

Digitales Kursbuch

Neurologie

Refresher

03. – 04.02.2023 Köln

www.fomf.de



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Neurologie ist eines der sich am dynamischsten entwickelnden Fachgebiete der Medizin. Die Kehrseite ist eine immer weiter zunehmende Detailtiefe des Wissens zu den Ursachen neurologischer Erkrankungen, der Differentialdiagnostik und der Differentialtherapie. Gleichzeitig gilt es den Überblick zu behalten, um sowohl in der Akutbehandlung von Notfällen wie auch in der Betreuung chronisch Kranker das Richtige zum richtigen Zeitpunkt tun zu können. Den Diagnostik- und Therapiewandel kompetent zu managen und die aktuellen Trends und Studien zu berücksichtigen stellt im Alltag jede Neurologin und jeden Neurologen, ob jung oder alt, ob neu im Feld oder „erfahren“ vor immense Herausforderungen.

Der Neurologie Refresher Köln 2023 deckt wieder wichtige große Themen der Neurologie ab: Neurologische Bewegungsstörungen, alte Patientinnen und Patienten, Demenzen, neuroinfektiolo-

gische und -immunologische Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems und der Muskeln, die vaskuläre Neurologie sowie Kopfschmerz, Epilepsie und Hirntumore, bis hin zu neuen Therapieverfahren: Antisense, Check-Point, Small molecules.

Als Referentinnen und Referenten konnten wieder ausgewiesene Expertinnen und Experten für die unterschiedlichen Themen gewonnen werden, die praxis-orientiert das jeweilige Thema darstellen mit einem besonderen Fokus auf die wesentlichen Entwicklungen der letzten 12 Monate.

Freuen Sie sich mit mir auf ein spannendes Programm und tolle Referentinnen und Referenten!

Prof. Dr. Gereon Fink

Universitätsklinikum Köln
Wissenschaftlicher Leiter

Programm

Neurologie Refresher Köln

3. Februar - 4. Februar 2023

Freitag 03.02.2023

07:30 **Beginn Registrierung Block A**

08:25 **Begrüßung**

Block A

08:30 **Beginn Block A**

Neurologie I

08:30	Parkinson-Syndrome	<i>M. Barbe</i>
09:10	Demenzen	<i>Ö. Onur</i>
09:50	Liquorzirkulationsstörungen incl. Normaldruck-Hydrozephalus	<i>G. Fink</i>
10:30	Pause	
11:00	Neurogene Dysphagien	<i>S. Suntrup-Krüger</i>
11:40	Der ältere neurologische Patient: Implikationen für den Alltag	<i>C. von Arnim</i>
12:20	Ende Block A	
12:25	Pompe-Erkrankung: Diagnostik und kausale Therapieoptionen (Symposium Sanofi)	<i>C. Lampe</i>
12:55	Prophylaxe der Migräne – Update der Leitlinien und Einordnung der CGRP-Antikörper (Symposium Lundbeck)	<i>A. Heinze</i>
13:25	Ende	
13:25	Mittagspause	
13:45	Beginn Registrierung Block B	
Block B		
14:15	Beginn Block B	
Neurologie II		
14:15	Neurogene Blasenstörungen	<i>A. van Ophoven</i>
15:00	Polyneuropathien	<i>H. Lehmann</i>
15:45	Pause	
16:15	Schlaganfall	<i>M. Grond</i>
17:00	Neurologische Intensivmedizin	<i>G. Fink</i>
17:45	Ende Block B	

Programm

Neurologie Refresher Köln

3. Februar - 4. Februar 2023

Samstag 04.02.2023

07:30 **Beginn Registrierung Block C**

08:25 **Begrüßung**

Block C

08:30 **Beginn Block C**

Neurologie III

08:30	SARS-CoV-2 bedingte neurologische Erkrankungen	<i>P. Berlit</i>
09:10	Erregerbedingte ZNS-Erkrankungen	<i>U. Meyding-Lamade</i>
09:50	Pause	
10:20	Multiple Sklerose	<i>F. Zipp</i>
11:00	Kopfschmerz	<i>D. Holle-Lee</i>
11:40	Hirntumore	<i>U. Herrlinger</i>
12:20	Ende Block C	

12:25 Seltene neuromuskuläre Erkrankungen: Nicht-dystrophe Myotonien und Myasthenia gravis (Symposium Hormosan) *C. Schneider-Gold*

12:55 **Ende**

12:55 Mittagspause

13:15 **Beginn Registrierung Block D**

Block D

13:45 **Beginn Block D**

Neurologie IV

13:45	Epilepsie	<i>Y. Weber</i>
14:30	Myasthene Syndrome	<i>M. Schroeter</i>
15:15	Pause	
15:45	Myositiden und Myopathien	<i>S. Jander</i>
16:30	Neue Therapieverfahren: Antisense, Check-Point, Small molecules	<i>T. Hagenacker</i>
17:15	Ende Block D	

Programm

Neurologie Refresher Köln

3. Februar - 4. Februar 2023

Wissenschaftliche Leitung

Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Fink

Uniklinik Köln - Klinik und Poliklinik für Neurologie

Referierende

Neurologie I

Univ.-Prof. Dr. Michael Barbe, Uniklinik Köln - Klinik und Poliklinik für Neurologie

Univ.-Prof. Dr. med. Özgür Onur, Uniklinik Köln - Klinik und Poliklinik für Neurologie

Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Fink, Uniklinik Köln - Klinik und Poliklinik für Neurologie

Univ.-Prof.- Dr. med. Sonja Suntrup-Krüger, Universitätsklinikum Münster - Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie

Prof. Dr. Christine von Arnim, Universitätsmedizin Göttingen - Klinik für Geriatrie

Neurologie II

Univ.-Prof. Dr. med. Arndt van Ophoven, Marien Hospital Herne - Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. Helmar Lehmann, Klinikum Leverkusen - Klinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Martin Grond, Kreisklinikum Siegen - Klinik für Neurologie

Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Fink, Uniklinik Köln - Klinik und Poliklinik für Neurologie

Neurologie III

Prof. Dr. med. Peter Berlit, Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Prof. Dr. Uta Meyding-Lamade, Krankenhaus Nordwest GmbH

Prof. Dr. med. Frauke Zipp, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz - Klinik und Poliklinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee, Kopfschmerzzentrum Universitätsklinikum Essen

Prof. Dr. med. Ulrich Herrlinger, Universitätsklinikum Bonn

Neurologie IV

Univ.-Prof. Dr. med. Yvonne Weber, Uniklinik RWTH Aachen - Klinik für Neurologie

Univ.-Prof. Dr. Michael Schroeter, Uniklinik Köln - Klinik und Poliklinik für Neurologie

Prof Dr. Sebastian Jander, Marien Hospital Düsseldorf

Prof. Dr. Tim Hagenacker, Universitätsklinikum Essen (AöR)

Symposiumsreferierende

Dr. med. Axel Heinze, Schmerzlinik Kiel

Dr. med. Christina Lampe, Universitätsklinikum Gießen - Kinderneurologie und Sozialpädiatrie

Prof. Christiane Schneider-Gold, St. Josef-Hospital - Katholisches Klinikum Bochum

Veranstaltungen 2023

Allgemeinmedizin

- 18. – 21.01.2023 Livestream ↗)
- 03. – 06.05.2023 Köln 📍
- 07. – 10.06.2023 Berlin 📍
- 14. – 17.06.2023 Hamburg 📍
- 05. – 08.07.2023 München 📍
- 08. – 11.11.2023 Hamburg 📍
- 22. – 25.11.2023 Leipzig 📍
- 22. – 25.11.2023 München 📍
- 29.11. – 02.12.23 Livestream ↗)
- 06. – 09.12.2023 Stuttgart 📍
- 13. – 16.12.2023 Berlin 📍
- 17. – 20.01.2024 Köln 📍
- 24. – 27.01.2024 Livestream ↗)

Allgemein- und Innere Medizin

- 28.02. – 04.03.2023 Köln 📍
- 05. – 09.06.2023 Leipzig 📍
- 10. – 14.10.2023 Frankfurt 📍

Innere Medizin

- 11. – 14.01.2023 Berlin 📍
- 18. – 21.01.2023 Hamburg 📍
- 22. – 25.11.2023 Frankfurt 📍
- 13. – 16.12.2023 Köln 📍
- 24. – 27.01.2024 Hamburg 📍
- 21. – 24.02.2024 Berlin 📍

Hausärzte

- 10. – 11.03.2023 Livestream ↗)
- 15. – 16.09.2023 Livestream ↗)

Anästhesie und Intensivmedizin

- 05. – 06.05.2023 Köln 📍

Dermatologie und Allergologie

- 16. – 18.03.2023 Köln 📍
- 29.06. – 01.07.23 Berlin 📍

» Dermatologie

- 📍 WebUp Experten-Forum
- 01.03.2023
- 17.05.2023
- 13.09.2023
- 23.11.2023

» Allergologie

- 📍 WebUp Experten-Forum
- 28.06.2023
- 01.11.2023

Diabetes

- 03. – 04.11.2023 Berlin 📍
- 01. – 02.12.2023 Köln 📍

» Diabetes / Endokrinologie

- 📍 WebUp Experten-Forum
- 07.06.2023
- 27.09.2023

Gastroenterologie

- 16. – 18.11.2023 Köln 📍
- 23. – 25.11.2023 Berlin 📍

- 📍 WebUp Experten-Forum
- 15.03.2023
- 20.09.2023

Gynäkologie

- 11. – 13.05.2023 Köln 📍
- 15. – 17.06.2023 München 📍

- 📍 WebUp Experten-Forum
- 26.04.2023
- 25.10.2023

Hämato / Onko

- 05. – 06.05.2023 Frankfurt 📍
- 23. – 24.06.2023 Hamburg 📍
- 03. – 04.11.2023 Köln 📍
- 10. – 11.11.2023 Stuttgart 📍
- 08. – 09.12.2023 Berlin 📍

HNO

- 📍 WebUp Experten-Forum
- 08.03.2023
- 06.09.2023

Immunonkologika und gezielte Therapien

- 07. – 08.07.2023 München 📍

- Hybrid-Veranstaltung [Standort] + 📍
- Virtuelle Veranstaltung Livestream ↗)
- Virtuelle Veranstaltung 📍 WebUp Experten-Forum

Infektiologie

26. – 28.01.2023 München 
Sept. 2023 Berlin 

 **WebUp** Experten-Forum
26.04.2023
29.11.2023

Jungärzte

28. – 30.09.2023 Livestream 

Kardiologie

09. – 11.02.2023 Köln 
16. – 18.11.2023 Berlin 
22. – 24.02.2024 Köln 

 **WebUp** Experten-Forum
26.04.2023
11.10.2023

Neurologie

03. – 04.02.2023 Köln 
01. – 02.12.2023 Hamburg 
02. – 03.02.2024 Köln 

 **WebUp** Experten-Forum
19.04.2023
11.10.2023

Ophthalmologie

 **WebUp** Experten-Forum
31.05.2023
06.12.2023

Pädiatrie

09. – 11.11.2023 Berlin 
23. – 25.11.2023 Köln 

 **WebUp** Experten-Forum
31.05.2023
06.09.2023

Pneumologie

02. – 04.11.2023 Köln 
Herbst 2023 Berlin oder
München 

 **WebUp** Experten-Forum
29.03.2023
11.10.2023

Psychiatrie und Psychotherapie

23. – 25.03.2023 Frankfurt 
15. – 17.06.2023 Berlin 
Herbst 2023 München 
Herbst 2023 Hamburg 

Rheuma / Nephro

26. – 28.10.2023 München 
16. – 18.11.2023 Hamburg 

» Rheumatologie

 **WebUp** Experten-Forum
25.01.2023
20.09.2023

» Nephrologie

 **WebUp** Experten-Forum
08.03.2023
29.11.2023

Rare Diseases

 **WebUp** Experten-Forum
07.06.2023
13.09.2023

Urologie

Herbst 2023 Berlin 

 **WebUp** Experten-Forum
31.05.2023
06.12.2023

Onko Experten-Forum

12.05.2023 München 
«Gastrointestinal»
24.05.2023 Bonn  «Lunge»
05.07.2023 Lübeck  «Leukämie»

 **WebUp** Experten-Forum
29.03.2023 «Ernährung des
Tumorpatienten»
28.06.2023 «Urologie»

Sept. 2023 Mannheim
«Gynäkologie»
Herbst 2023 Oldenburg «Lunge»

 **WebUp** Experten-Forum
Sept. 2023
«Gastrointestinal»
Nov. 2023 «Lymphome &
Multiples Myelom»
Herbst 2023 «Leukämie»

Hybrid-Veranstaltung [Standort] + 
Virtuelle Veranstaltung Livestream 
Virtuelle Veranstaltung  **WebUp** Experten-Forum

Änderungen vorbehalten

www.fomf.de

Unsere neue Mitgliedschaft

50 CME Punkte und unlimitierter Zugriff auf alle Kurse

FOMF Mitgliedschaft Online

- ✓ 50 CME Punkte bei Livestream-Teilnahme
danach weiterhin:
- ✓ Unlimitierte Teilnahme bei allen Kursen via Livestream
- ✓ Unlimitierter OnDemand Zugriff
- ✓ 100+ Kurse in der **Mediathek**

€ **570** / Jahr

Jederzeit kündbar

Sparen Sie bis zu **50%**

FOMF Mitgliedschaft Hybrid

- ✓ 50 CME Punkte wahlweise bei Vor-Ort- oder Livestream-Teilnahme*
danach weiterhin:
- ✓ Unlimitierte Teilnahme bei allen Kursen via Livestream
- ✓ Unlimitierter OnDemand Zugriff
- ✓ 100+ Kurse in der **Mediathek**

€ **660** / Jahr

Jederzeit kündbar

Einzelkursbuchung

- ✓ 4 Tage, z. B. Allgemeinmedizin Refresher
- ✓ 32 CME Punkte**
- ✗ Kein OnDemand Zugriff auf die Videos nach der Veranstaltung

€ **690**

* Bis zu max. 6 Tage Vor-Ort-Teilnahme

** Punkte werden angefragt

100+

CME Kurse via Livestream und vor Ort

1000+

OnDemand Vorträge in der Mediathek

1500+

CME Livestream-Stunden pro Jahr

150+

aktuelle Online-Seminare

www.fomf.de

Mediathek und Livestream-Plattform

MEDIATHEK KOSTENLOS TESTEN

Refresher | Kurse



Allgemeinmedizin
Refresher

07. – 10.06.2023
Berlin
57 Vorträge **32 CME***



Dermatologie und Allergologie
Refresher

29.06. – 01.07.2023
Berlin
30 Vorträge **24 CME***



Gynäkologie
Refresher

15. – 17.06.2023
München
30 Vorträge **24 CME***



Psychiatrie und Psychotherapie
Refresher

15. – 17.06.2023
Berlin
29 Vorträge **24 CME***

Kardiologie



Vorhofflimmern – ein Update
Prof. Dr. Marc Horlitz



Akutes Koronarsyndrom
Dr. Christian Spies



Chronisches Koronarsyndrom
Dr. Maria Isabel Körber



Kardio-Onkologie
Dr. Katharina Seuthe



Postinfarktth Management
Prof. Dr. Thors

Diabetes



Diabetes



Diabetes



Diabetes



Diabetes



Diabetes

FOMF Fortbildungsformate

vor Ort, via Livestream und on demand

WebUp | Online Vorträge

Unser kostenfreies und interaktives Online-Format "WebUp" bietet Online-Vorträge und Online-Expertengespräche mit spannenden Updates zu relevanten medizinischen Fachthemen.

Sie können dem Online-Vortrag in Echtzeit via Livestream folgen oder ihn on demand auf unserer Mediathek jederzeit abrufen.

Bei Live-Teilnahme können Sie Ihre Fragen an ausgewiesene ExpertInnen über die Chatfunktion stellen und Sie erhalten bis zu 3 CME Punkte.

- › Teilnahme via Livestream und on demand
- › Kostenfrei
- › Kompakt (1 bis 3 Stunden)
- › Bis zu 3 CME Punkte bei Live-Teilnahme

6 Highlights in 60 Minuten

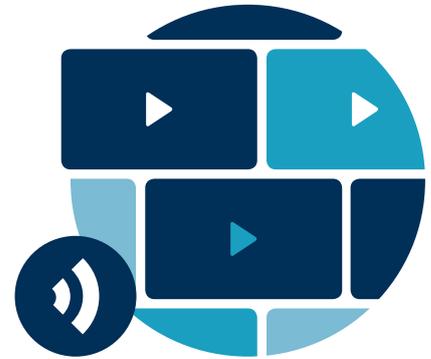
- › 6 topaktuelle Themen in 60 Minuten präsentiert
- › Mit FachexpertInnen und anschließender Fragerunde bei Live-Teilnahme
- › Produktneutrale & wissenschaftlich relevante Themen

Experten-Forum

- › Fundierte Fortbildung mit ausgewiesenen FachexpertInnen
- › Kompakt (3 Stunden)
- › Bis zu 3 CME Punkte bei Live-Teilnahme
- › Moderierte Diskussions- und Fragerunde mit Live-Chat

Im Fokus

- › In 45 Minuten liegt der Fokus auf einem aktuellen und relevanten Schwerpunkt
- › Präsentiert von ausgewiesenen FachexpertInnen mit anschließender Fragerunde bei Live-Teilnahme



Refresher und Onko | Experten-Forum | Zertifizierte Fortbildungen

Zertifizierte, halbtägige- bis fünftägige Fortbildungen für Ärztinnen und Ärzte vor Ort und/oder via Livestream sowie on demand in der Mediathek. Unsere ExpertInnen liefern Ihnen praxisorientierte Updates über die neuesten diagnostischen und therapeutischen Entwicklungen, abgestimmt auf Ihre konkreten Bedürfnisse. Sie erhalten pro Tag bis zu 8 CME Punkte.

- › Zertifizierte Fortbildungen, bis zu 8 CME Punkte pro Tag
- › Updates zu den neuesten Leitlinien
- › Praxisorientierte und neutrale Vorträge
- › Erfahrene und renommierte Referierende
- › Fallbeispiele, Fragerunden, TED-Abstimmungen (vor Ort und via Chatfunktion)
- › Umfangreiche Kursunterlagen mit den Präsentationen
- › Teilnahme vor Ort und via Livestream

Vorträge OnDemand – Exklusiv für Mitglieder

Mit einer aktiven Mitgliedschaft erhalten Sie Zugriff auf die Videoaufzeichnungen aus unseren Refreschern und Onko Experten-Foren sowie exklusives Zusatzmaterial. Es erwarten Sie Updates über die neuesten diagnostischen und therapeutischen Leitlinien der Medizin – präsentiert von ausgewiesenen FachexpertInnen.



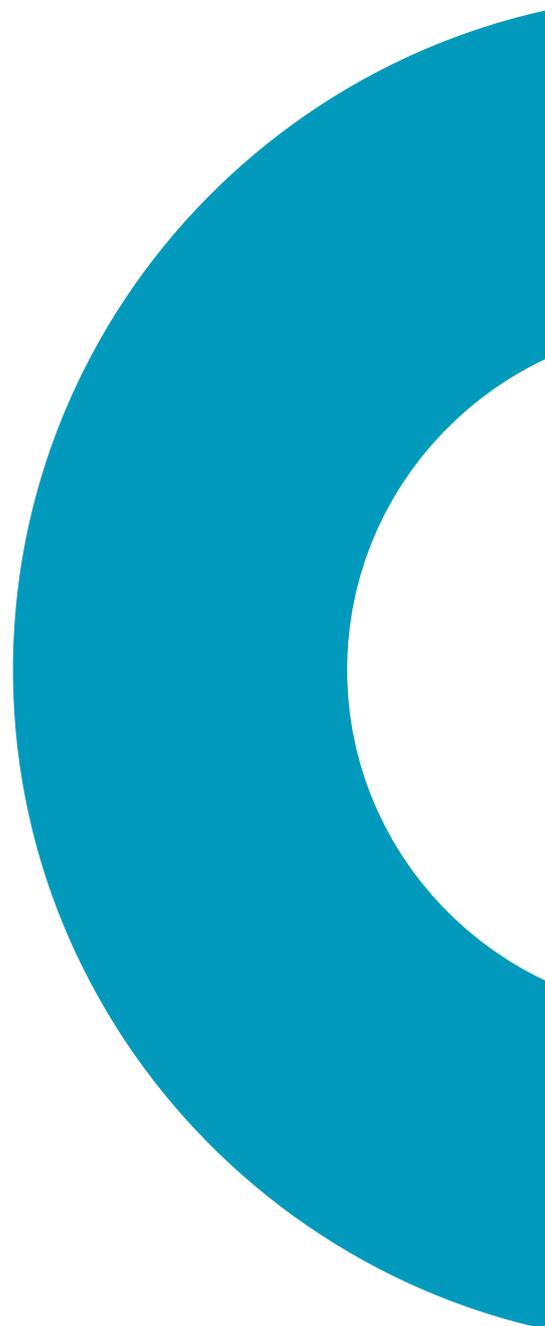
SummedUp | Das Minuten Update

Von ExpertInnen präsentierte Kurzvorträge mit ärztlich relevanten Inhalten. In ca. 5 Minuten erhalten Sie ein Update über die Diagnostik und Therapie eines Fachthemas und Kongress-Highlights. Diese Kurzvorträge sind on demand in der Mediathek verfügbar.

- › 5 bis 10 Minuten Update
- › Video OnDemand
- › Ausgewiesene ExpertInnen

Tag 1

Block A



Parkinsonsyndrome

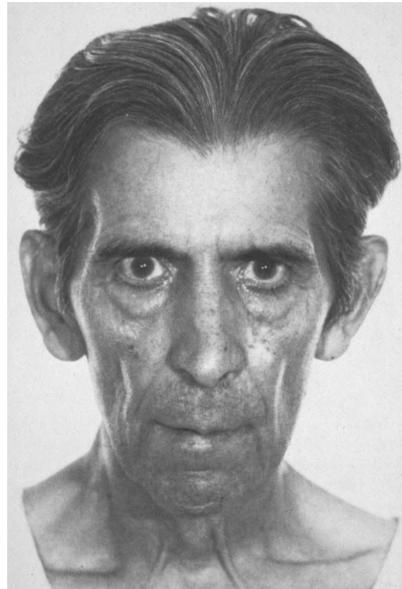
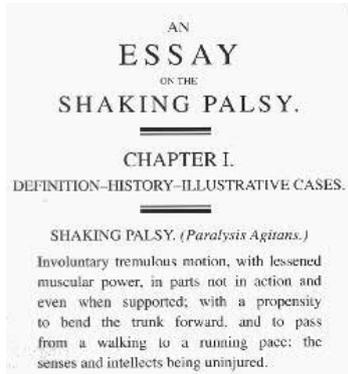
Univ.-Prof. Michael T. Barbe
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Neurologie-Refresher
03.02.2023



Financial Disclosure

- M. T. Barbe received speaker's honoraria from Medtronic, Boston Scientific, Abbott (formerly St. Jude), GE Medical, UCB, Apothekerverband Köln e.V. and Bial as well as research funding from the Felgenhauer-Stiftung, Forschungspool Klinische Studien (University of Cologne), Horizon 2020 (Gondola), Medtronic (ODIS, OPEL/BeAble), and Boston Scientific and advisory honoraria (IQWiG).

Klinisches Bild



FOMF

FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG

Diagnosestellung

- Kardinalsymptome
 - Bradykinese
 - Ruhetremor
 - Rigor
 - Posturale Instabilität

Bradykinese + 1 weiteres Kardinalsymptom = Parkinsonsyndrom

- cMRT
- Ggf. DATScan (wichtig keine Unterscheidung typisches vs. atypisches Parkinsonsyndrom möglich)

Kriterien idiopathisches Parkinsonsyndrom

2. MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD

2.1 Main criteria

Bradykinesia	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Rest tremor	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Rigidity	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown

2.2 Supportive criteria

Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy.	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Presence of levodopa-induced dyskinesia	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Rest tremor of a limb	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown



Kriterien idiopathisches Parkinsonsyndrom

2.3 Absolute exclusion criteria

Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Downward vertical supranuclear gaze palsy , or selective slowing of downward vertical saccades	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria within the first 5 y of disease	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Percentage of observable improvement related to Levodopa therapy	<input type="text" value=""/> %	<input type="checkbox"/> unknown	
Unequivocal cortical sensory loss, clear limb ideomotor apraxia , or progressive aphasia	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician , based on the full diagnostic assessment	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
feels that an alternative syndrome is more likely than PD			

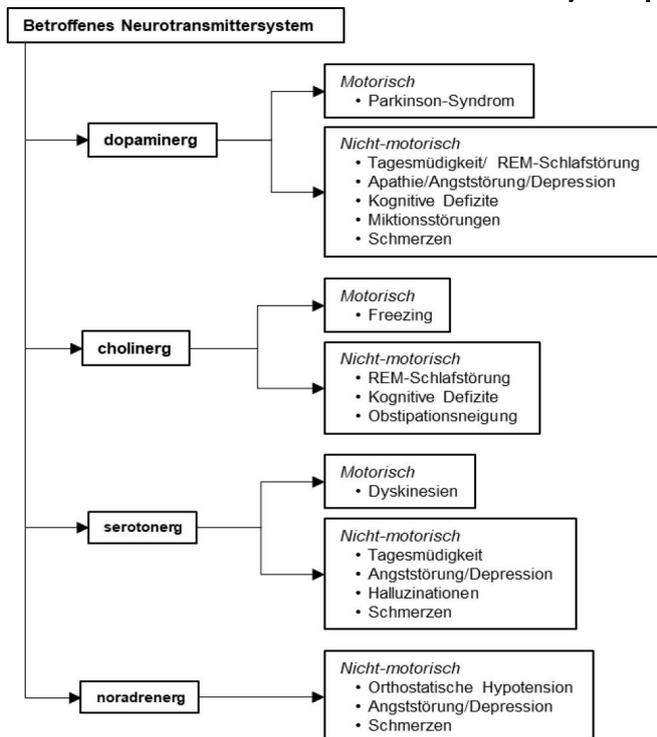
Kriterien idiopathisches Parkinsonsyndrom

2.4 Red flags

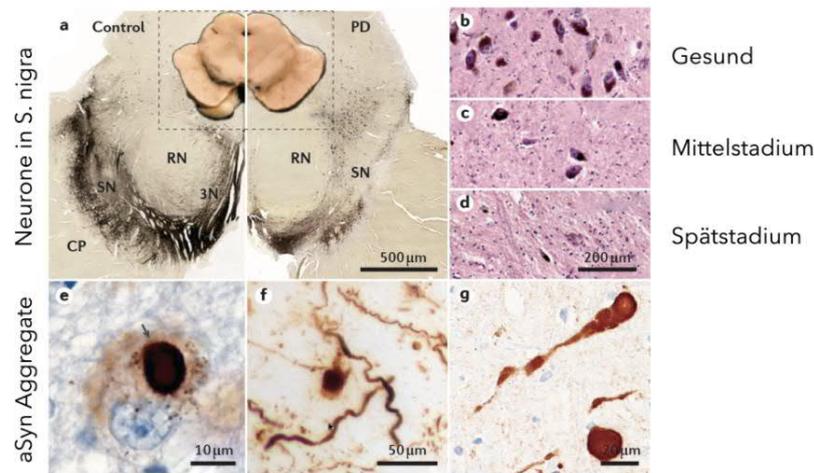
Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria or severe dysphagia within first 5 y	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Severe autonomic failure in the first 5 y of disease	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Recurrent (>1/y) falls because of impaired balance within 3 y of onset	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 y	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration.	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown
Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> unknown



Nicht-motorische Symptome



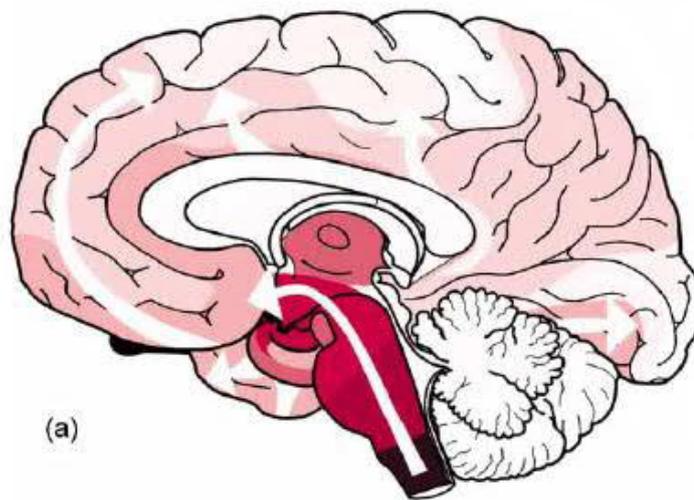
Pathologie Morbus Parkinson



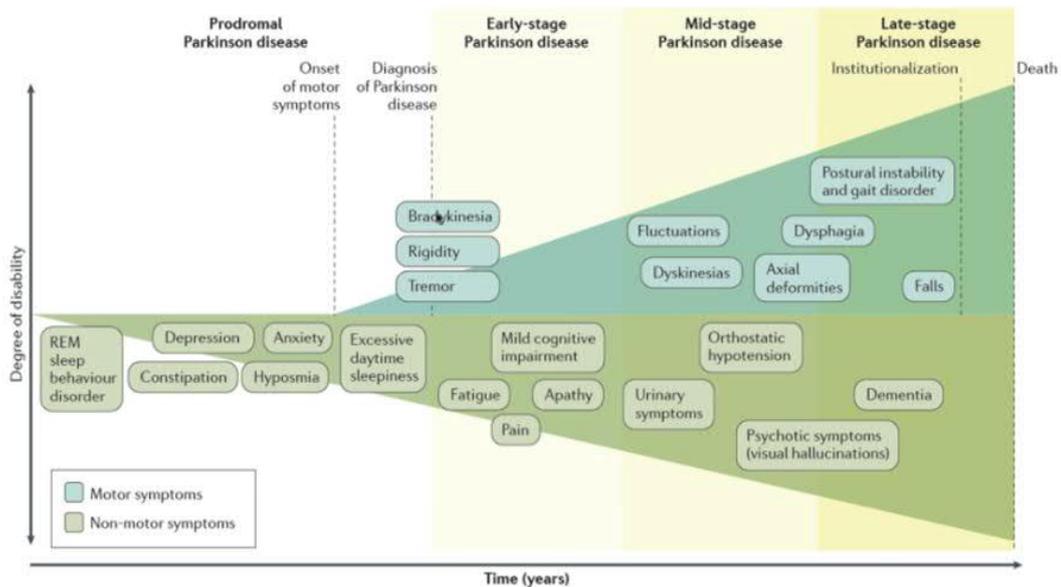
Poewe 2017



Braak-Stadien



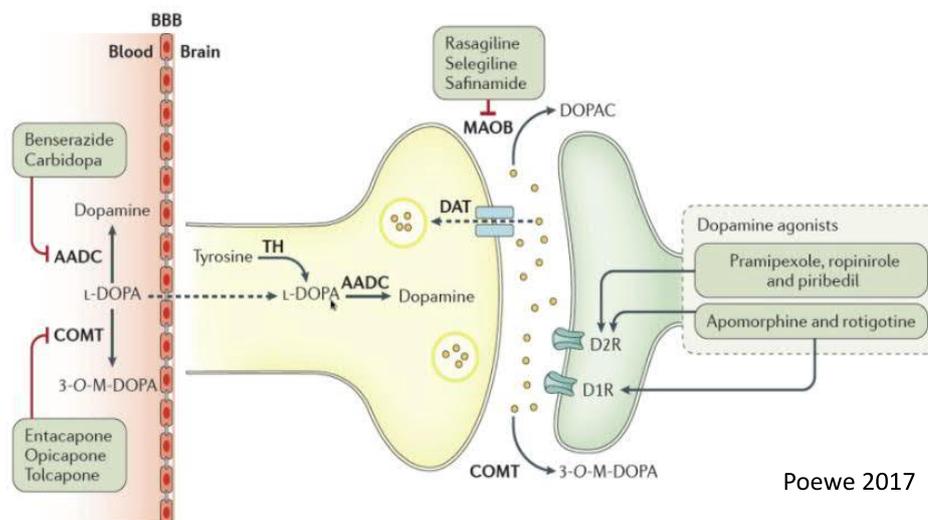
Krankheitsverlauf



Poewe 2017



Prinzipien der medikamentösen Therapie

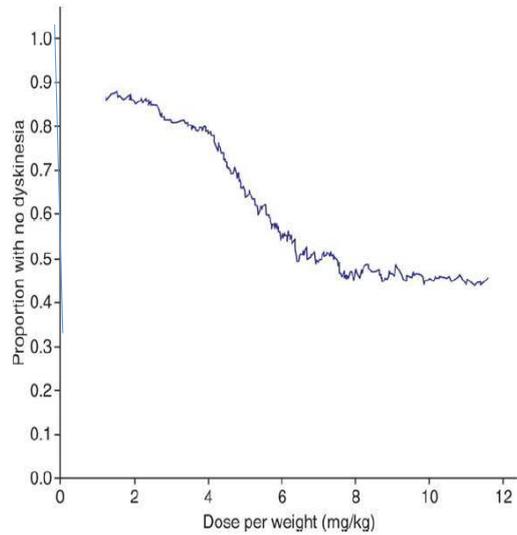
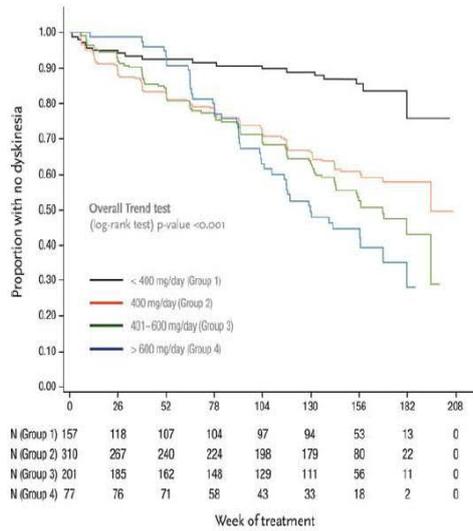


Poewe 2017

L-Dopa in der Frühphase

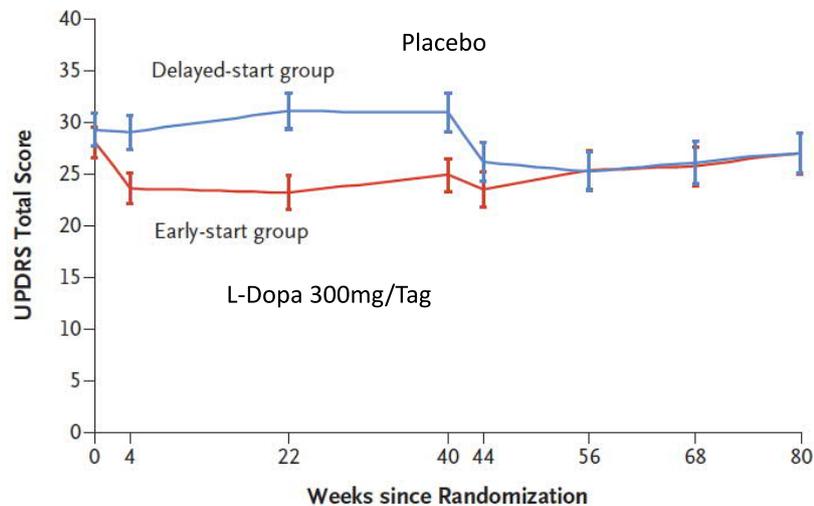
Factors Predictive of the Development of Levodopa-Induced Dyskinesia and Wearing-Off in Parkinson's Disease

C. Warren Olanow, MD, FRCP, ^{1,2*} Karl Kieburtz, MD, MPH, ³ Olivier Rascol, MD, PhD, ⁴ Werner Poewe, MD, ⁵ Anthony H. Schapira, MD, DSc, FRCP, FMedSci, ⁶ Murat Emre, MD, ⁷ Helena Nissinen, MD, PhD, ⁸ Mika Leinonen, MSc, ⁹ Fabrizio Stocchi, MD, PhD, ^{2*} for the Striatal Dopamine Receptor Antagonist Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators

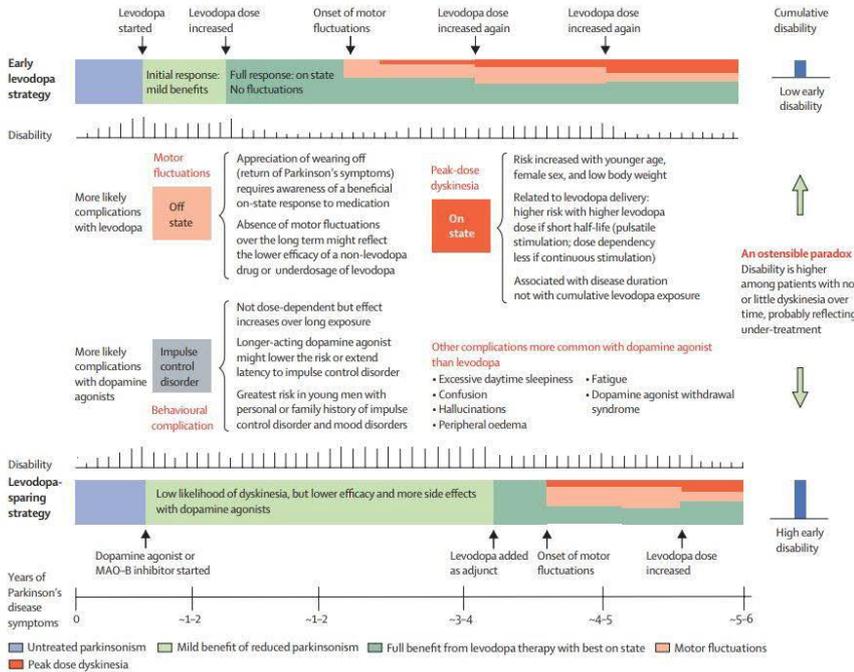


L-Dopa in der Frühphase?

Verschuor CVM, N Engl J Med 2019; 380; 315-24



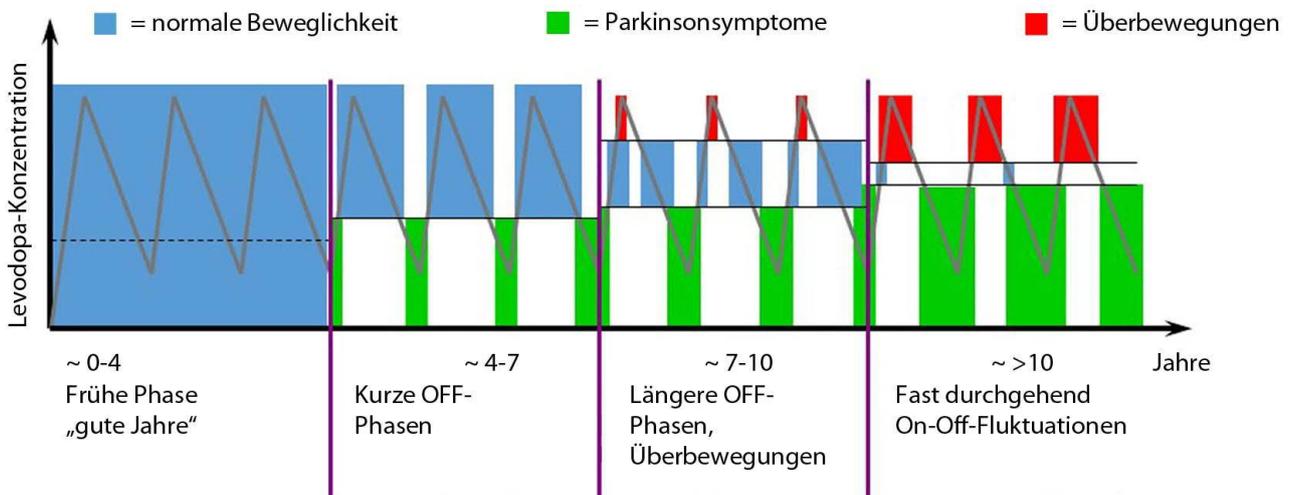
Dopaminagonist vs. L-Dopa



De Bie R, Clarke C, Espay A, Fox S, Lang A. Lancet Neurol 2020; 19:452-461



Konzept des Therapeutischen Fensters



Modifiziert nach Pötter-Nerger et al., InFo Neurologie und Psychiatrie 2014

5-2-1 Regel

Antonini, 2017:

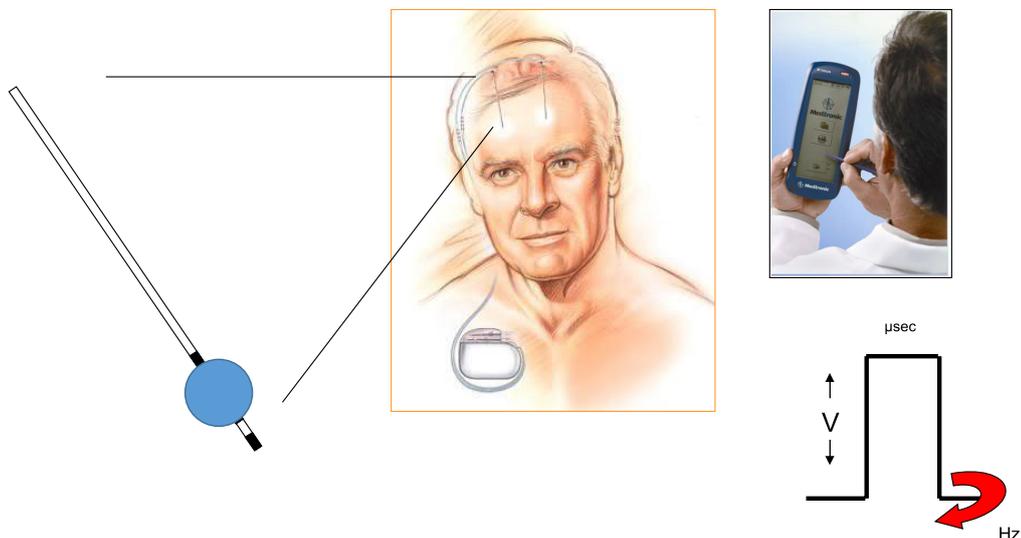
- Ergebnisse: 17 Parkinson-Experten (4 Runden)

- ≥ 5 Einnahmezeitpunkte/Tag
- OFF-Zeit: ≥ 2 Stunden/Tag
- ON-Zeit mit störenden Dyskinesien: ≥ 1 Stunde/Tag

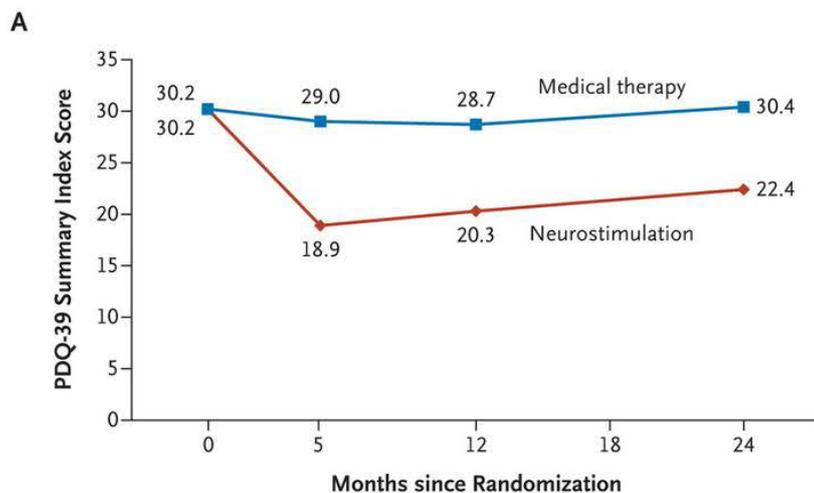
✓ OFF-Symptome mit Anprache auf dopaminerge Medikation und Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens



Tiefe Hirnstimulation



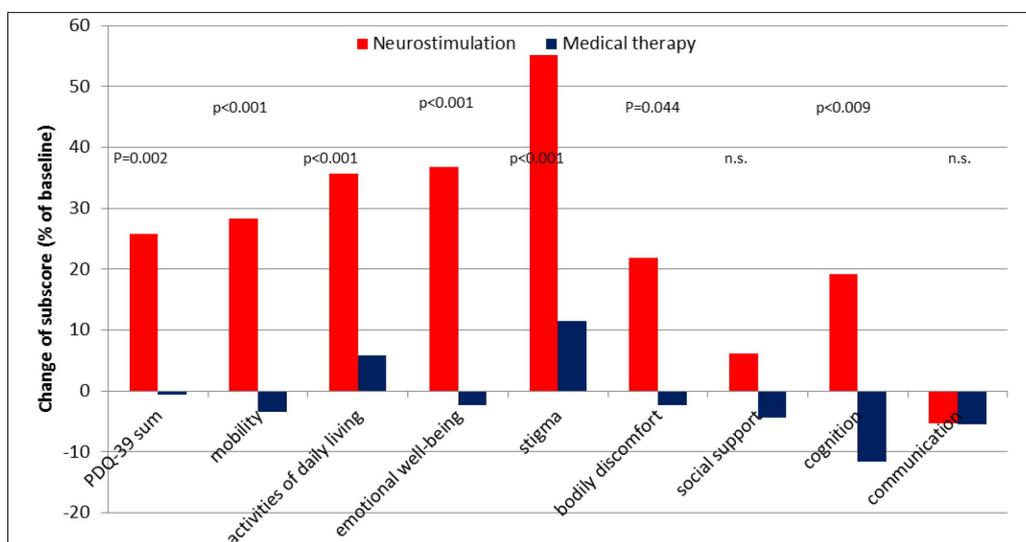
THS verbessert Lebensqualität



W.M. Schuepbach et al. N Engl J Med 2013



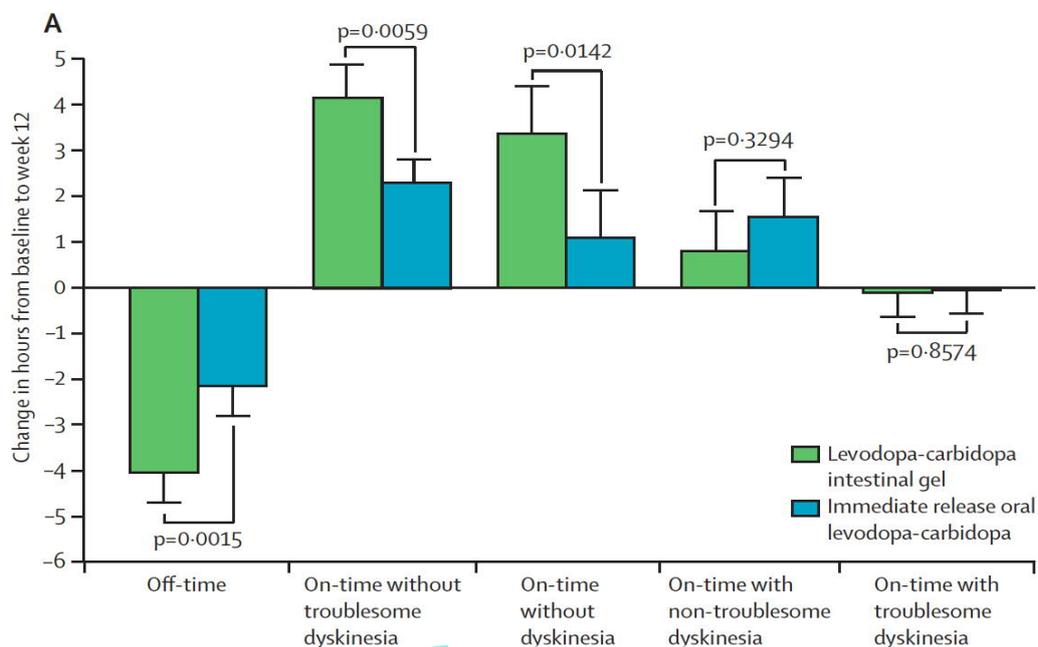
THS verbessert Lebensqualität



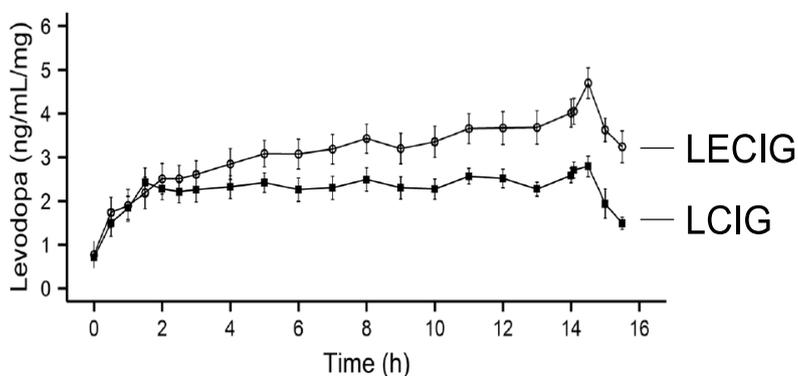
W.M. Schuepbach et al. N Engl J Med 2013

Intestinales L-Dopa-Gel (Duodopa)

Olanow et al., Lancet Neurol 2014; 13; 141-49



Intestinales L-Dopa-Entacapon-Gel



Levodopa-Entacapone-Carbidopa
 Intestinal Gel in Parkinson's
 Disease: A Randomized
 Crossover Study

N=11

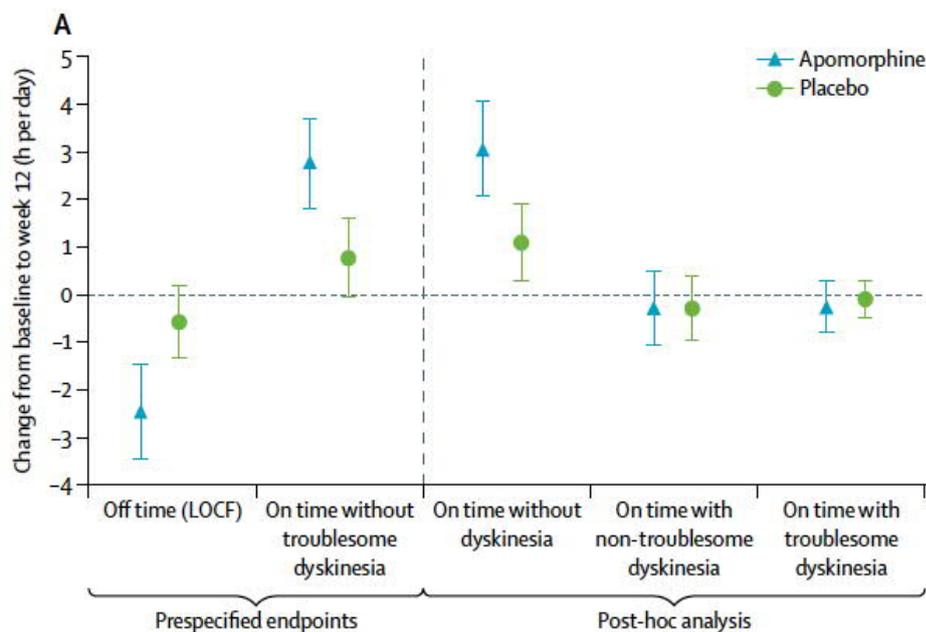


Marina Senek, MSc,¹ Elisabet I. Nielsen, PhD,² and
 Dag Nyholm, MD, PhD¹

¹Department of Neurosciences, Neurology, Uppsala University,
 Uppsala, Sweden; ²Department of Pharmaceutical Biosciences,
 Pharmacometrics, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Apomorphin-Pumpe subkutan

Katzenschlager R et al., Lancet Neurol 2018; 17; 749-59



Fazit

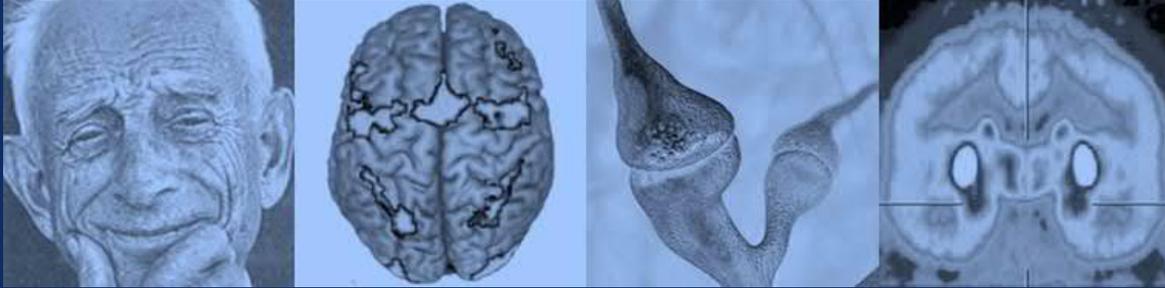
- Klinische Diagnose, DATScan nur in Einzelfällen
- L-Dopa bis 300mg/d in der Frühphase
- Dopaminagonisten gleichwertig, aber unterschiedliche Nebenwirkungsprofile
- Wirkschwankungen, 5-2-1 Regel
- Invasive Therapien bei Wirkfluktuationen, Patientenauswahl ist entscheidend
- Therapie in der Spätphase oftmals schwierig

Danke für die Aufmerksamkeit





UNIKLINIK KÖLN



Demenzen

Univ.-Prof. Dr. Özgür Onur

Leitender Oberarzt

Klinik und Poliklinik für Neurologie

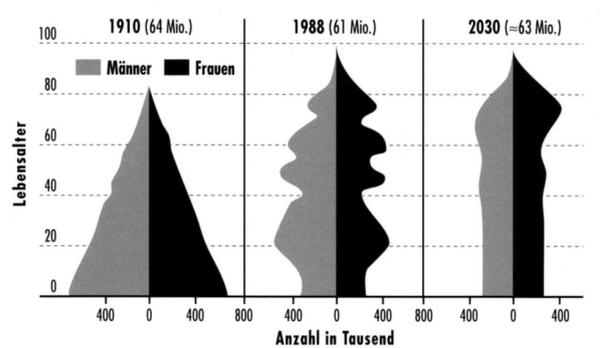
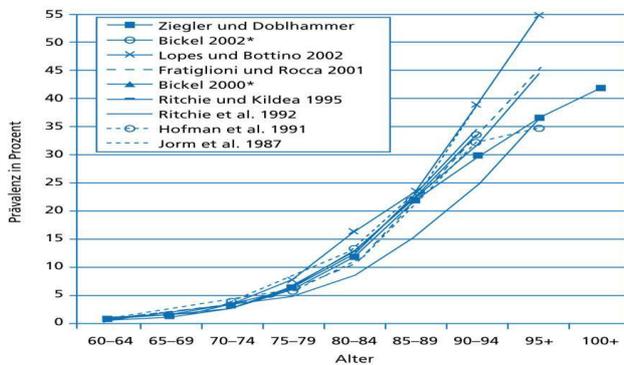
Interessenskonflikte:

Berater- und Vortragshonorare für
Biogen, Boston Scientific und Functional Neuromodulation



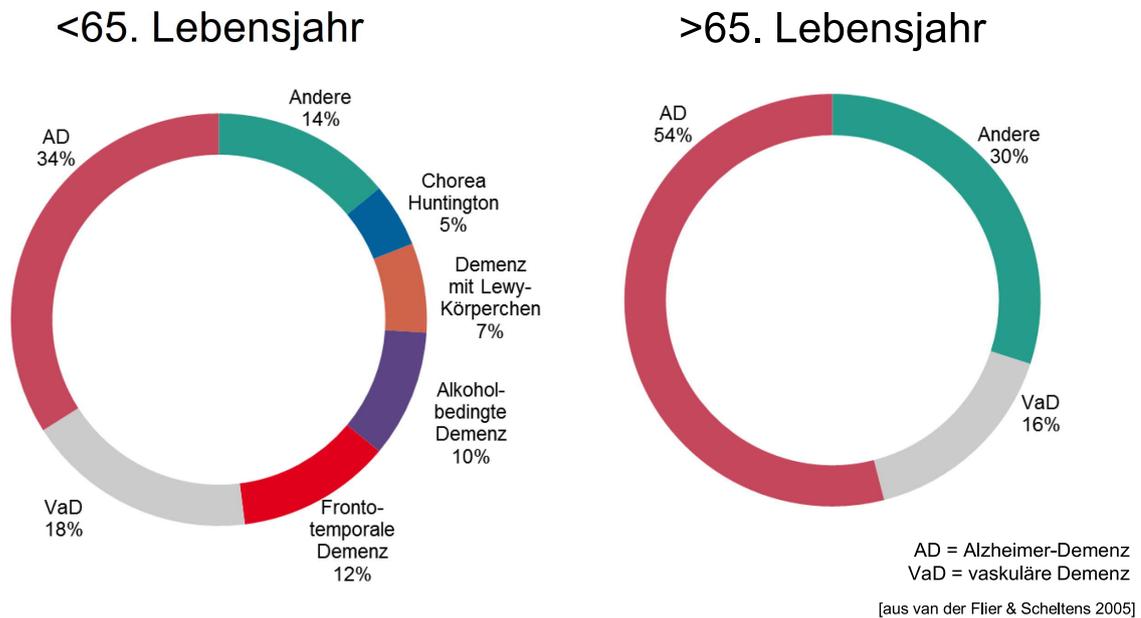
UNIKLINIK KÖLN

Wie häufig ist die Demenz?



[aus Ziegler und Doblhammer, 2009]

Häufigkeitsverteilung von Demenzursachen



Demenzsyndrom – symptomatische Ursachen

- Hormon, Vitamin- und Elektrolytstörungen (v.a. Hypothyreose, Pellagra)
- chronische Intoxikationen (**Alkohol (!)**, Metalle, Gifte, Medikamente)
- psychiatrische Erkrankungen („Pseudodemenz“; langjährige Psychose – Defektzustand)
- seltene Infektionen, z.B. Lues, AIDS, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), Creutzfeld-Jakob-Erkrankung
- seltene nicht-infektiöse Ursachen, z.B. limbische Enzephalitis (paraneoplastisch), Sarkoidose, mitochondriale Enzephalopathien, Morbus Wilson, Neuroakanthozytose
- Tumoren (insbesondere bifrontale Tumoren)
- Defektzustände, z.B. nach:
 - | Meningitis/Enzephalitis
 - | Radiatio
 - | Chemotherapie
 - | Multiple Sklerose
 - | hypoxischer Hirnschaden



Auszug aus Alzheimers Protokoll vom 6.11.1901

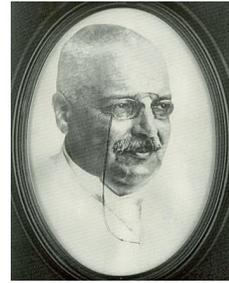
Sie saß auf ihrem Bett mit einem hilflosen
Gesichtsausdruck.

„Wie heißen Sie?“ – „Auguste.“

„Ihr Familienname?“ – „Auguste.“

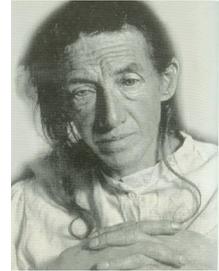
„Wie heißt Ihr Mann?“ – „Ich glaube, Auguste.“

„Sind Sie verheiratet?“ – „Zu Auguste.“



Alois Alzheimer

Auguste D.

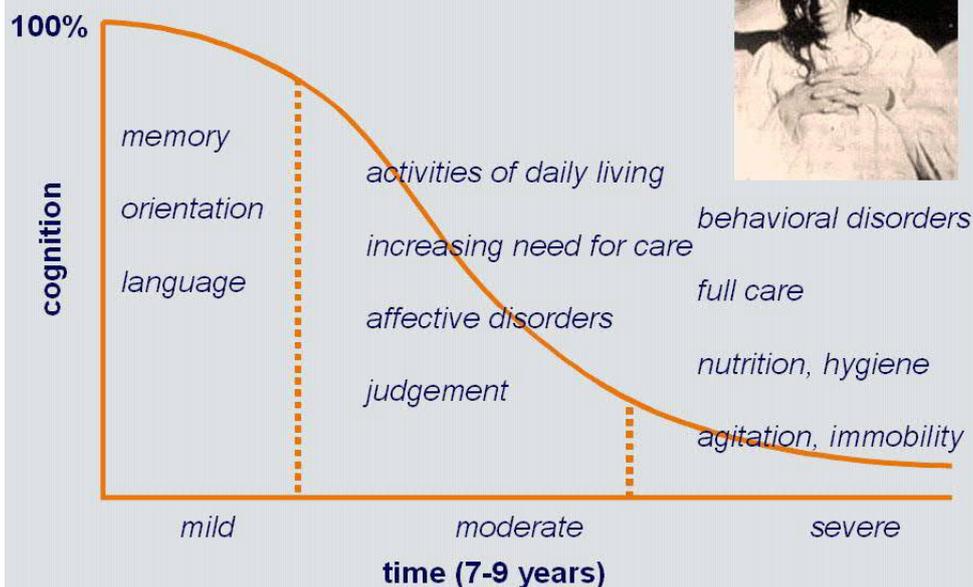


51-jährige Patientin

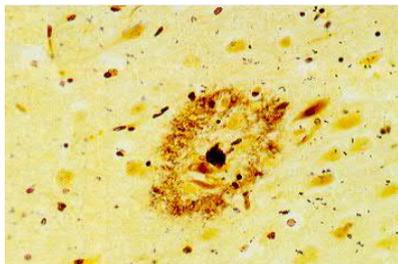
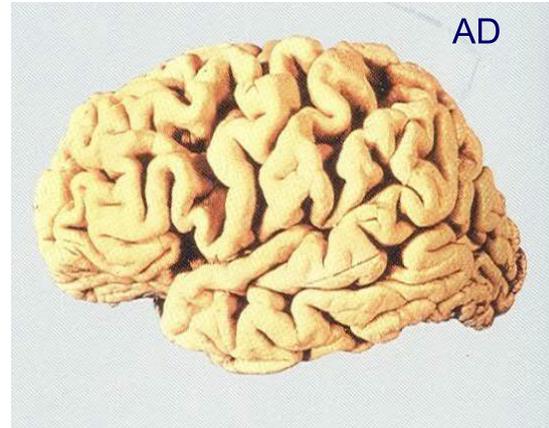
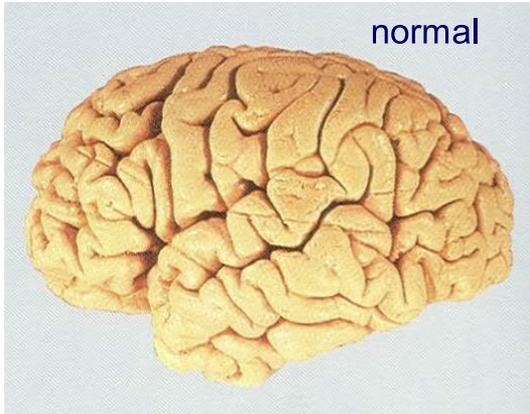
- paranoide Denkinhalte
- Gedächtnisschwäche
- zeitliche, örtliche Desorientierung
- Sprachstörungen
- "völlige Ratlosigkeit"



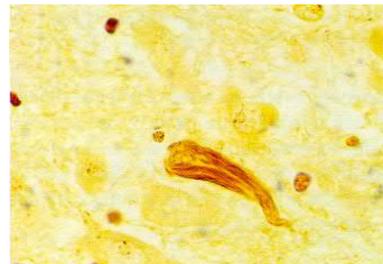
Alzheimer's disease: clinical course



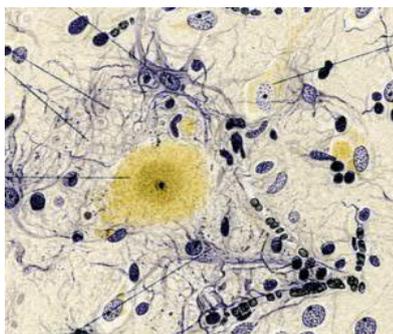
Anm.: Auguste D., 51 J., 1901



Amyloid-Ablagerungen:
Plaques



Alzheimer-Neurofibrillen:
Tangles





AT(N)-Klassifikation

Biomarker

Amyloid	Tau	Neurodegeneration
Aβ42 im Liquor	pTau im Liquor	Gesamt-Tau im Liquor
Amyloid-Quotient	Tau-PET	Hippokampus-Atrophie
Amyloid-PET		Hypometabolismus im Glucose-PET

Jack et al. Alz & Dem, 2018



AT(N) - Amyloid Tau (Neurodegeneration)

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Jack et al., A&D 2018



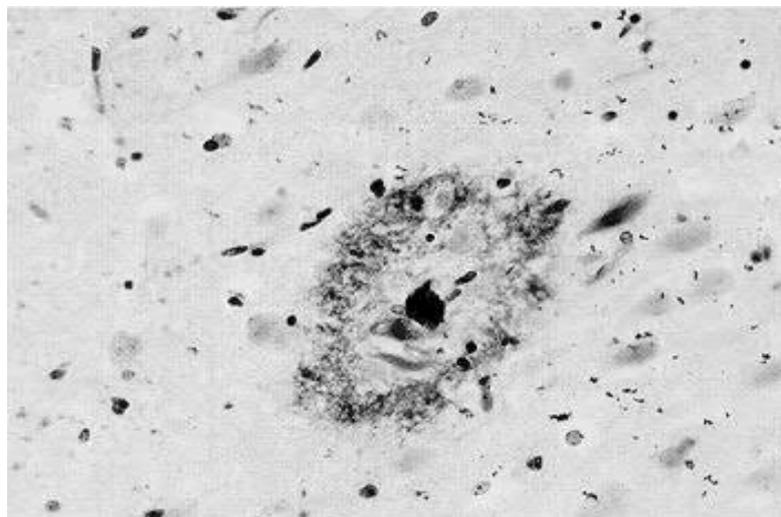
Syndrom <-> Proteinopathie

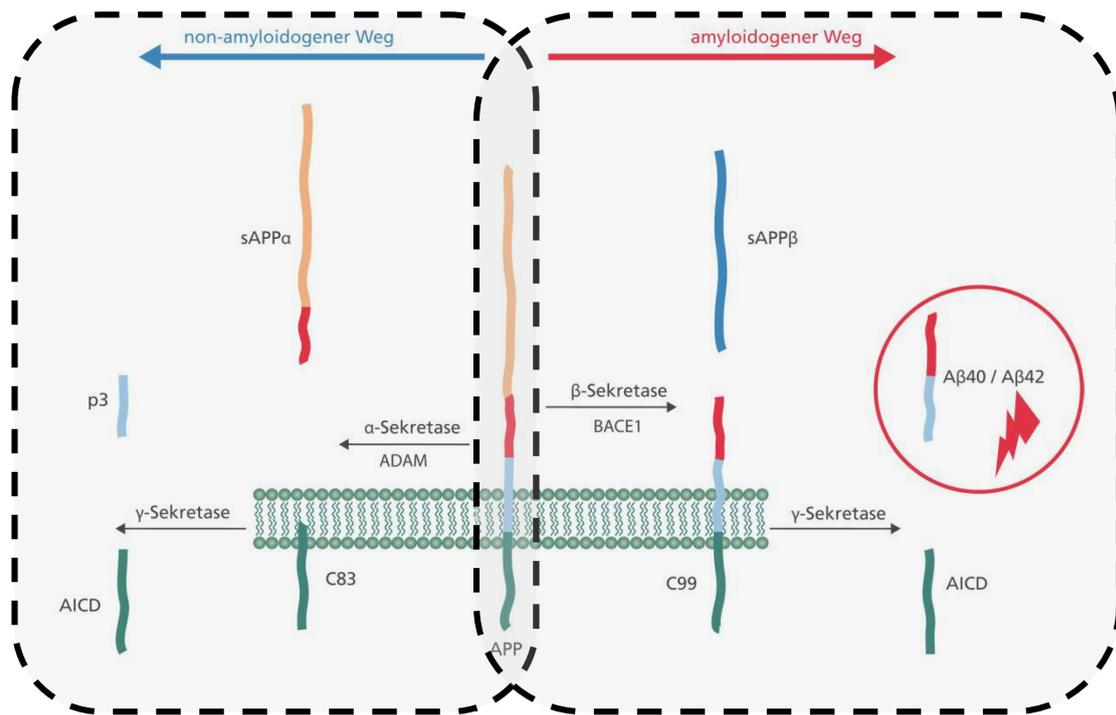
Syndromal Cognitive Stage				
	Cognitively unimpaired	MCI	dementia	
Biomarker Profile	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			

Jack et al., A&D 2018

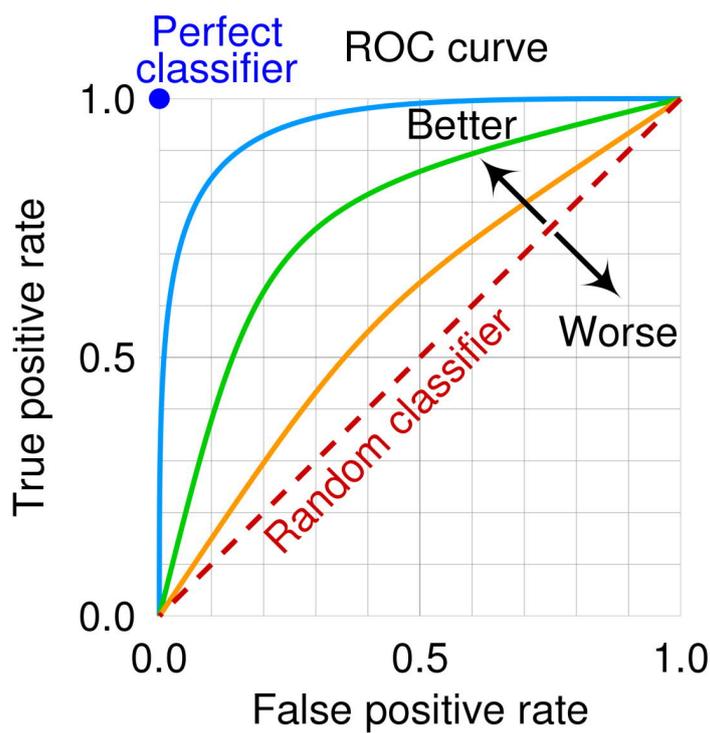


A - Amyloid



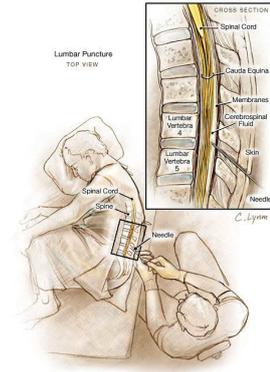
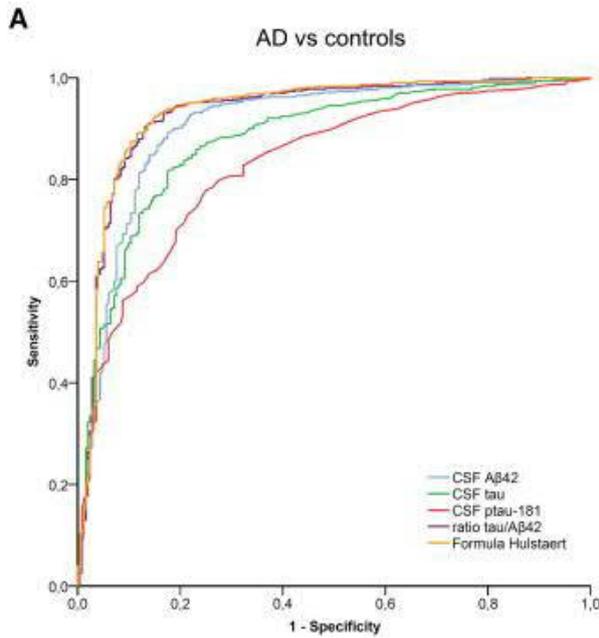


[Thathiah & De Strooper, 2011]





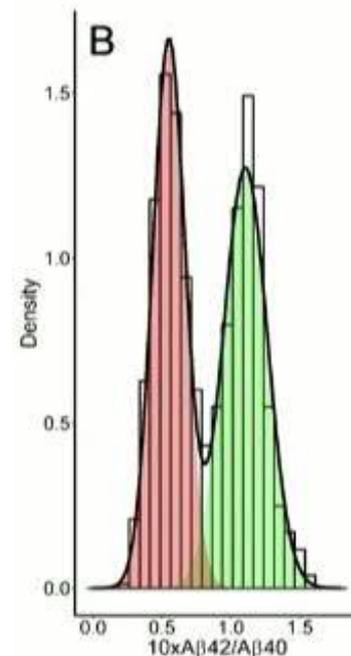
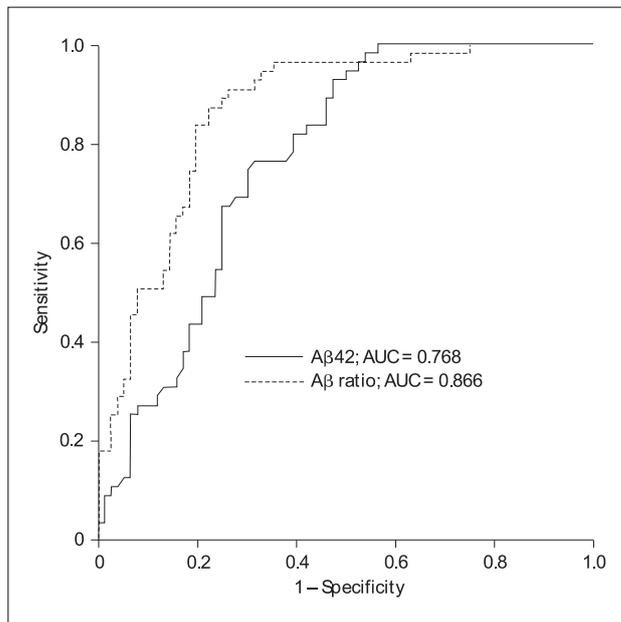
Neurodegenerationsmarker im Liquor



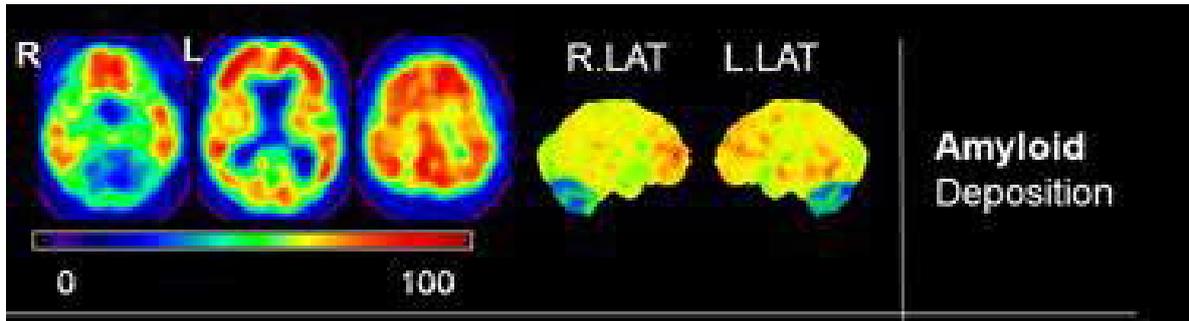
Duits et al., 2014



Ratios (beta-amyloid 40/42)



Hansson et al., 2007
Zetterberg, AAIC 2021



Dronse et al., 2016

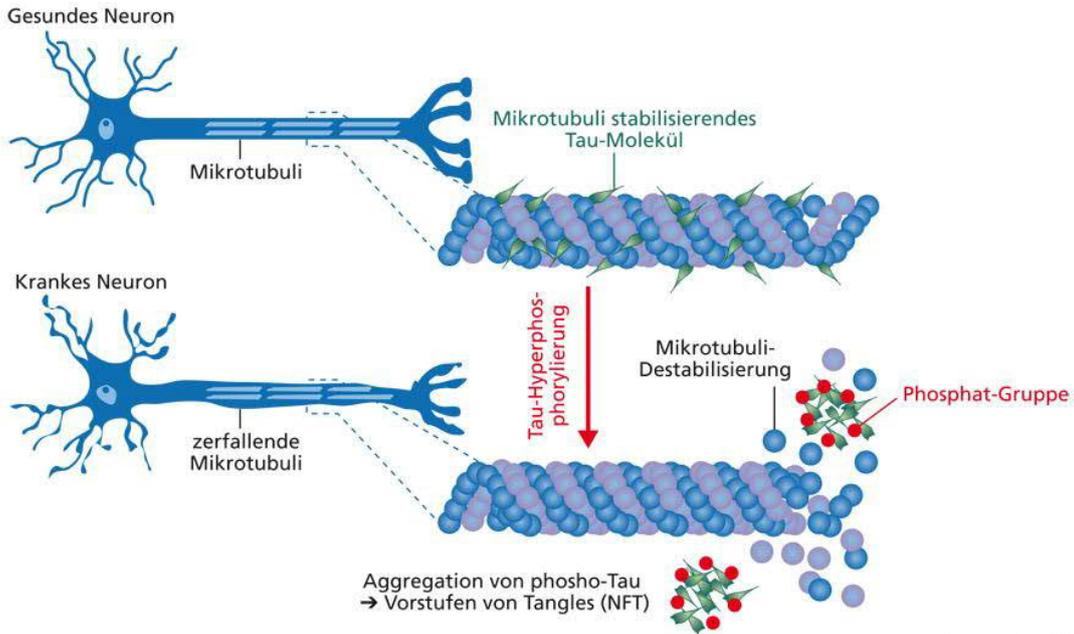


T - Tau





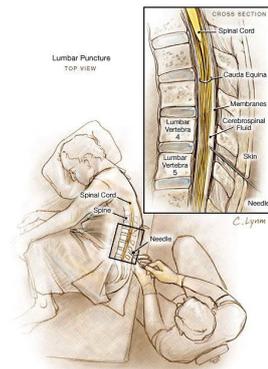
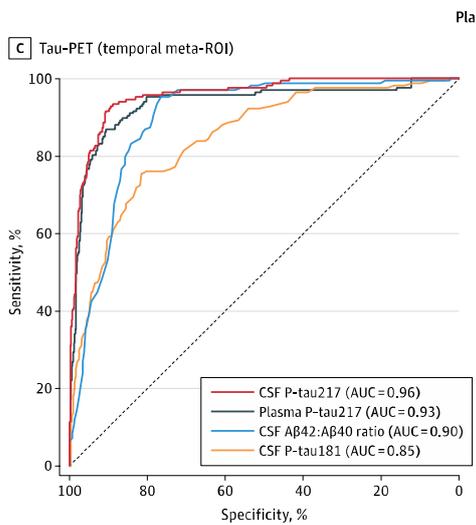
Tau



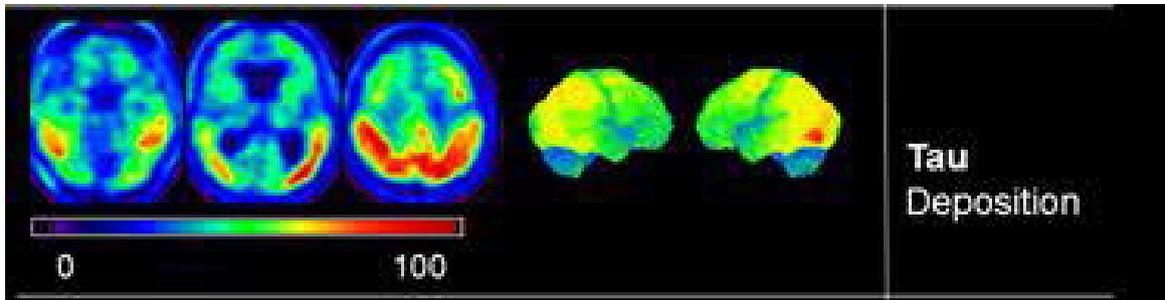
[aus Brunden et al., 2009]



Liquor



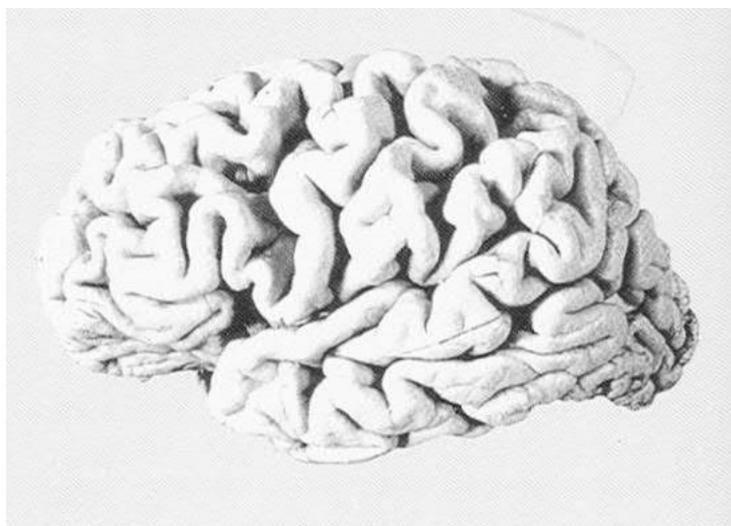
Palmquist et al., Jama 2020



Dronse et al., 2016



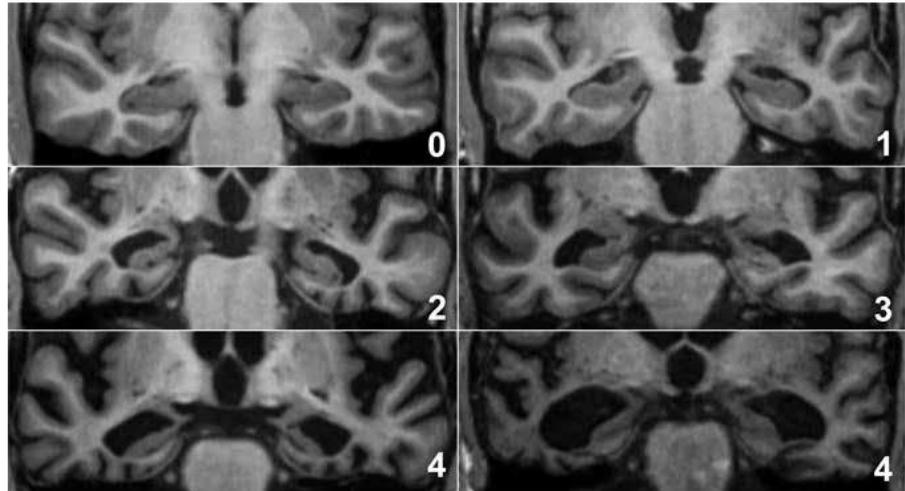
(N) - Neurodegeneration





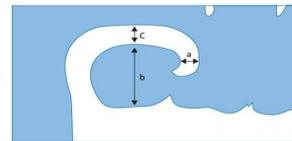
Atrophie des medialen
Temporallappens

Visuelle Klassifikation

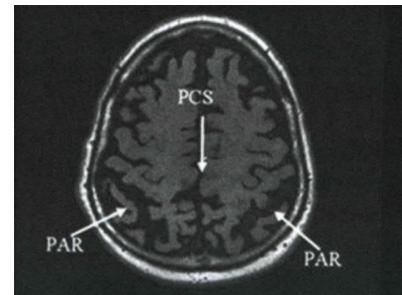
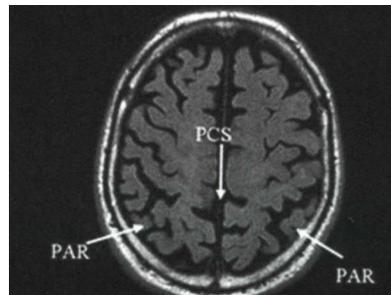
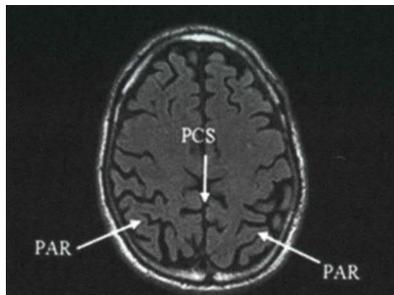
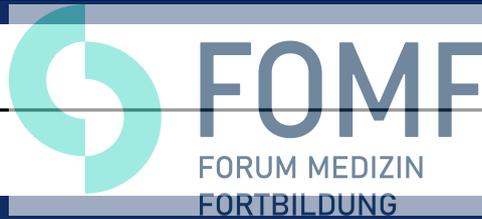


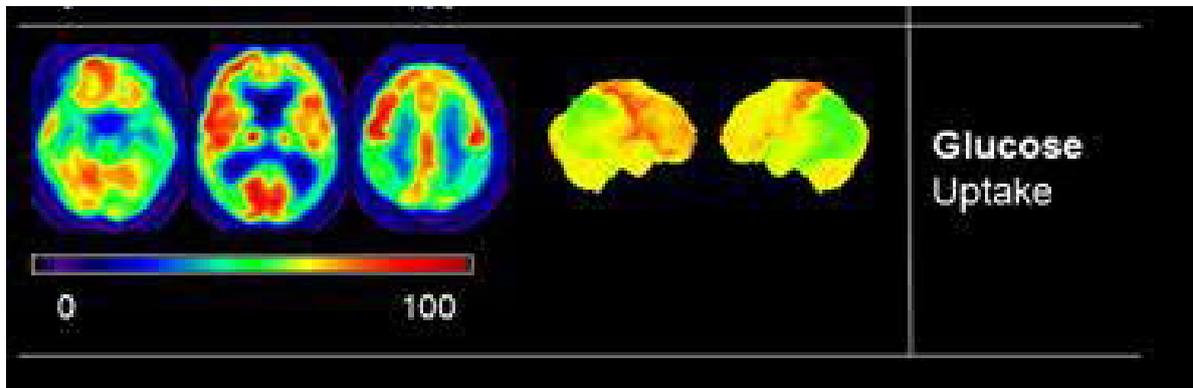
Scheltens Scale

MTA Score	Width of choroid fissure	Width of temporal horn	Height of hippocampus
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

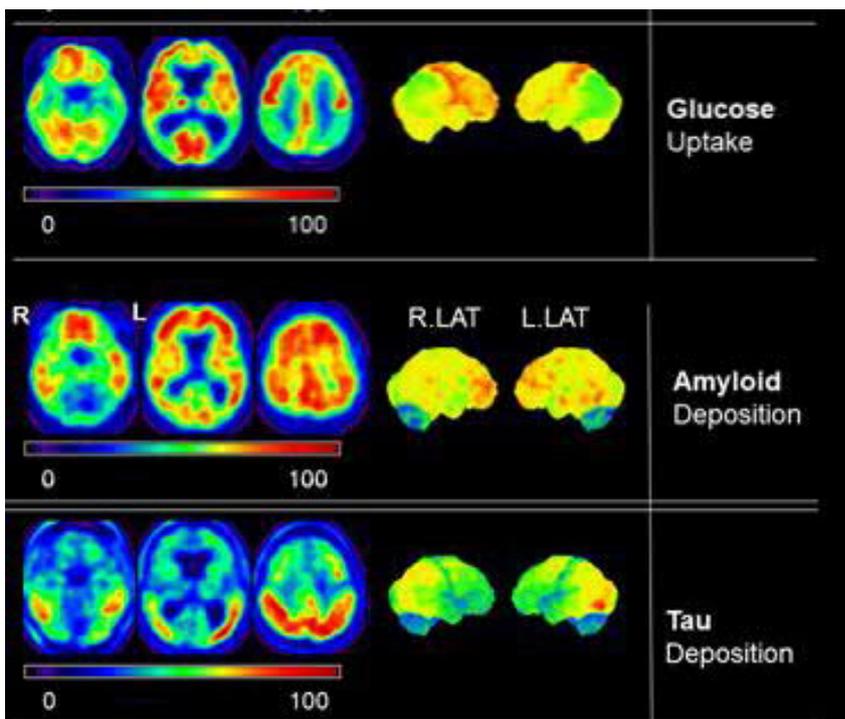


Harper et al. 2015, JNNP
Scheltens et al. 1992, JNNP

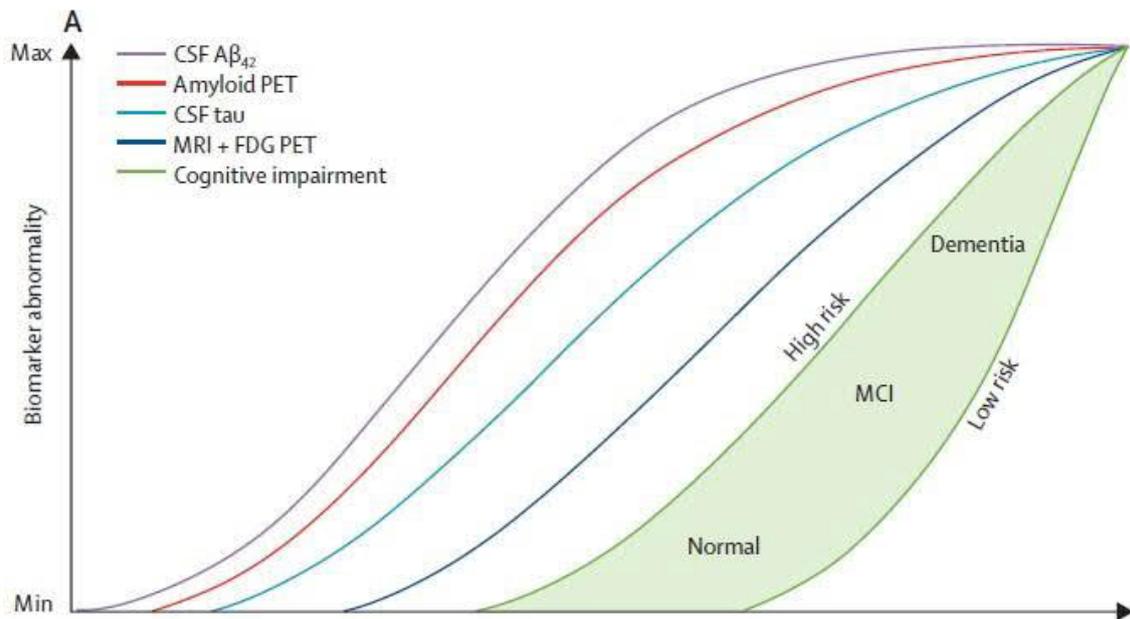




Dronse et al., 2016



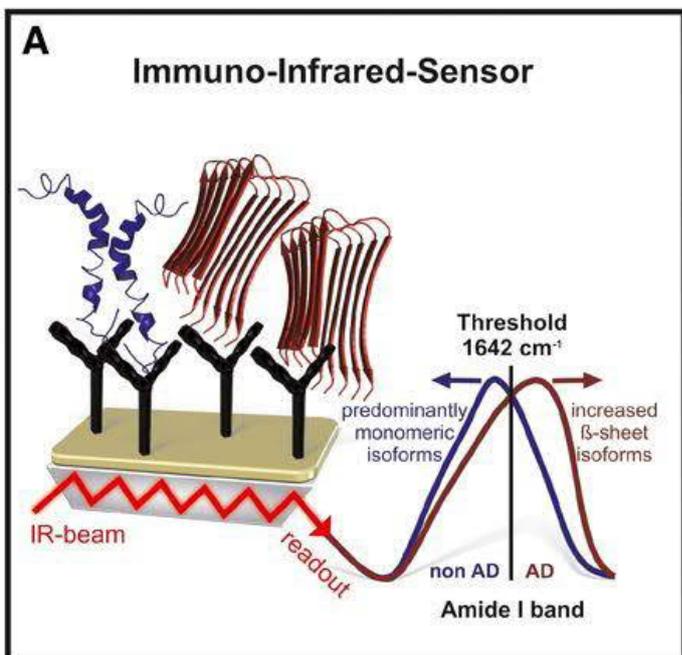
Dronse et al., 2016



Jack, Lancet Neurology 2013

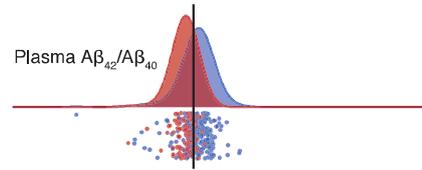
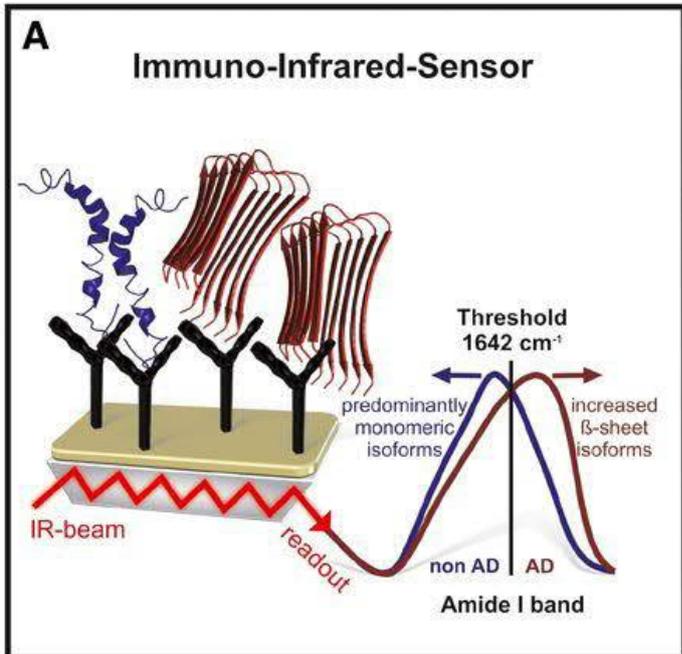


Biomarker im Serum



Nabers et al., 2018

Biomarker im Serum



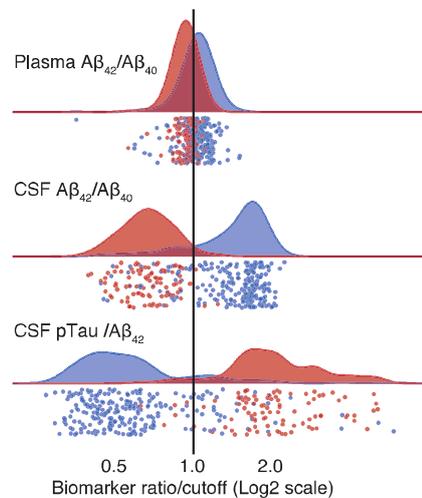
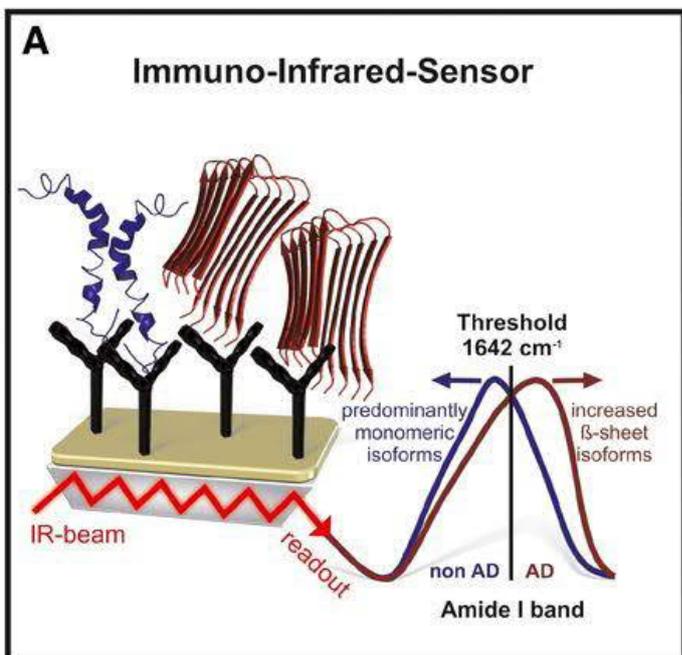
Amyloid PET • Negative • Positive

Nabers et al., 2018

Rabe et al., 2022



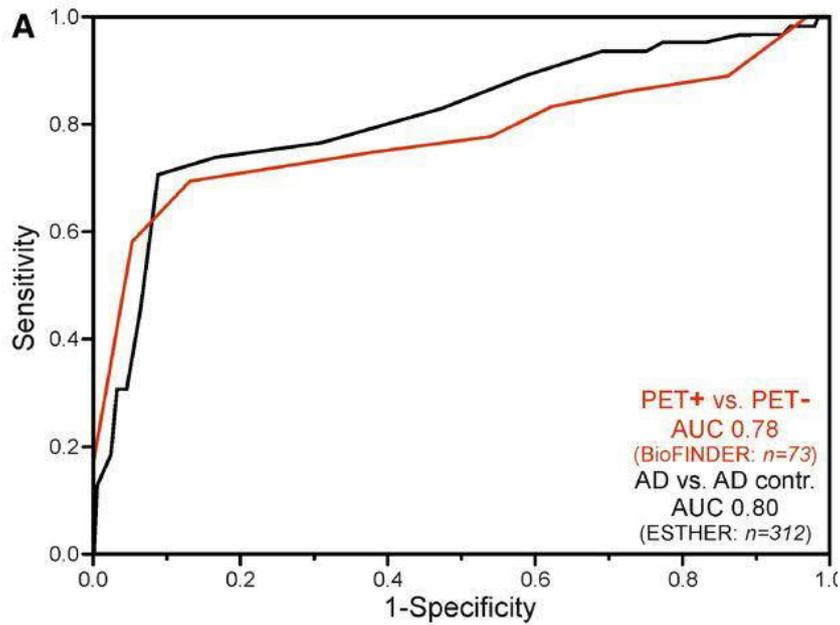
Biomarker im Serum



Amyloid PET • Negative • Positive

Nabers et al., 2018

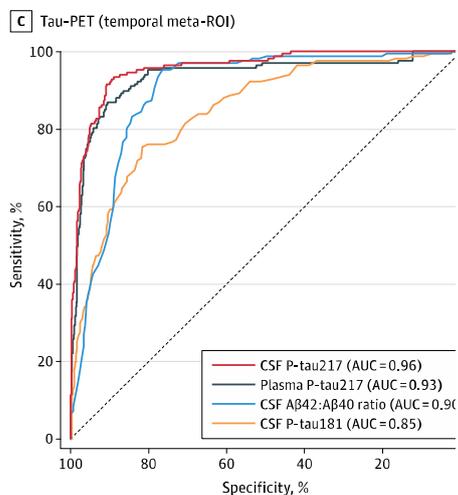
Rabe et al., 2022



Nabers et al., 2018
Palmquist et al., 2019



Plasma p-Tau 217

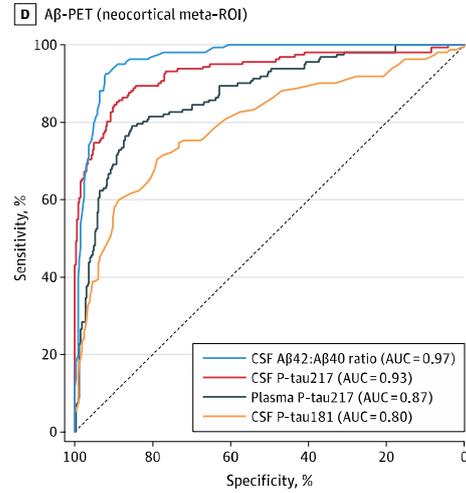
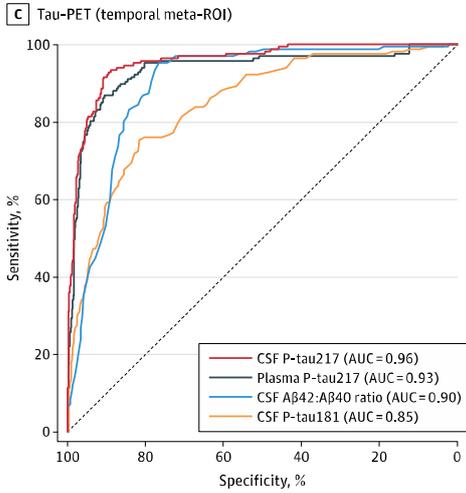


Palmquist et al., Jama 2020

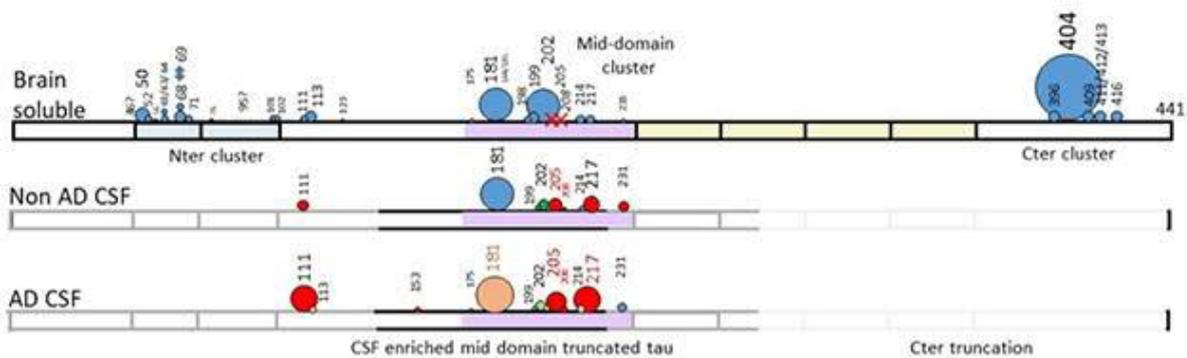


Plasma p-Tau 217

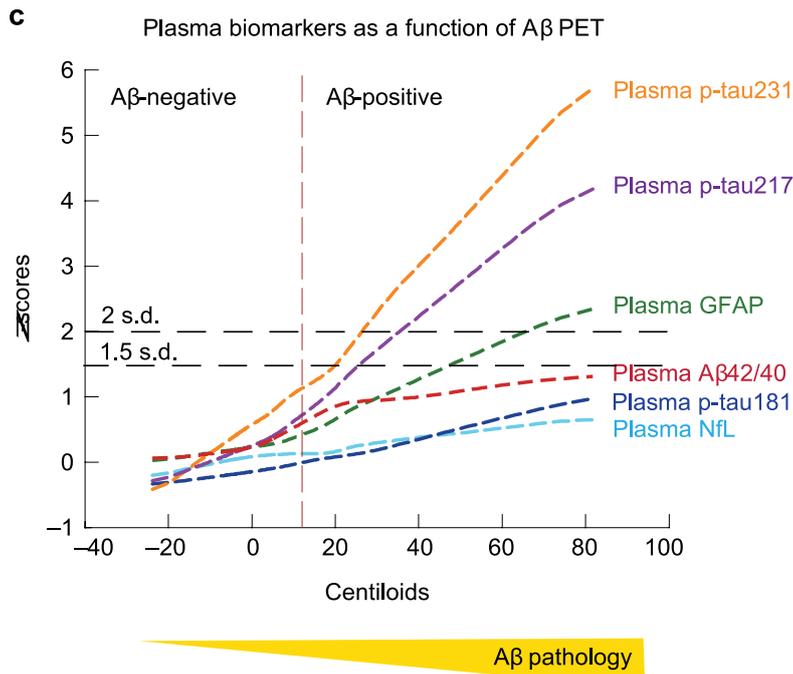
Plasma P-tau217 vs CSF biomarkers



Palmquist et al., Jama 2020

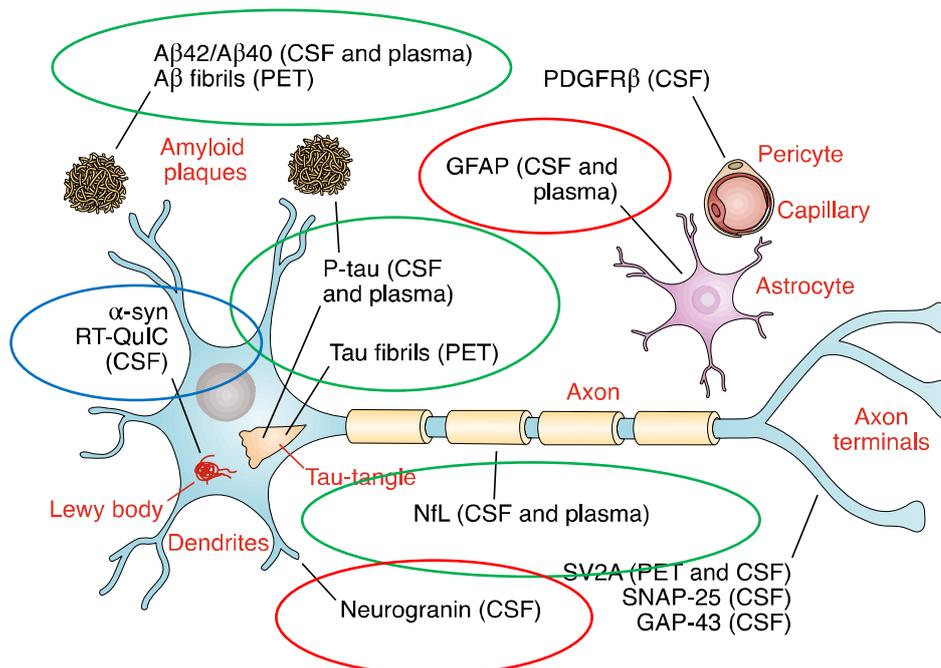


Barthelemy et al.



Mila-Aloma et al, 2022, Nature

Biomarker der Alzheimer Krankheit



Hansson et al., Nat. Med., 2021



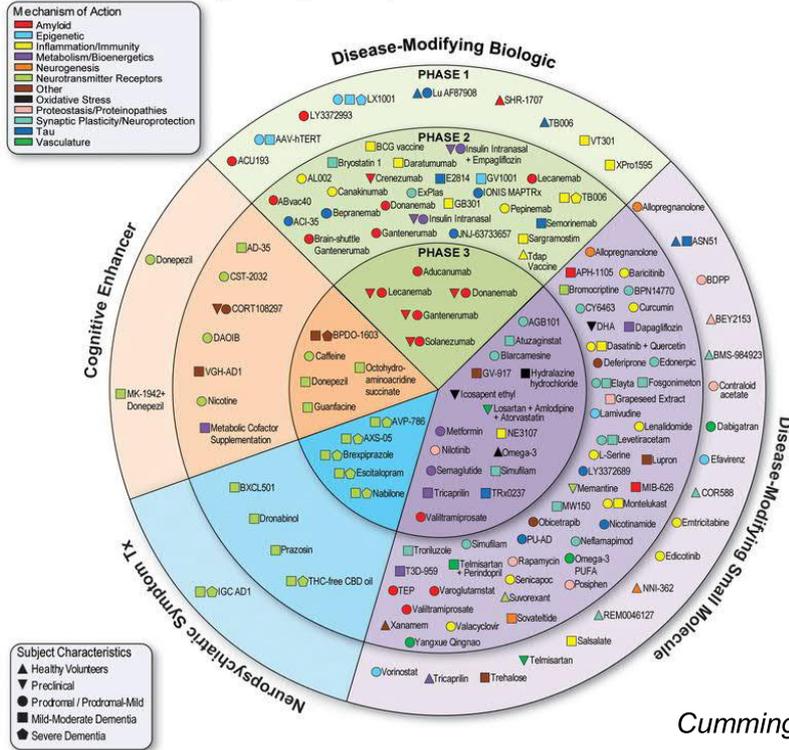
Therapie



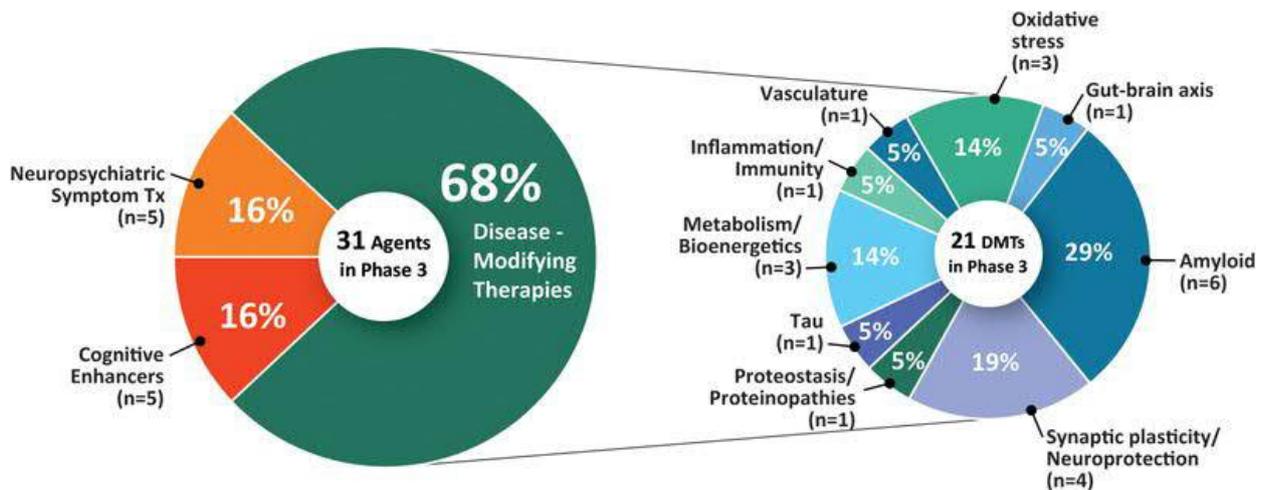
Substanz	Tagesdosis
Donepezil (Aricept®)	1 x 10 mg
Galantamin (Reminyl®)	1 x 16 -24 mg
Rivastigmin (Exelon®)	2 x 6 mg 1 x 9.5 mg (Pflaster)
Memantine (Axura®, Ebixa®)	2 x 10 mg



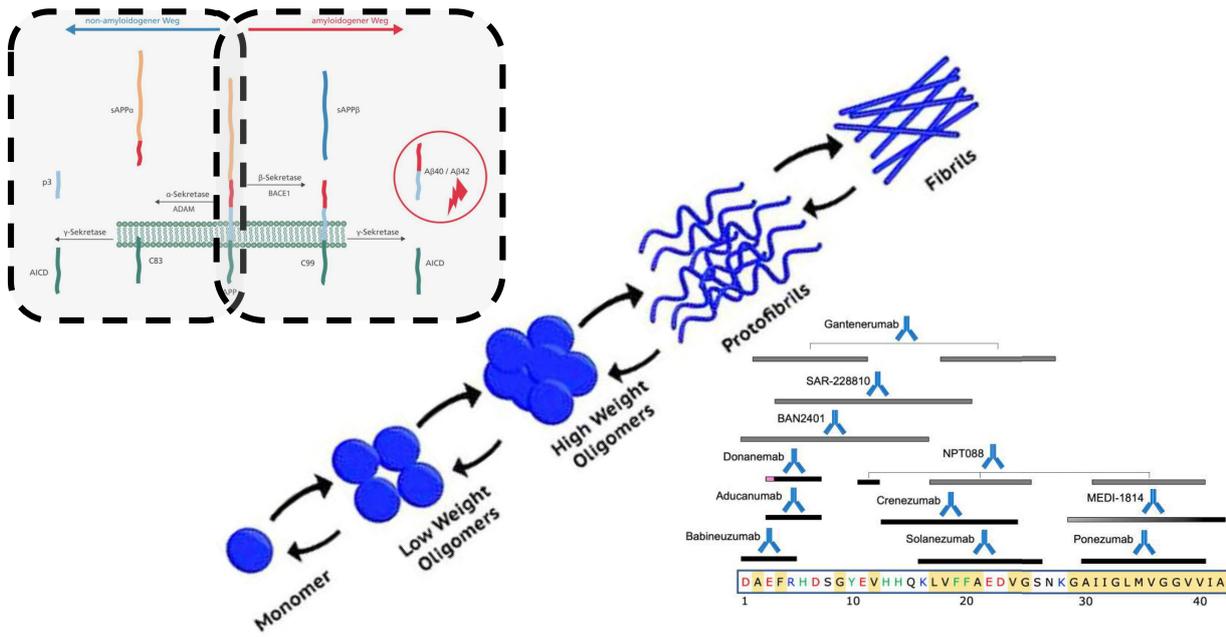
2022 Alzheimer's Drug Development Pipeline



Cummings et al., 2022



Cummings et al., 2022

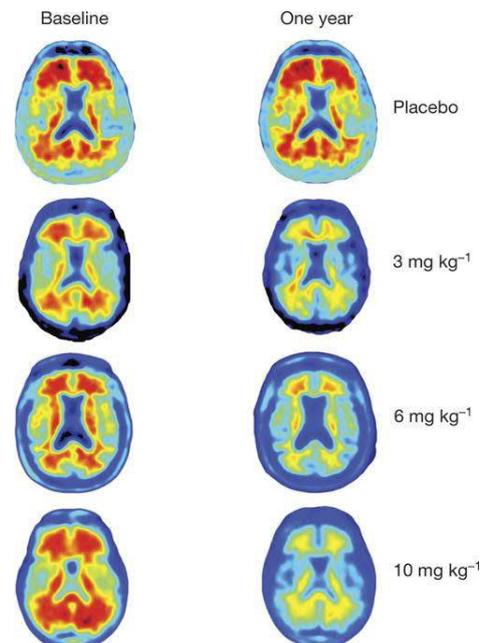
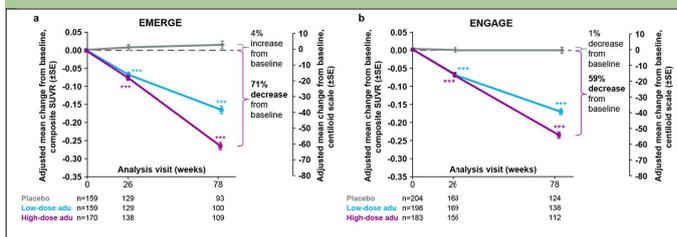


Thathiah & De Strooper, 2011
Turner et al., 2017
Plotkin & Cashman, 2020



Aducanumab

Figure 2. Longitudinal change from baseline in amyloid PET (composite SUVR and centiloid) and plasma p-tau¹⁸¹



Budd Haeberlein et al., J Prev Alz Dis, 2022

Sevigny et al., Nature 2016



Klinischer Endpunkt

Table 2. Primary and secondary endpoints at week 78

Endpoint	EMERGE			ENGAGE		
	Placebo decline ± SE (n=548)	Difference vs placebo (%) 95% CI P		Placebo decline ± SE (n=545)	Difference vs placebo (%) 95% CI P	
		Low dose (n=543)	High dose (n=547)		Low dose (n=547)	High dose (n=555)
Primary						
CDR-SB*	1.74±0.11	-0.26 (-15%)	-0.39 (-22%)	1.56±0.11	-0.18 (-12%)	0.03 (2%)
		-0.57, 0.04	-0.69, -0.09		-0.47, 0.11	-0.26, 0.33
		.090	.012		.225	.833

Budd Haeberlein et al., J Prev Alz Dis, 2022



Lecanemab

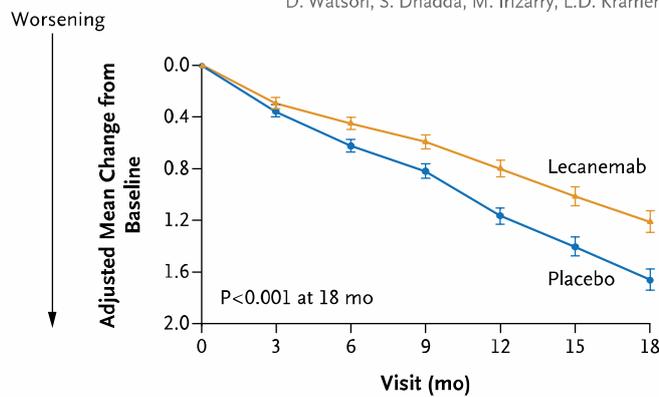
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

A CDR-SB Score



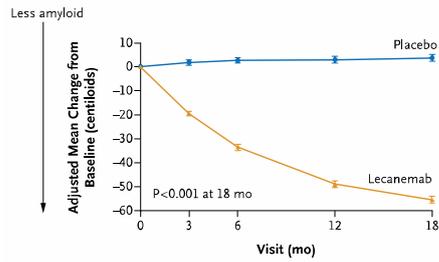
No. of Participants

Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

Van Dyck et al., 2022

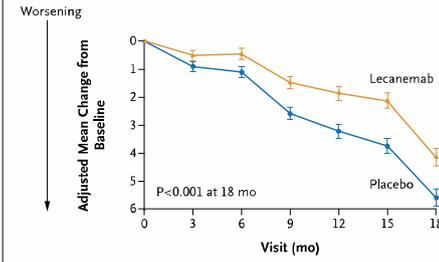


B Amyloid Burden on PET



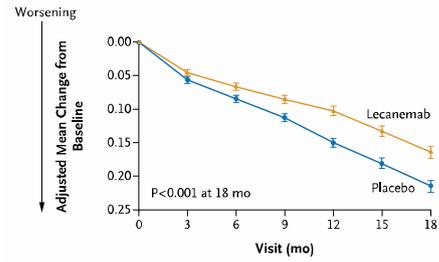
No. of Participants	0	3	6	12	18
Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

C ADAS-Cog14 Score



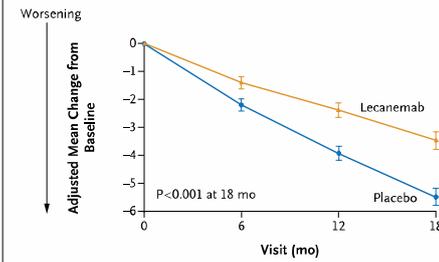
No. of Participants	0	3	6	9	12	15	18
Lecanemab	854	819	793	771	753	730	703
Placebo	872	844	823	807	770	762	738

D ADCOMS



No. of Participants	0	3	6	9	12	15	18
Lecanemab	857	820	796	774	757	733	708
Placebo	875	847	822	808	775	764	749

E ADCS-MCI-ADL Score

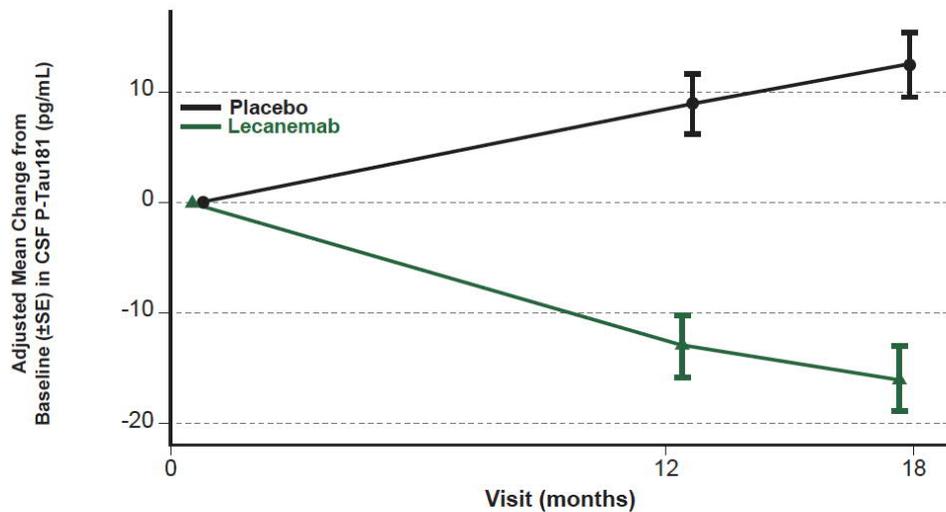


No. of Participants	0	6	12	18
Lecanemab	783	756	716	676
Placebo	796	783	739	707

Van Dyck et al., 2022



D. CSF P-Tau181



(N) Placebo:	137		
(N) Lecanemab:	134		

	126	98
	123	101

Van Dyck et al., 2022



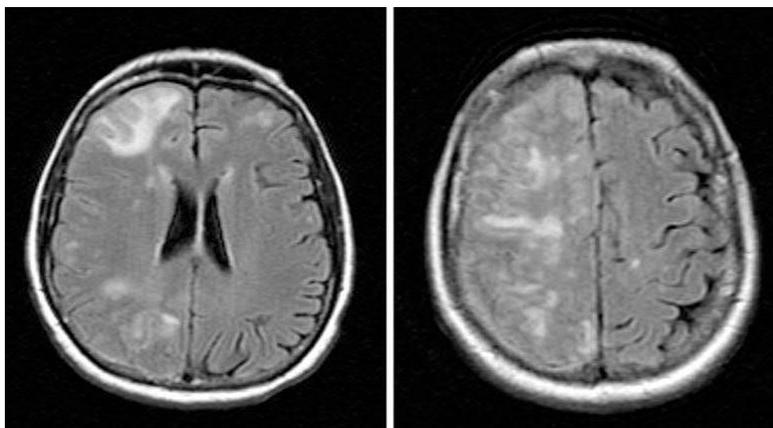
Verwenden Sie den separaten Fragebogen für das semi-strukturierte Interview.

BEREICH	SCORE	Keine Demenz CDR = 0	Ungewisse bzw. zurückgestellte Diagnose CDR = 0,5	Leichte Demenz CDR = 1	Mäßige Demenz CDR = 2	Schwere Demenz CDR = 3
1. Gedächtnis	_____	Kein Gedächtnisverlust oder leichte, nicht ständig auftretende Vergesslichkeit	Beständige leichte Vergesslichkeit; teilweise Erinnerung an Ereignisse; „gutartige“ Vergesslichkeit	Mäßiger Gedächtnisverlust; auffälliger bei kurz zurückliegenden Ereignissen; Defekt beeinträchtigt Alltagsaktivitäten	Schwerer Gedächtnisverlust; nur sehr gut Gelerntes wird behalten, neue Informationen gehen schnell wieder verloren	Schwerer Gedächtnisverlust; es bleiben nur Fragmente
2. Orientierungsvermögen	_____	Vollständig orientiert	Vollständig orientiert, nur leichte Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen	Mäßige Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; am Untersuchungsort räumlich orientiert; kann aber woanders Probleme mit der geographischen Orientierung haben	Große Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert
3. Urteilsvermögen und Problemlösung	_____	Löst alltägliche Probleme gut; Urteilsvermögen verglichen mit früherer Leistungsfähigkeit gut	Nur leicht beeinträchtigt beim Lösen von Problemen und beim Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden	Mäßige Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit; normalerweise erhalten	Stark beeinträchtigt bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise beeinträchtigt	Unfähig etwas zu beurteilen oder Probleme zu bewältigen
4. Leben in der Gemeinschaft	_____	Normale Leistungsfähigkeit und Selbstständigkeit bei der Arbeit, beim Einkaufen, bei geschäftlichen und finanziellen Angelegenheiten, bei ehrenamtlichen Tätigkeiten und bei Aktivitäten mit anderen	Leichte Beeinträchtigung dieser Aktivitäten	Kann bei diesen Aktivitäten nicht selbstständig etwas leisten, auch wenn er/sie diese zum Teil noch ausübt; erscheint bei flüchtiger Betrachtung normal	Gibt nicht vor, außerhalb von zu Hause selbstständig leistungsfähig zu sein	Erscheint nach außen zu krank, um ihn/sie zu Festlichkeiten außerhalb von zu Hause mitzunehmen
5. Haushalt und Hobbys	_____	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind gut erhalten	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind ein wenig beeinträchtigt	Leichte aber eindeutige Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu Hause; schwierigere Aufgaben werden nicht mehr ausgeführt; kompliziertere Hobbys und Interessen werden aufgegeben	Nur einfache Aufgaben werden aufrechterhalten; stark eingeschränkte Interessen, schlecht aufrechterhalten	Keine nennenswerte Leistungsfähigkeit zu Hause
6. Körperpflege	_____	Vollständig in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern	<i>0,5 ist nicht zutreffend für Körperpflege</i>	Muss aufgefordert werden	Benötigt Hilfe beim Anziehen, bei der Körperpflege, bei der Aufbewahrung persönlicher Gegenstände	Benötigt viel Hilfe bei der Körperpflege; häufig inkontinent
GESAMT-CDR:*	_____	* (Siehe folgenden Link: http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm/index.html oder Bewertungsalgorithmus auf der vorhergehenden Seite.)				

Alzheimer's Disease Research Center, Washington University, St. Louis, Missouri, USA



ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities)



ARIA-E (edema)

ARIA-H (hemorrhage)

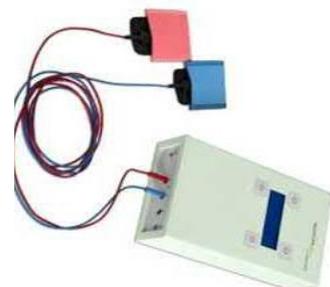
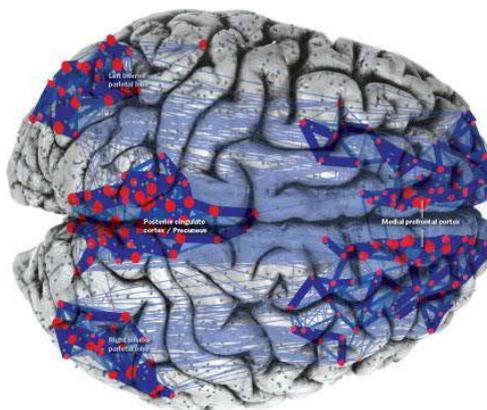


Event	Lecanemab (N = 898)	Placebo (N = 897)
Overall — no. (%)		
Any adverse event	798 (88.9)	735 (81.9)
Adverse event related to lecanemab or placebo†	401 (44.7)	197 (22.0)
Serious adverse event	126 (14.0)	101 (11.3)
Death	6 (0.7)	7 (0.8)
Adverse event leading to discontinuation of the trial agent	62 (6.9)	26 (2.9)
Adverse event that occurred in ≥5% of participants in either group		
Infusion-related reaction	237 (26.4)	66 (7.4)
ARIA with microhemorrhages or hemosiderin deposits	126 (14.0)	69 (7.7)
ARIA-E	113 (12.6)	15 (1.7)
Headache	100 (11.1)	73 (8.1)
Fall	93 (10.4)	86 (9.6)
Urinary tract infection	78 (8.7)	82 (9.1)
Covid-19	64 (7.1)	60 (6.7)
Back pain	60 (6.7)	52 (5.8)
Arthralgia	53 (5.9)	62 (6.9)
Superficial siderosis of central nervous system	50 (5.6)	22 (2.5)
Dizziness	49 (5.5)	46 (5.1)
Diarrhea	48 (5.3)	58 (6.5)
Anxiety	45 (5.0)	38 (4.2)

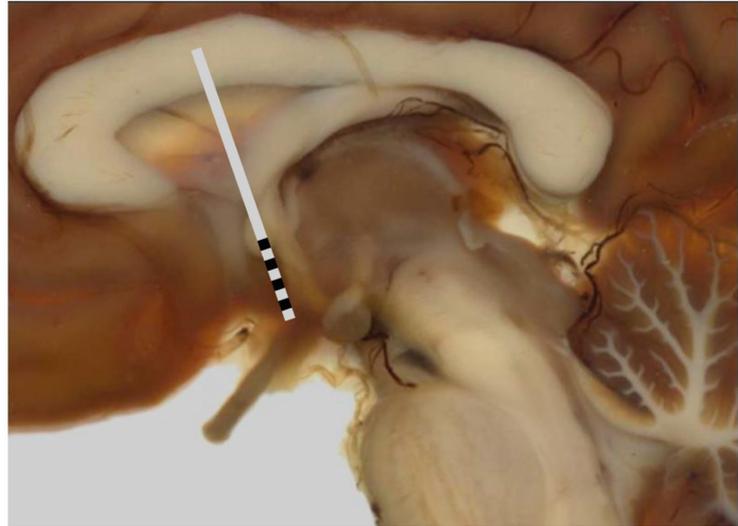
Van Dyck et al., 2022



Neuromodulation



Quelle: http://www.carmelodimauro.com/wp-content/uploads/2011/11/Wandering_and_wondering_-1.jpg
<https://williamconnor.files.wordpress.com/2014/04/salk-hippocampus-memory-model.jpg>



Source:
<http://www.meduniwien.ac.at/plastination/plastinatedbrain/sagittaldetailtext.html>

frontiers in
AGING NEUROSCIENCE

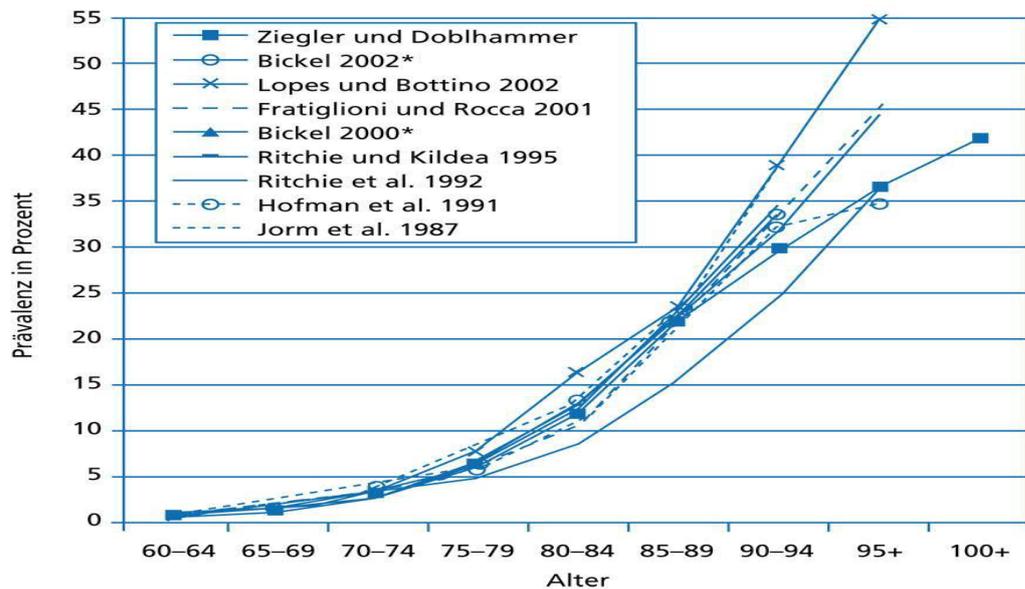
MINI REVIEW ARTICLE
published: 11 September 2014
doi: 10.3389/fnagi.2014.00241

Alzheimer's disease and the fornix

Kenichi Oishi^{1*} and Constantine G. Lyketsos²



Wie häufig ist die Demenz?



[aus Ziegler und Doblhammer, 2009]

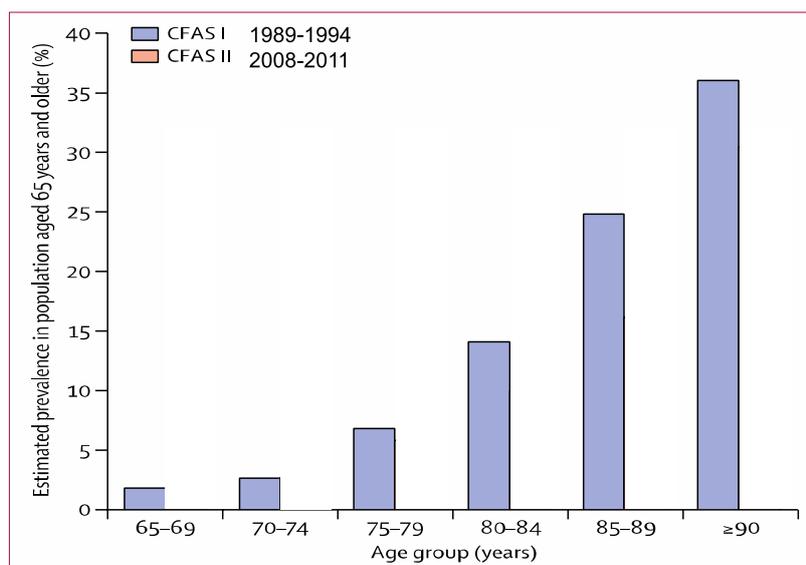


Figure 1: CFAS I and CFAS II age-specific dementia prevalence
CFAS=Cognitive Function and Ageing Study.

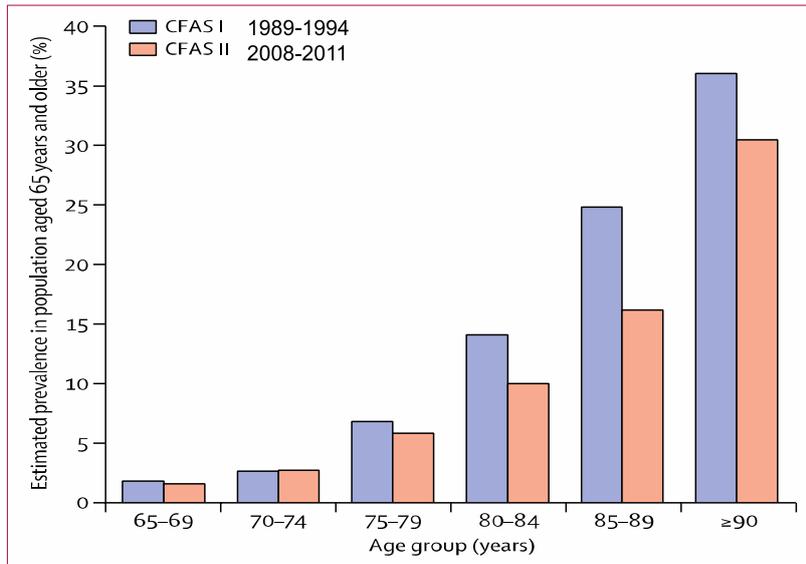


Figure 1: CFAS I and CFAS II age-specific dementia prevalence
CFAS=Cognitive Function and Ageing Study.

Matthews et al., 2013, Lancet



Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

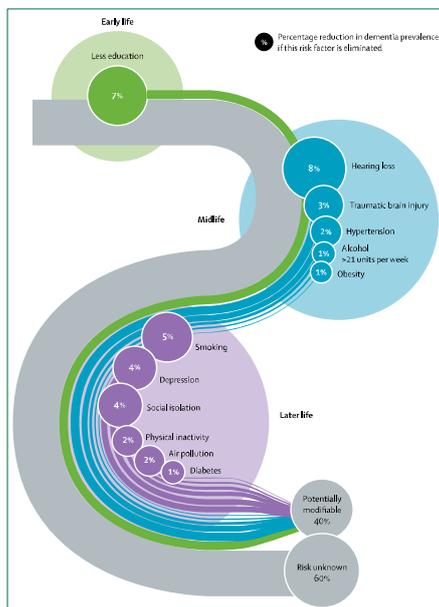


Figure 7: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia

Livingston et al., Lancet 2020



Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

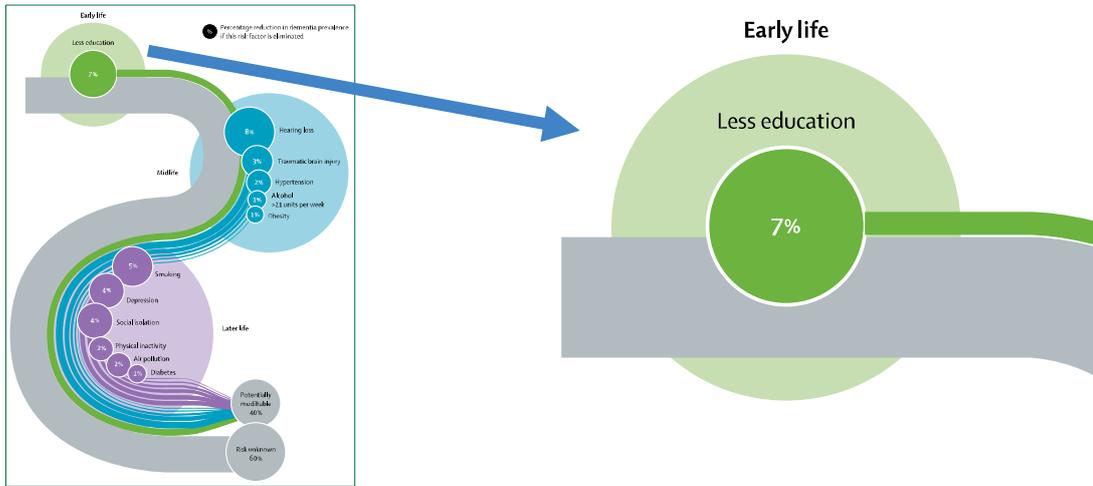


Figure 7: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia

Livingston et al., Lancet 2020



Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

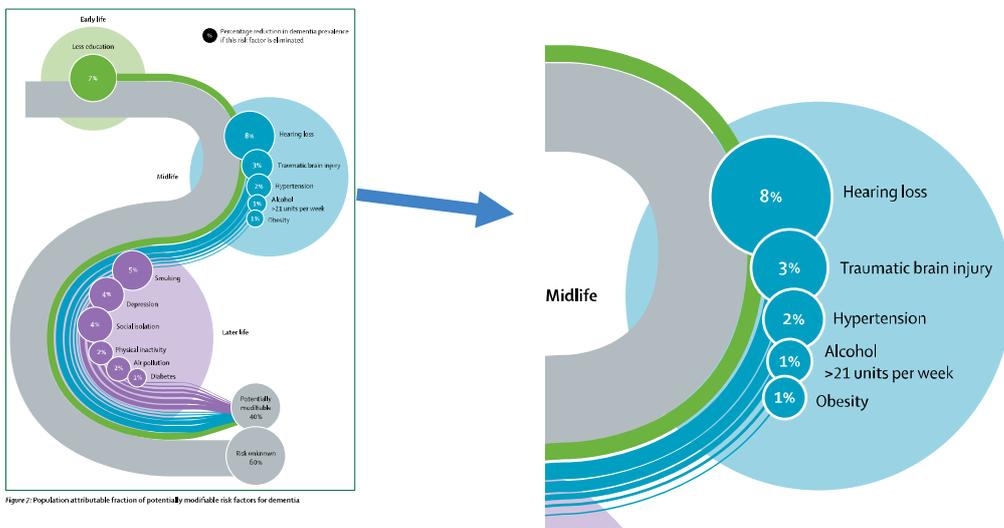


Figure 7: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia

Livingston et al., Lancet 2020



Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

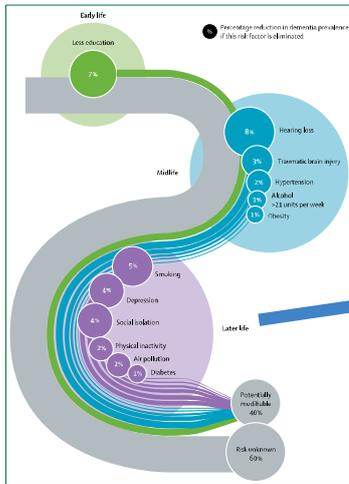
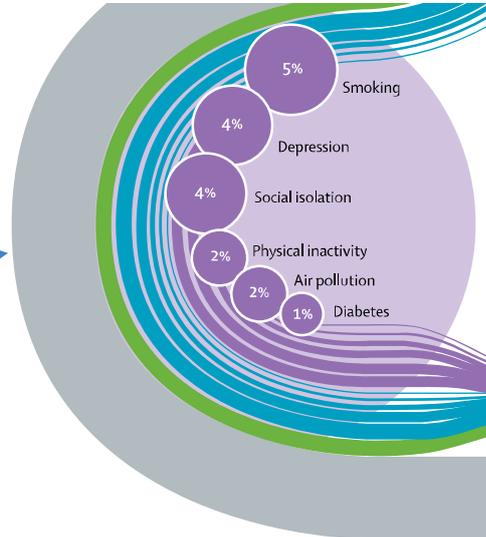


Figure 7: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia



Livingston et al., Lancet 2020



Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

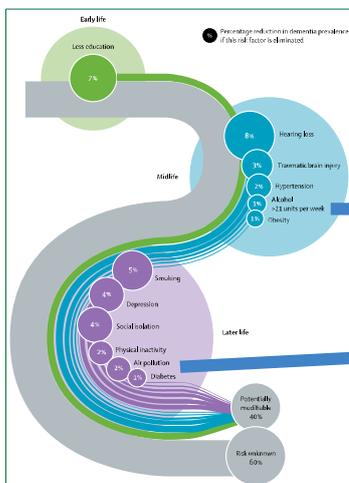
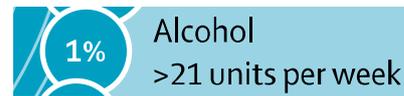


Figure 7: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia



„Neue“ modifizierbare
Risikofaktoren

Livingston et al., Lancet 2020



Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

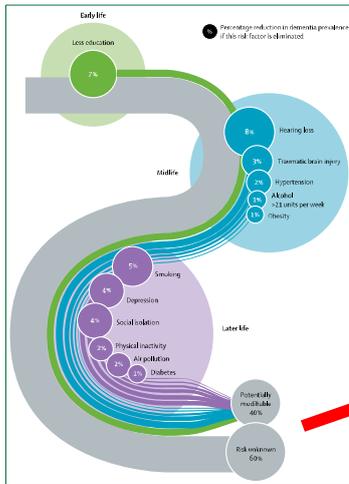
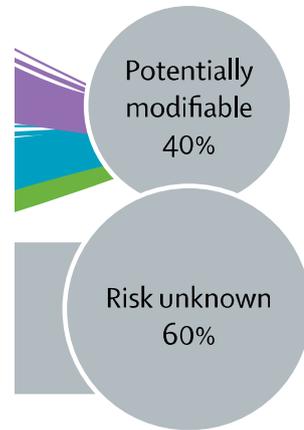


Figure 7: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia



Livingston et al., Lancet 2020



**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit**



UNIKLINIK
KÖLN

Klinik und Poliklinik
für Neurologie



Liquorzirkulationsstörungen incl. NPH

Gereon R. Fink



Liquorzirkulation

- gebildet in den Plexus choroidei und interstitiell
- Produktion unabhängig vom Liquordruck (sinkt nur wenn Durchblutung Pl. choroideus abfällt!)
- Seitenventrikel > Foramen Monroi > III. Ventrikel > Aquädukt > IV. Ventrikel > Foramina Luschkae (Aperturales laterales) / Magendii (Apertura mediana) > Cisterna magna > Subarachnoidalräume (äußerer Liquorraum; Erweiterungen: Zisternen)
- aus dem Subarachnoidalraum über die Granulationes arachnoideae (Nebenweg) oder entlang der Abgänge der Spinalnerven in venöse Plexus oder Lymphbahnen drainiert (Hauptabflussweg)
- Hirnventrikel und Subarachnoidalraum fassen zusammen ca. 150 ml Liquor
- 2–4-mal täglich komplett ausgetauscht

© Voll M. LernAtlas der Anatomie. Thieme; 2015

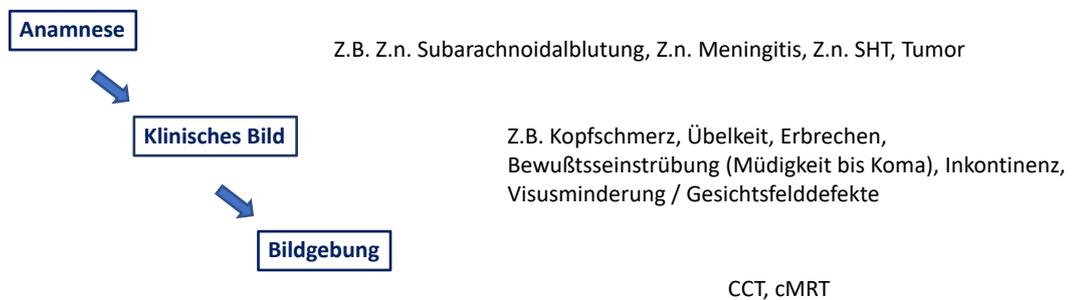
Liquorzirkulationsstörungen

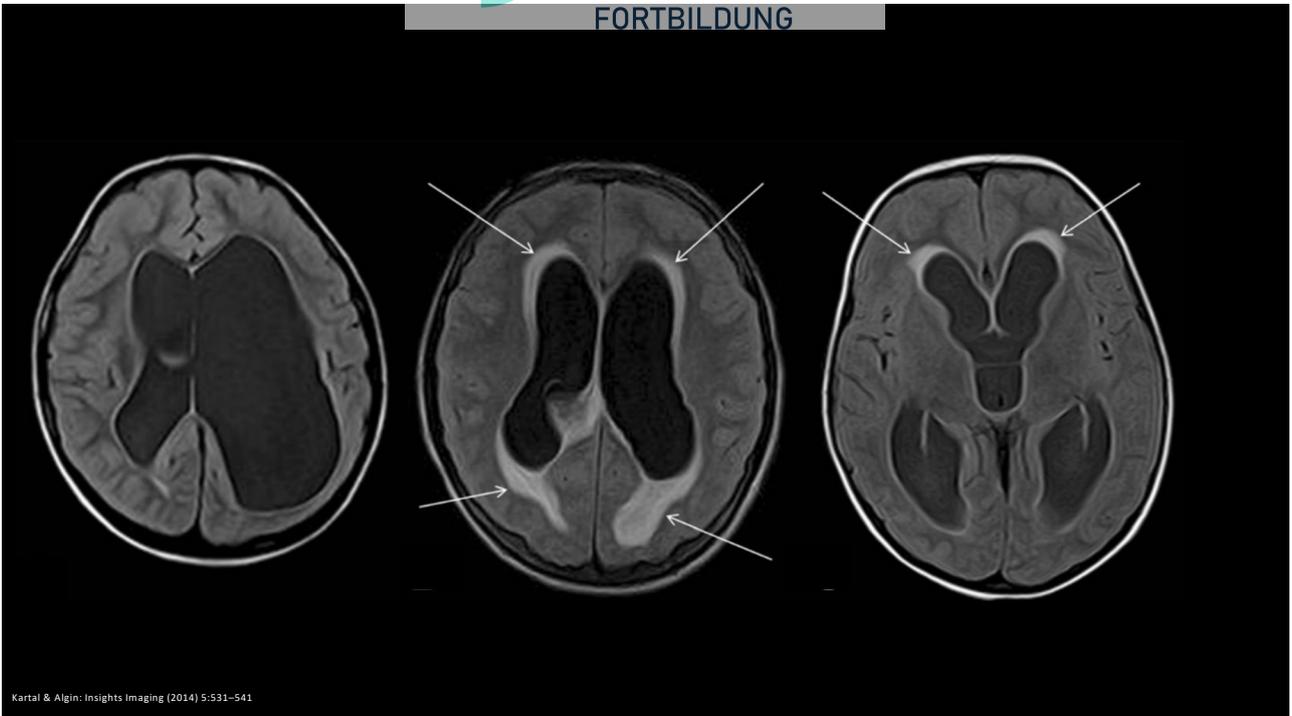
- Hydrozephalus – angeboren / erworben
- Pseudotumor cerebri – idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)
- Normaldruckhydrozephalus
- Spinale Liquorzirkulationsstörungen – angeboren / erworben
- Liquorunterdrucksyndrom - idiopathisch / iatrogen



Hydrozephalus

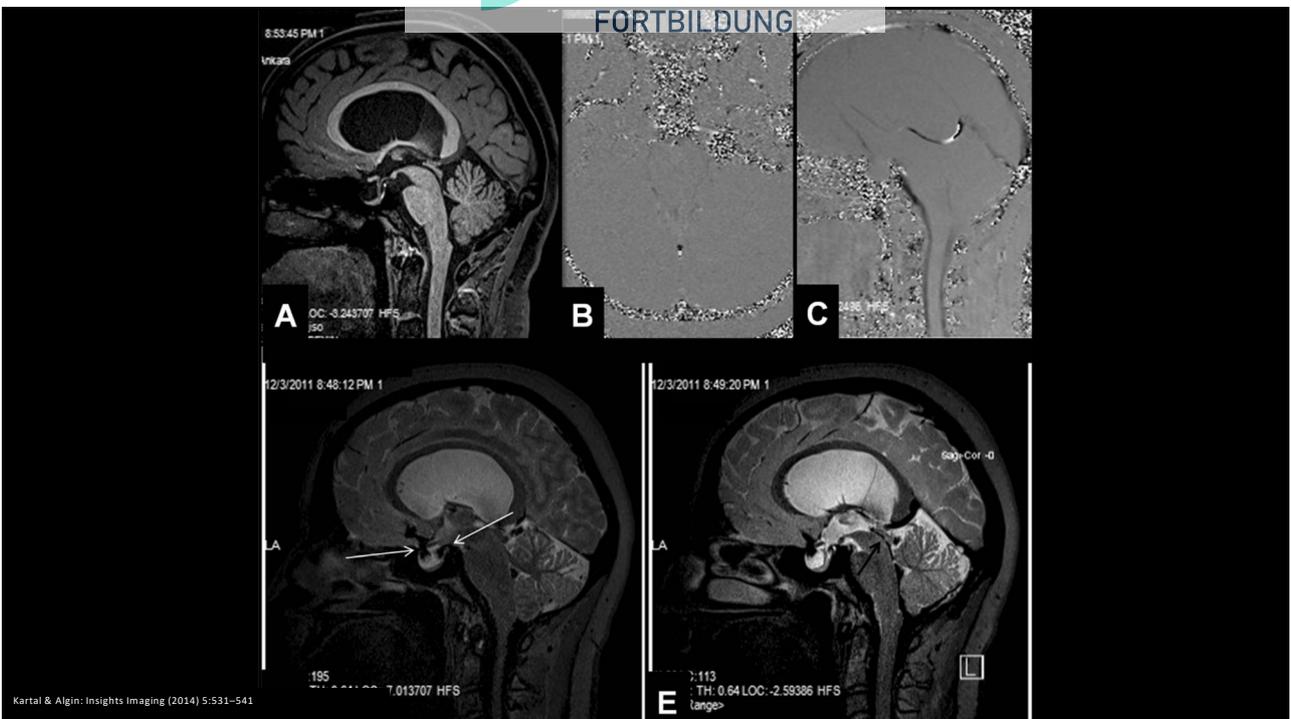
- Liquorstauung durch ungenügendem Abfluss aus den Ventrikeln oder gestörte Liquorresorption

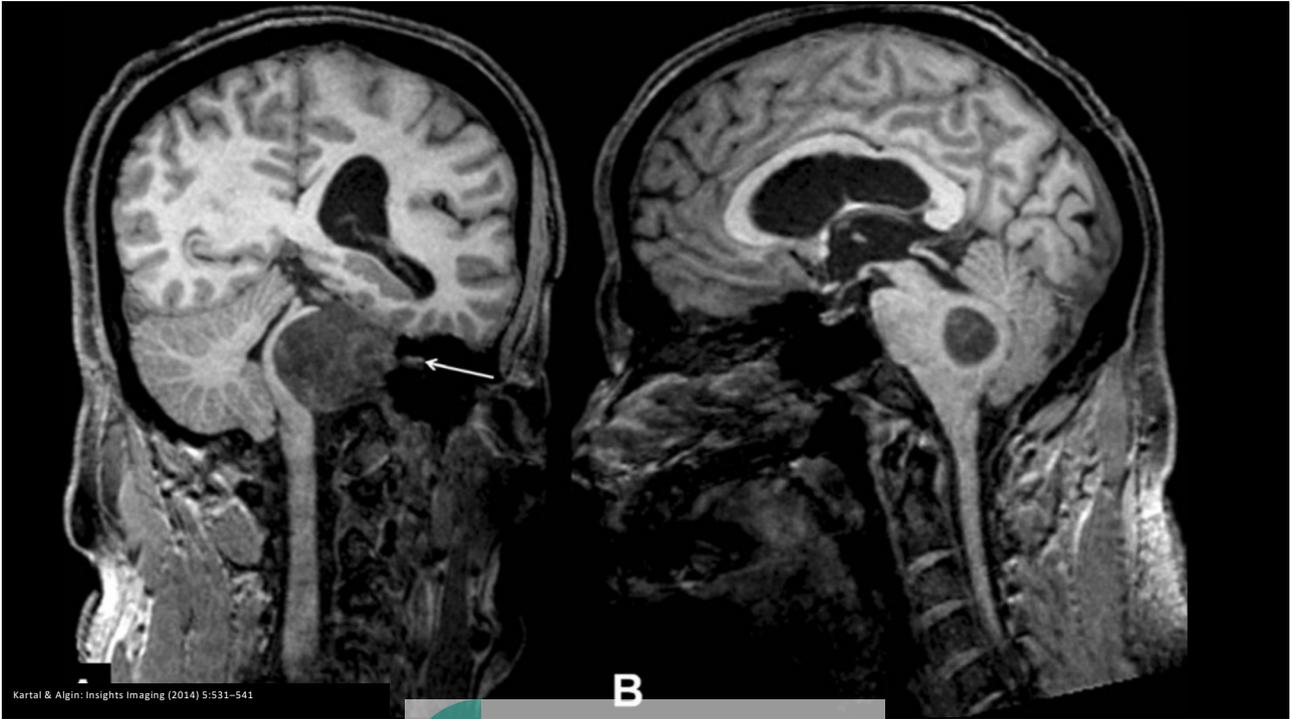




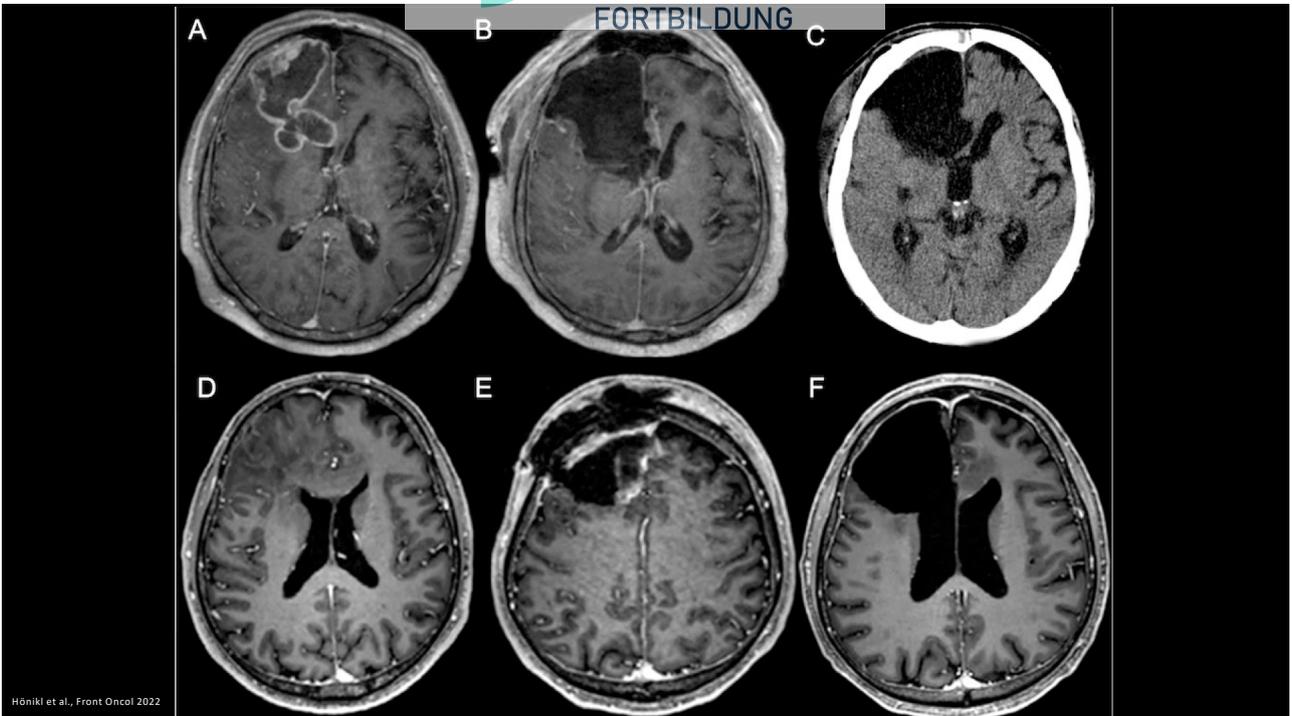


FOMF
FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG





FOMF
FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG



Liquorzirkulationsstörungen - erworben

Störung	CCT/cMRT	Druck	Symptome
Hydrocephalus occlusus	Ventrikel vor dem Abflußhindernis erweitert, dahinter eng, Sulci eng	↑↑	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bradykardie, Bewußtseinsstrübung (bis hin zum Koma)
Hydrocephalus malresorptivus	alle Ventrikel erweitert, oft auch der Aquädukt, Sulci eng	↑	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Inkontinenz

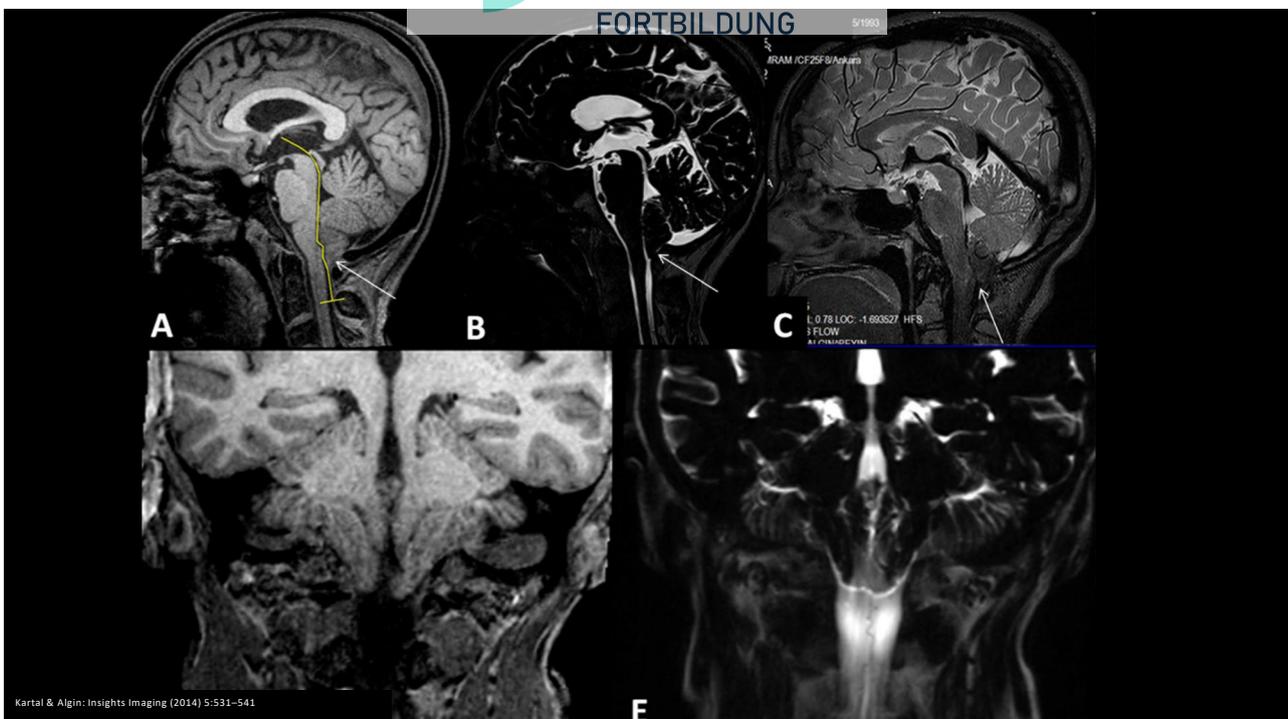


Therapie erworbener Liquorzirkulationsstörungen

- wo immer möglich ursächlich
 - antiinfektiös
 - Beseitigung der Raumforderung bzw. des Abflusshindernisses (z.B. Ventrikulozisternostomie bei Aquäduktstenose)
- symptomatisch
 - externe Ventrikeldrainage
 - ventrikulo-peritonealer Shunt

Liquorzirkulationsstörungen - angeboren

- Fehlbildungen des Aquaeductus cerebri (Stenose, Atresie)
- Atresie der Apertura mediana (Foramen Magendii) oder der Aperturæ laterales (Foramina Luschkae): Dandy-Walker-Syndrom
- Arachnoidalzysten / vaskuläre Malformationen
- X-chromosomal-rezessiver Hydrozephalus internus (L1CAM-Gen, Chr. Xq28)
- Hydrozephalus bei Spina bifida
- (Arnold-) Chiari-Malformation



Therapie Chiari-Malformation I

- Patient asymptomatisch (Zufallsbefund): keine Therapie nötig
 - bei Syringomyelie Kann-Entscheidung
- Symptomatische Chiari-Malformation I
 - Schmerzen im Kopf- oder Nackenbereich
 - evtl. Ausstrahlung der Symptome in Arme oder Beine
 - Schwäche in einer oder mehreren Extremitäten
 - Sensibilitätsstörungen in einer oder mehreren Extremitäten
 - Gangunsicherheit
 - mitunter auch Sehstörungen (Doppelbilder), Tinnitus oder Sprachstörungen

Dekompression der hinteren Schädelgrube durch subokzipitale Kraniektomie und Laminektomie HWK 1 (gfs. auch HWK 2 und 3)



Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)

- Pathogenetisch heterogener Symptomkomplex
 - Liquordrucksteigerung
 - Stauungspapille / Visusminderung / Gesichtsfelddefekte / Doppelbilder (Abduzensparese, selten Trochlearisparese)
 - chronische Kopfschmerzen
 - ohne Hydrozephalus
 - Ausschluss symptomatischer Ursachen (SVT, AVM, Durafistel, arzneimittel-induziert)

Medikamentenanamnese

MRT mit Darstellung der Sinus/Venen

Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)

- Pathogenetisch heterogener Symptomkomplex
 - Liquordrucksteigerung
 - Stauungspapille / Visusminderung / Gesichtsfelddefekte / Doppelbilder (Abduzensparese, selten Trochlearisparese)
 - chronische Kopfschmerzen
 - ohne Hydrozephalus,
 - Ausschluss symptomatischer Ursachen (SVT, AVM, Durafistel, arzneimittel-induziert)

Medikamentenanamnese

MRT mit Darstellung der Sinus/Venen

insbesondere: Tetrazykline, Nitrofurantoin, Nalidixinsäure, Retinoide (Vitamin-A-Mangel und -Überdosierung), Danazol, Lithium, Tamoxifen, Indometacin, Wachstumshormon, Alpha-Interferon, Cyclosporin, Cimetidin und Amiodaron



IIH – Diagnostische Kriterien

- Symptome erhöhten Liquordrucks
- Erhöhter Liquordruck in Seitenlage 25 cm H₂O* (cave! falsch negative)
- Normaler biochemischer und zellulärer Liquorbefund
- Ausschluss einer strukturellen oder vaskulären Läsion im MRT/MRV
- keine medikamentöse, endokrine oder metabolische Ursache (außer Adipositas)

* einzelne Autoren differenzieren den Grenzwert nach Körpergewicht (normalgewichtig, bis 20 cm H₂O; BMI > 30: bis 25 cm H₂O)

Bø & Lundqvist

Journal of Neurology (2020) 267:3696–3701

3699

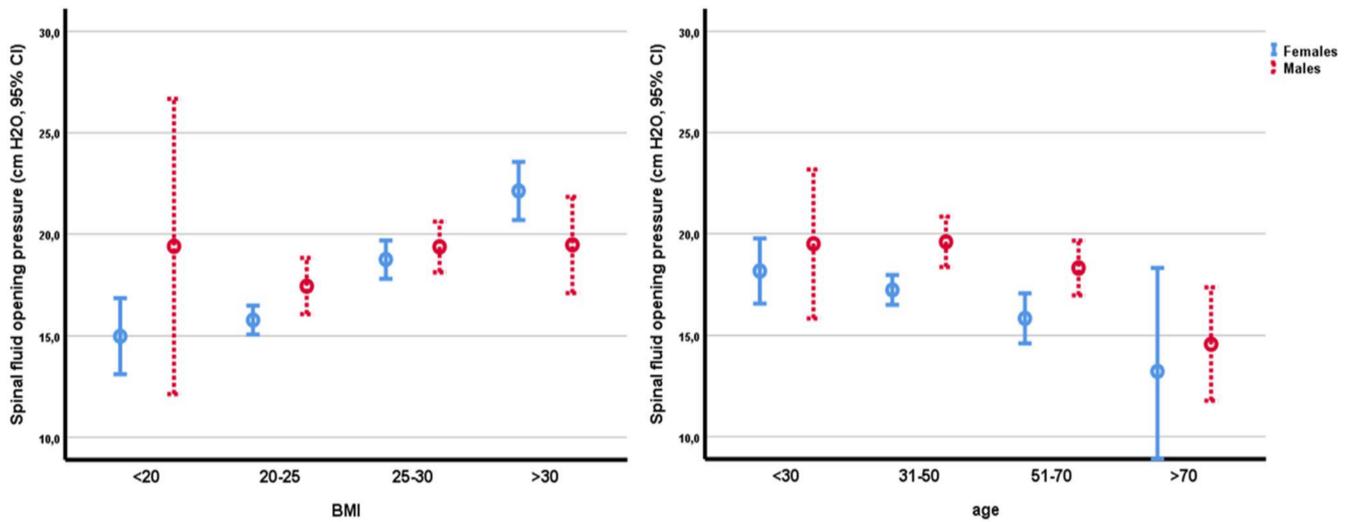


Fig. 2 CSF opening pressure by Body mass index category a and by age b in females versus males



Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH; Pseudotumor cerebri) – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, AWMF-Registernummer: 030/093

Clinical Pathway – Diagnostik der IIH

<p>Anamnese</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kopfschmerzanamnese ○ Gewichtsentwicklung ○ Schwangerschaft ○ Medikamentenanamnese: Tetrazykline, Alpha-Interferon, Amiodaron, Cyclosporin, Cimetidin, Danazol, Indometacin, Lithium, Nalidixinsäure, Nitrofurantoin, Retinoide (Vitamin-A-Mangel und -Überdosierung), Tamoxifen, Wachstumshormon ○ Hinweise auf Endokrinopathie: Schilddrüsenerkrankungen, Hypoparathyreoidismus, Hyperaldosteronismus, polyzystisches Ovarienyndrom, Nebenniereninsuffizienz ○ Hinweise auf OSAS <p>Klinik</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stauungspapille (auch einseitig) ○ transiente Obskurationen ○ periphere Gesichtsfelddefekte ○ Tinnitus ○ Ein- oder doppelseitige Abduzensparese 	<p>obligat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Perimetrie ▶ MRT (vor LP) <ul style="list-style-type: none"> ▶ nativ und mit Kontrastmittel ▶ Venogramm ▶ Orbitardarstellung ▶ bei V.a. venöse Stenose MRT vor und nach Entlastungs-LP ▶ Liquordiagnostik mit Druckmessung und Zellzahl, Eiweiß, Reiber-Analyse, bei normalem Druck ▶ Wiederholung oder ▶ kontinuierliche lumbale Liquordruckmessung <p>fakultativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ B-Bild-Echographie: Optikuscheidenhydrops ▶ Optische Kohärenztomografie: Verdickung der peripapillären Nervenfaserschicht 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zu IIH passende MRT-Befunde: <ul style="list-style-type: none"> ○ gewundener N. opticus mit erweitertem perineuralem Liquorsaum ○ Ausdünnung der Hypophyse („empty sella“) ○ posteriore Abflachung des Bulbus oculi ○ bilaterale Verengungen der Sinus transversus ○ Indikationen für digitale Subtraktionsangiographie: <ul style="list-style-type: none"> ○ unklare MRT-Befunde ○ Kontraindikationen für MRT ○ V.a. venöse Stenose zur intravenösen Druckmessung zwischen Bulbus venae jugularis und Sinus sagittalis vor Anlage eines Stents 	<p>Diagnosestellung</p> <p><i>Diagnostische Kriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Befunde und Symptome durch erhöhten intrakraniellen Druck erklärbar ○ Liquordruck > 25 cm H₂O in Seitenlage ○ Liquorchemie und -zytologie unauffällig ○ Ausschluss von struktureller oder vaskulärer Läsion im MRT und MRV ○ keine andere identifizierbare Ursache (außer Adipositas)
---	---	---	---

https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/11/030093_CP_IIH_2019.pdf

Clinical Pathway – Therapie

<ul style="list-style-type: none"> ○ IIH ohne Fokalneurologie (leichte Stauungspapille) 	<p>Stufe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Gewichtsabnahme ▶ Acetazolamid (2 x 500, max 2.000 mg/d) ggf.+ Furosemid 20 – 40 mg/d (Serumkalium Kontrolle!) ▶ alternativ: Topiramate 25-100 mg/d.+ Furosemid 20 – 40 mg/d (Serumkalium Kontrolle!) 		
<ul style="list-style-type: none"> ○ IIH mit <ul style="list-style-type: none"> o ausgeprägter STP und/oder o Visusminderung oder GF-Defekt ohne rasche Progredienz 	<p>Stufe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Stufe 1 + ▶ Wiederholte LP, bis Liquordruck < 20 cm H₂O (ca 2 x /Woche) ▶ danach wöchentlich 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Liquordruck < 18 cm H₂O und ○ Normalisierung der Klinik (Visus und Gesichtsfeld) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Reduktion der Acetazolamiddosis um 250 mg pro Woche ▶ Kontrolle von Liquordruck und Klinik
<ul style="list-style-type: none"> ○ IIH mit <ul style="list-style-type: none"> o schwerer Visusminderung und/oder o rasch progredienter Visusminderung oder Gesichtsfelddefekt 	<p>Stufe 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Stufe 1 + 2 + (Optionen): ▶ Neuroradiologische Intervention mittels Stent bei Sinusstenose und Liquordruckgradient ▶ mikrochirurgische Dekompression des N. opticus (Optikusscheidenfensterung) ▶ Liquorableitung (LP- oder VP-Shunt (LP-Shunt immer mit Schwerkraftventil)) 		

Bislang ist kein Medikament (auch nicht Acetazolamid) explizit zur Behandlung der IIH zugelassen!

Acetazolamid kann bei Fehlen besser untersuchter und geeigneter Alternativen auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden (LL ergänzt am 16.12.2019; <https://www.embryotox.de/arsneimittel/details/acetazolamid>)

https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/11/030093_CP_IIH_2019.pdf



Liquorzirkulationsstörungen - erworben

Störung	CCT/cMRT	Druck	Symptome
Hydrocephalus occlusus	Ventrikel vor dem Abflußhindernis erweitert, dahinter eng, Sulci eng	↑↑	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bradykardie, Bewußtseinstörung (bis hin zum Koma)
Hydrocephalus malresorptivus	alle Ventrikel erweitert, oft auch der Aquädukt, Sulci eng	↑	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Inkontinenz
Idiopathische intrakranielle Hypertension	Liquorräume normal weit oder eng	↑	chronischer Kopfschmerz, Visusminderung / Gesichtsfelddefekte, gfs. Doppelbilder

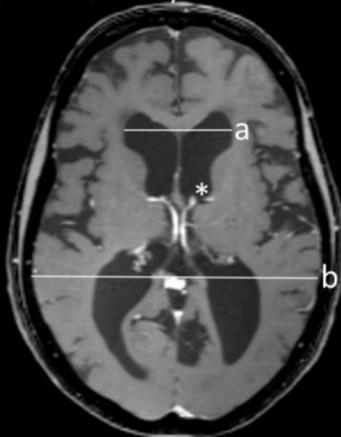
Normaldruckhydrozephalus (NPH) - Definition

- durch einen kommunizierenden Hydrozephalus mit Ventrikelerweiterung ausgelöste, sich schleichend entwickelnde Symptomtrias aus
 - Gangstörung (breitbasig-ataktisch; "frontal / dysbasisch")
 - Demenz (Antriebsarmut, Aufmerksamkeitsstörung, dysexekutives Syndrom)
 - Harninkontinenz (imperative Harndrang, später Inkontinenz)
- der bei einer Routine-LP gemessene Eröffnungsdruck ist üblicherweise normal (< 20cm H₂O). Bei einer Langzeitliquordruckmessung kann er phasenweise erhöht sein (B-Wellen)
- in der Regel durch eine Shunt-Implantation zu bessern

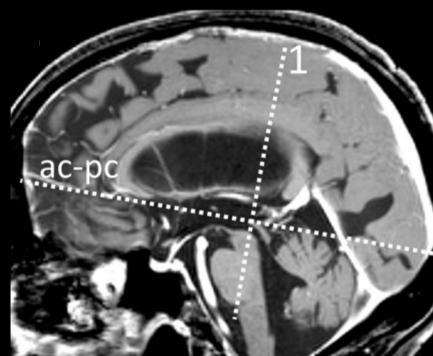


NPH – quantitative Kriterien

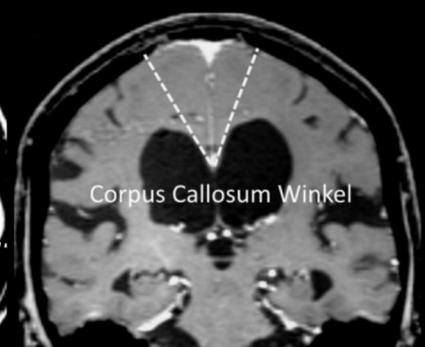
Evans Index = a/b



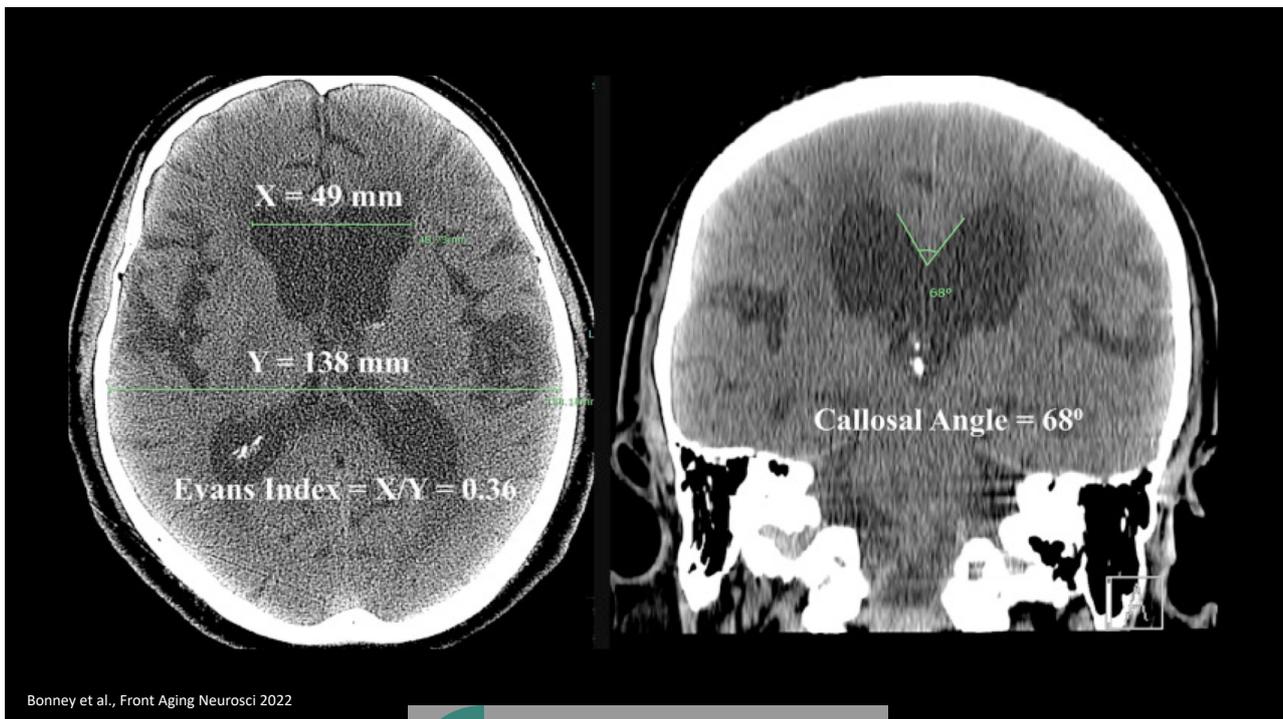
Evans-Index > 0.3:
erweiterte innere Liquorräume



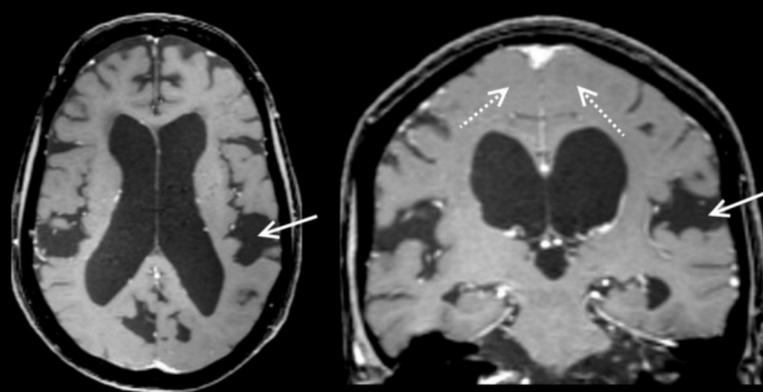
koronarer Schnitt senkrecht zur ac-pc-Ebene auf Höhe der hinteren Kommissur: < 90°



https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030063_LL_Normaldruckhydrozephalus_2018.pdf



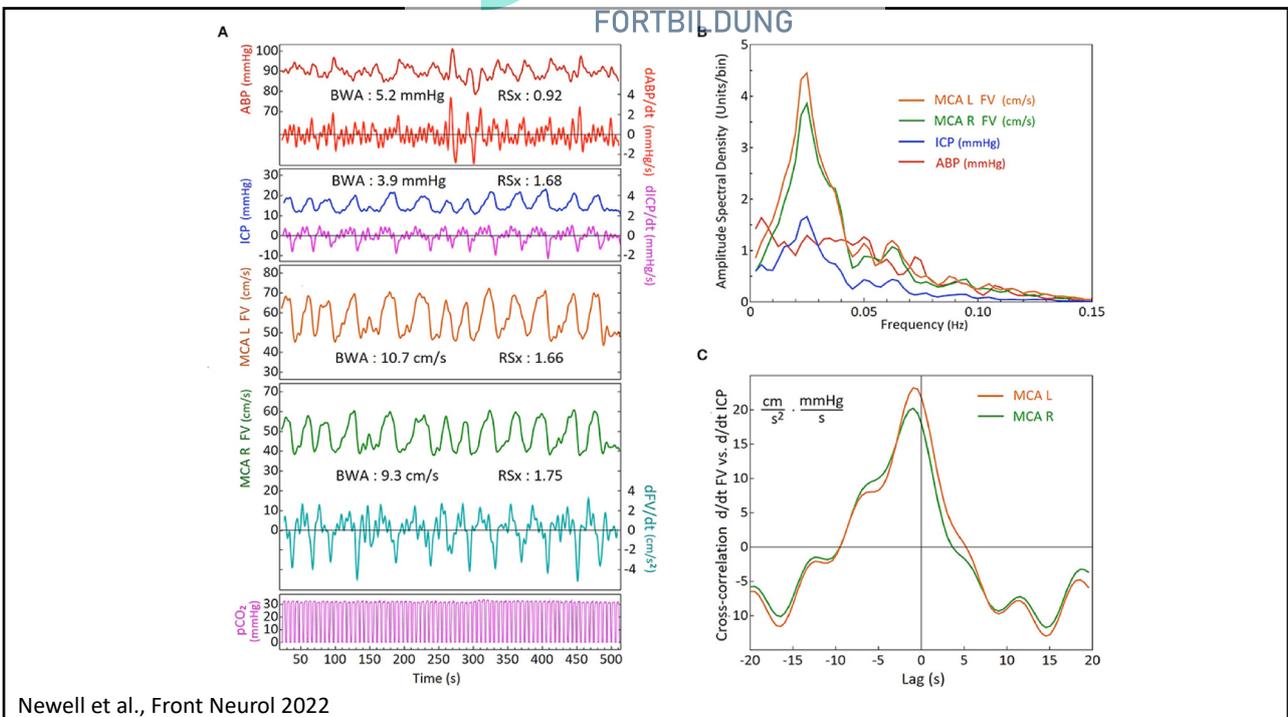
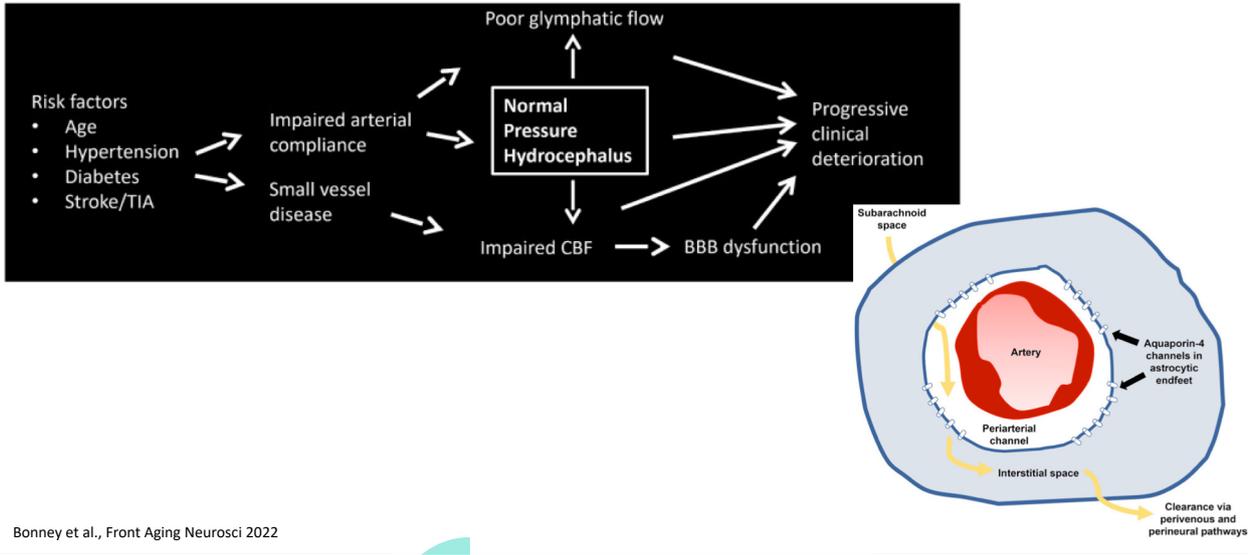
NPH – qualitatives Kriterium

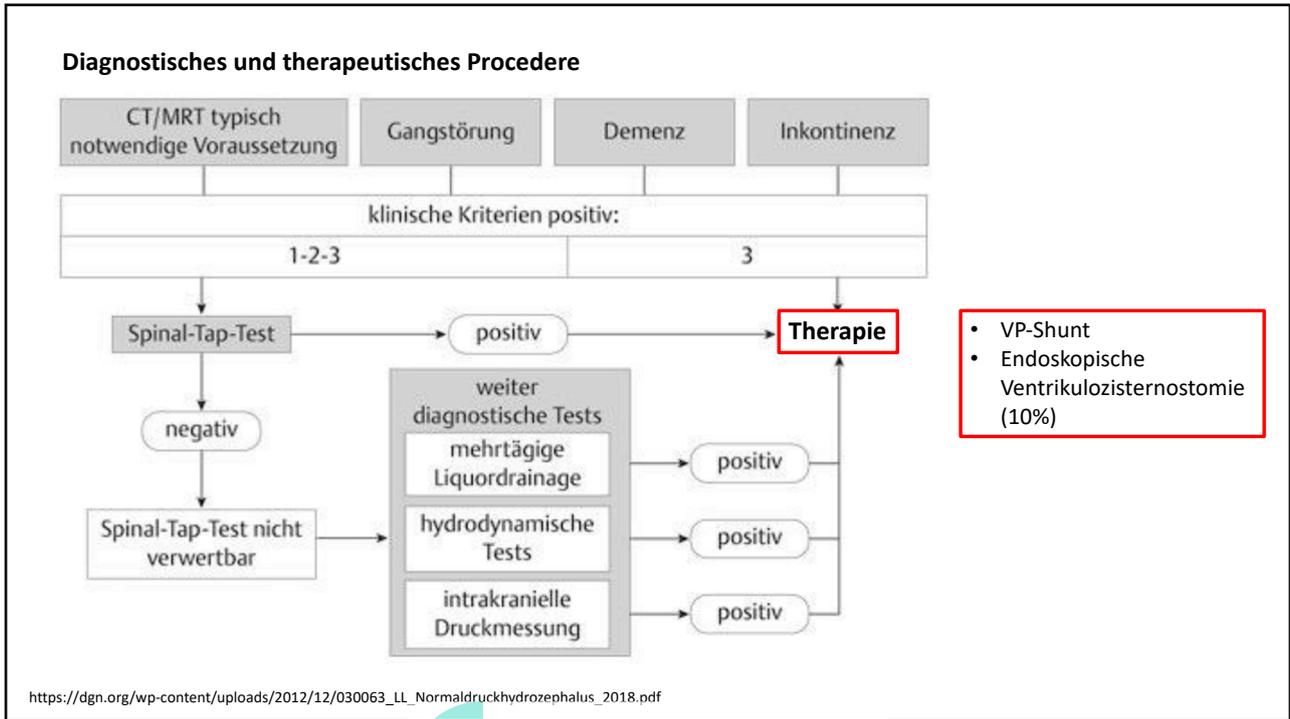


DESH - Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus

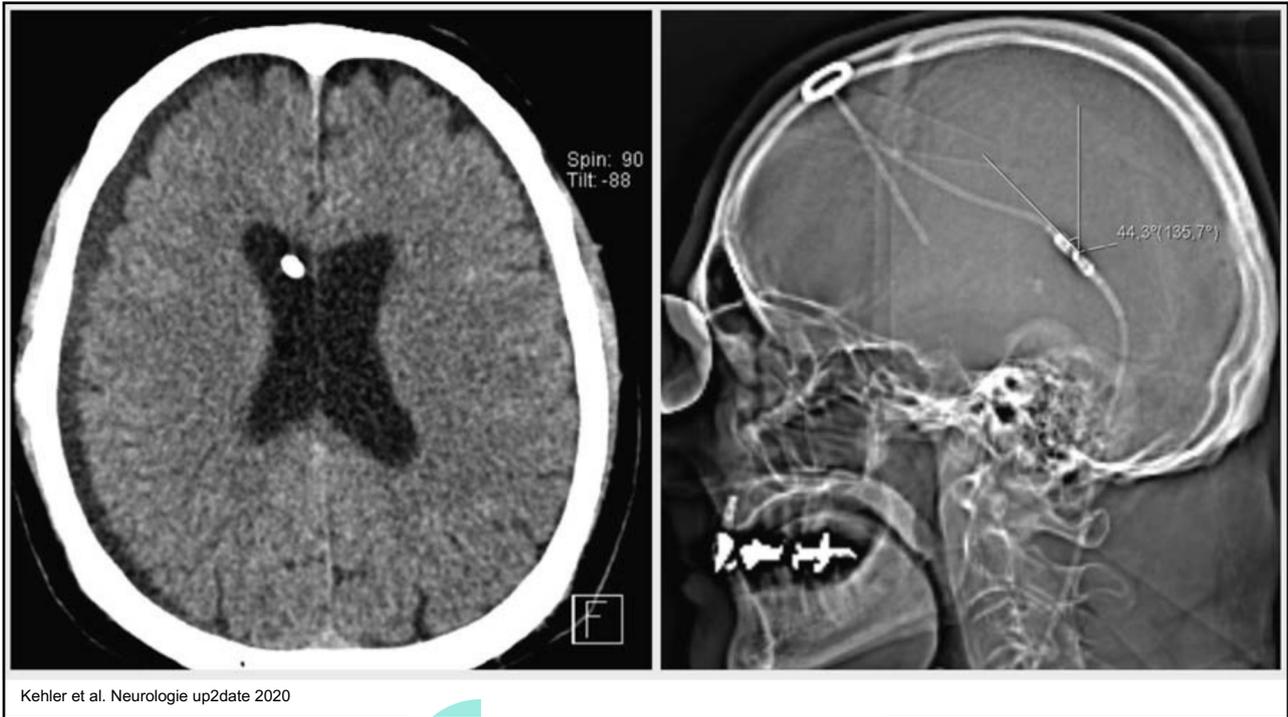
https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030063_LL_Normaldruckhydrozephalus_2018.pdf

NPH - Pathophysiologie

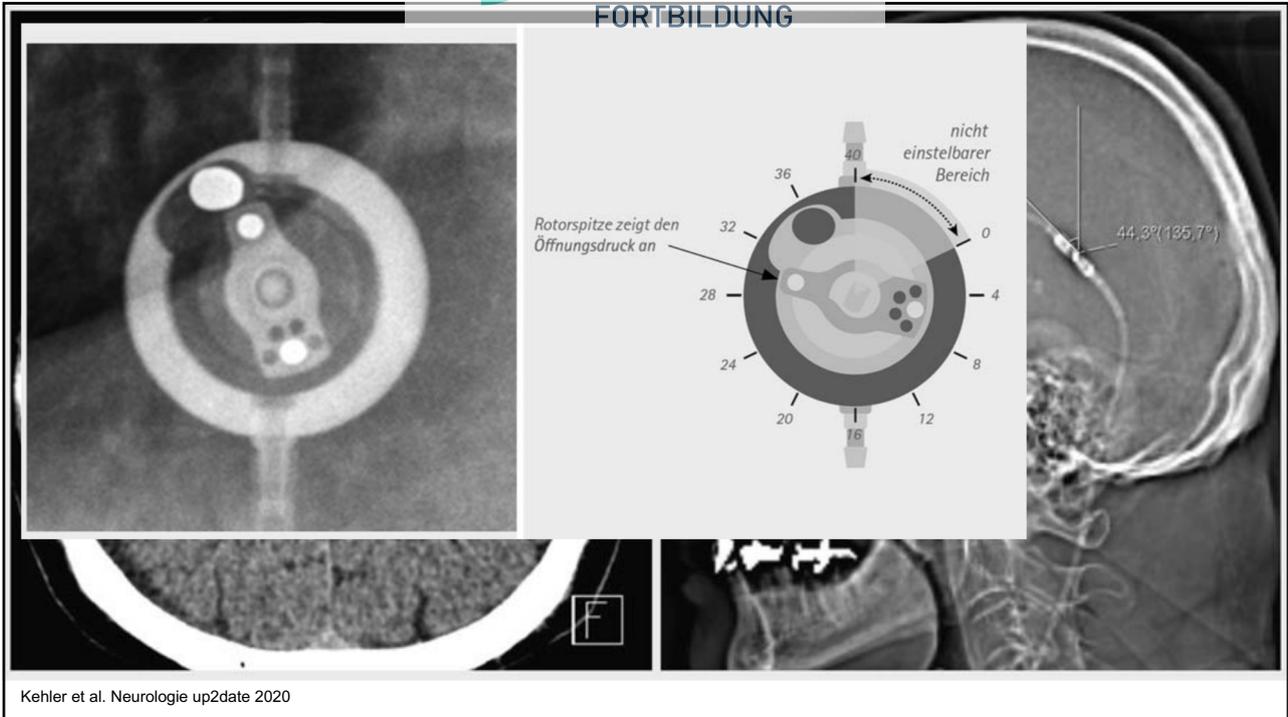




Clinical Pathway – Normaldruckhydrozephalus		FORUM MEDIZIN FORTBILDUNG	
<p>Klinischer Verdacht auf NPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gangstörung <ul style="list-style-type: none"> ○ ggf. und/ oder Blasenstörung (Urge-Phänomen oder Dranginkontinenz) ○ ggf. und/ oder Demenz oder ○ isolierte Gangstörung (gelegentlich) ○ isolierte Demenz (selten) ○ isolierte Blasenstörung (selten) <p>CT-Kriterien für NPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ventrikelerweiterung, (v.a. Temporalhörner), nicht durch Atrophie zu erklären; Evans-Index > 0.3 ○ Enges apicales Oberflächenwindungsrelief ○ dysproportionale Erweiterung der Sylvischen Fissur ○ periventrikuläre Hypodensitäten <p>MRT-Kriterien für NPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Periventrikuläre Signalveränderungen ○ Corpus-callosum-Winkel < 90° ○ Sagittale Ausdünnung des Corpus callosum ○ Ausschluss <ul style="list-style-type: none"> ○ Aquaeduktstenose ○ Raumforderung mit Liquorobstruktion ○ schwere (vaskuläre) Leukencephalopathie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Prä-LP-Testung: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ganganalyse (Schrittweite, Geschwindigkeit) ▶ Wortflüssigkeit ▶ Diagnostische Lumbalpunktion („spinal-tap-Test“), 30-50 ml ▶ Post-LP-Testung: vorzugsweise am 2. postpunktionellem Tag <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ganganalyse (Schrittweite, Geschwindigkeit) ▶ Neuropsychologische Testung 	<p><i>Positive Prädiktoren für den Erfolg der Shunt-Operation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gangstörung im Vordergrund ○ Gangstörung vor kognitiven Defiziten ○ kurze Vorgeschichte v.a. der kognitiven Defizite ○ geringe oder moderate kognitive Defizite ○ geringe oder mäßige Läsionen des tiefen und periventrikulären Marklagers im MRI ○ kleinerer Corpus-callosum-Winkel (50-80°) ○ hoher DESH-Index (Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus) ○ wesentliche Besserung nach Liquorentnahme oder bei Zweifeln nach kontinuierlicher lumbaler Liquordrainage ○ Auftreten von B-Wellen über mehr als 50 % der Registrierzeit während der kontinuierlichen intraventrikulären Druckmessung, auch bei wachem Patienten ○ Widerstand des Liquorausflusses von > 18mmHg/ml/min während eines kontinuierlichen lumbalen Liquorinfusionstestes <p><i>Negative Prädiktoren für den Erfolg der Shunt-Operation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinweise auf Vorliegen einer Alzheimer-Demenz (Amyloid-PET, Biomarker) ○ bildgebender Nachweis einer schweren (kortikalen) Demenz und/oder ausgeprägte kortikale Atrophie ○ ausgeprägte subkortikale vaskuläre Enzephalopathie vom Binswanger-Typ (Ausnahmen!) ○ niedriger DESH-Index ○ hoher callosaler Winkel 	<p>Interdisziplinäre Entscheidung über Shunt-Operation</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ OP nicht aussichtsreich oder ○ Patient nicht OP-fähig oder ○ OP nicht gewünscht <p>▶ Intermittierende therapeutische Liquorpunktion</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ○ OP aussichtsreich <p>▶ Shunt-Operation (gravitationsabhängiges Ventil)</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ○ OP-Aussichten unklar <ul style="list-style-type: none"> ▶ Lumbale Liquordrainage für mehrere Tage ▶ Epidurale / parenchymatöse Druckmessung über 2 Tage ▶ Liquorinfusionstest <p>▶ Erneute interdisziplinäre Entscheidung über Shunt-Operation</p>



FOMF
FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG



Liquorzirkulationsstörungen - erworben

Störung	CCT/cMRT	Druck	Symptome
Hydrocephalus occlusus	Ventrikel vor dem Abflußhindernis erweitert, dahinter eng, Sulci eng	↑↑	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bradykardie, Bewußtseinsstrübung (bis hin zum Koma)
Hydrocephalus malresorptivus	alle Ventrikel erweitert, oft auch der Aquädukt, Sulci eng	↑	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Inkontinenz
Idiopathische intrakranielle Hypertension	Liquorräume normal weit oder eng	↑	chronischer Kopfschmerz, Visusminderung / Gesichtsfelddefekte, gfs. Doppelbilder
Normaldruckhydrocephalus	Alle Ventrikel erweitert, DESH, CC-Winkel < 90°	=	Hakim-Trias (Gangstörung, Inkontinenz, Demenz)



Liquorunterdrucksyndrom

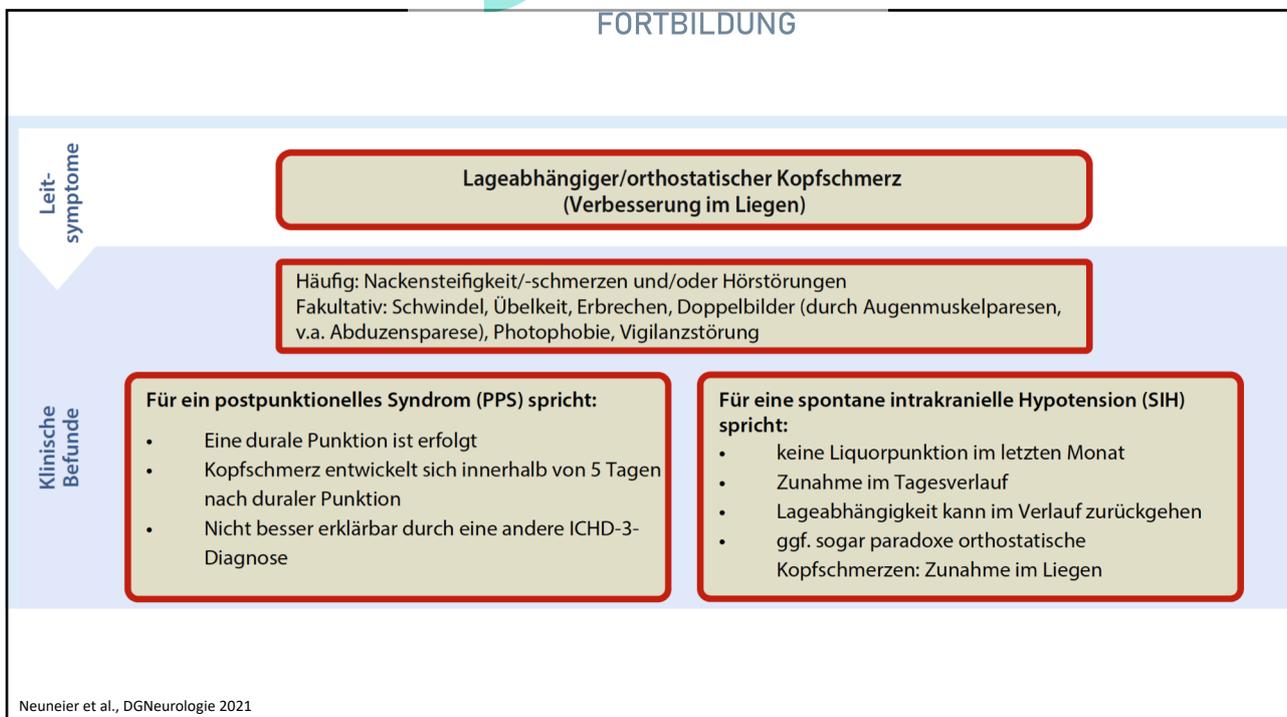
- iatrogen
 - nach Lumbalpunktion (postpunktionelles Syndrom)
 - akzidentell nach orthopädischen/neurochirurgischen/anästhesiologischen Eingriffen
 - intrakranielle Druckminderung bei ventrikulärem Shunt
- idiopathisch / spontane intrakranielle Hypotension

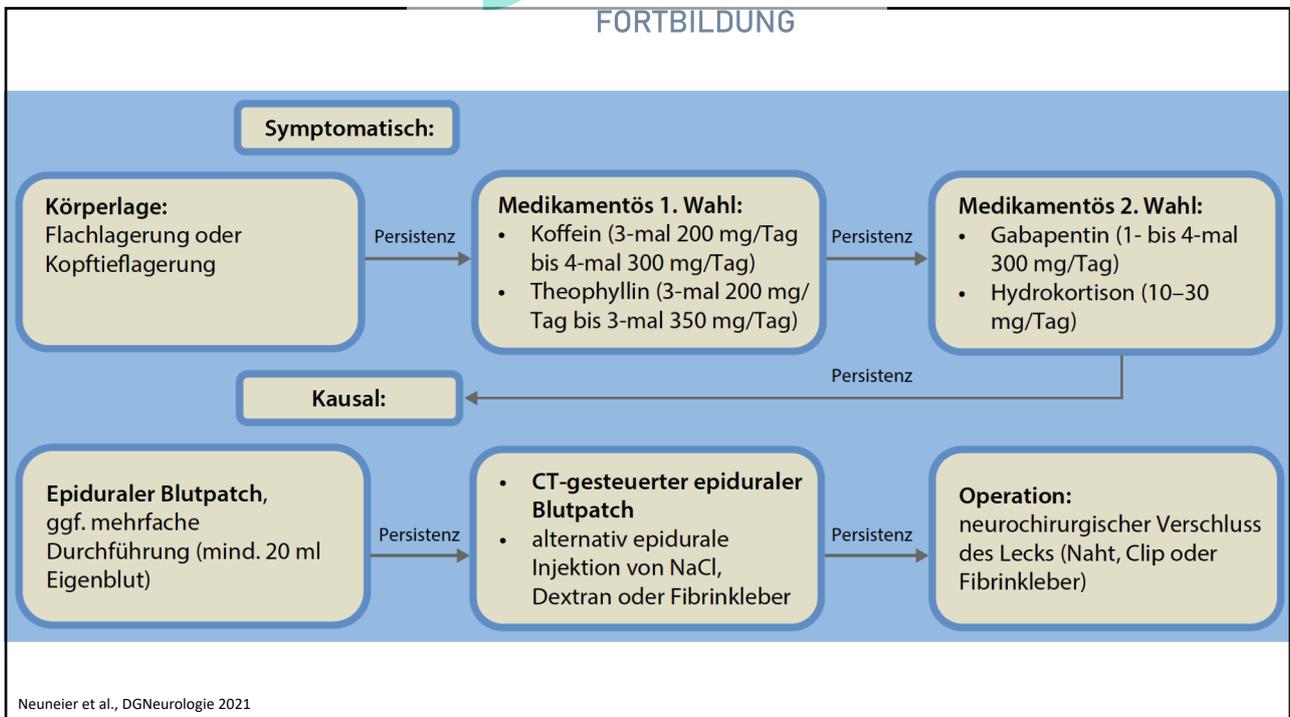
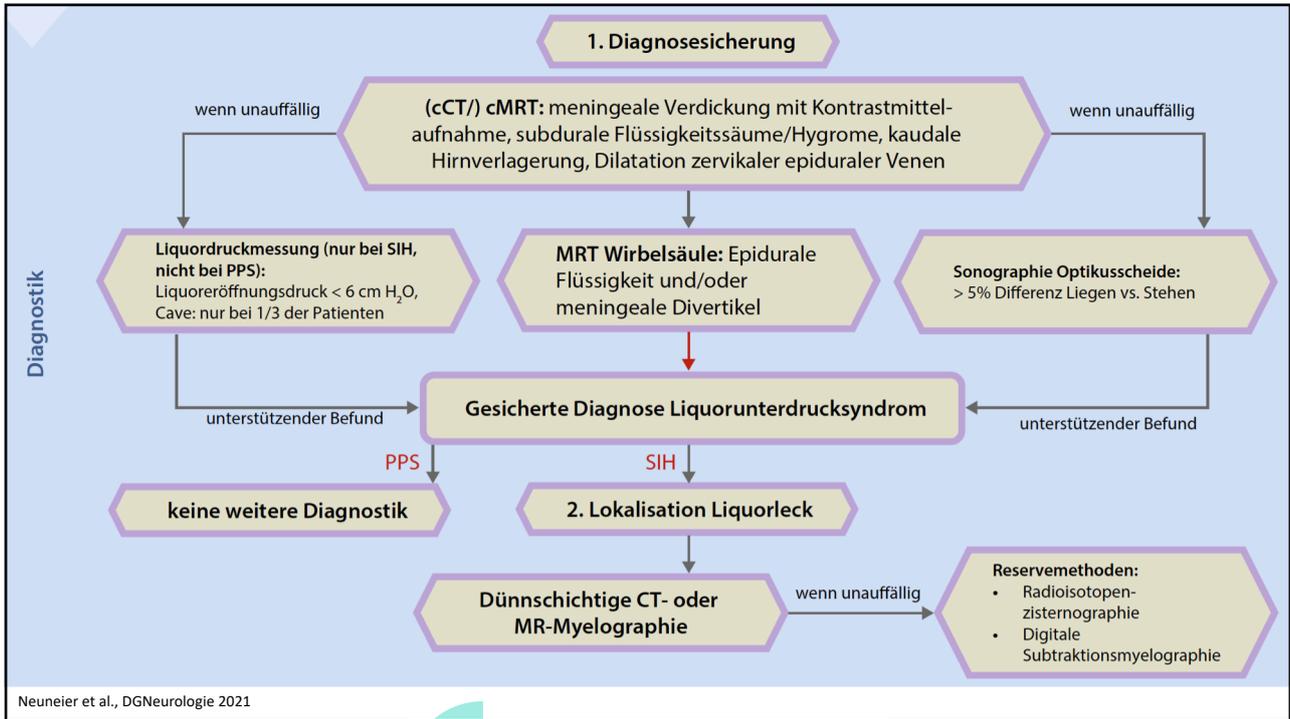
Klinisches Bild (ICHD 3 - 7.2 (2018)):

- lageabhängige Kopfschmerzen, begleitend Nackenschmerzen
- gfs. Tinnitus, Doppelbilder (vor allem N. abducens), Photophobie/Übelkeit
- sistiert nach Normalisierung des Liquordrucks / erfolgreicher Abdichtung des Liquorlecks

LUS – diagnostische Kriterien

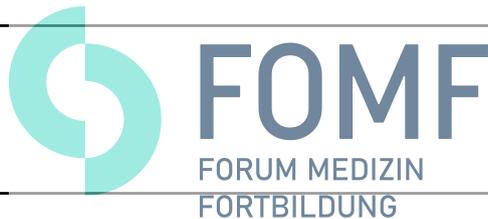
- Kopfschmerzen bei
 - Nachweis Liquorunterdruck durch
 - MRT / CCT
 - Liquoreröffnungsdruck im Liegen: < 60 mm H₂O
 - zeitlicher Zusammenhang mit dem Liquorunterdruck oder Liquorleck bzw. führte zu dessen Entdeckung
 - nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose erklärt





Liquorzirkulationsstörungen - erworben

Störung	CCT/cMRT	Druck	Symptome
Hydrocephalus occlusus	Ventrikel vor dem Abflußhindernis erweitert, dahinter eng, Sulci eng	↑↑	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bradykardie, Bewußtseinsstrübung (bis hin zum Koma)
Hydrocephalus malresorptivus	alle Ventrikel erweitert, oft auch der Aquädukt, Sulci eng	↑	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Inkontinenz
Idiopathische intrakranielle Hypertension	Liquorräume normal weit oder eng	↑	chronischer Kopfschmerz, Visusminderung / Gesichtsfelddefekte, gfs. Doppelbilder
Normaldruckhydrocephalus	Alle Ventrikel erweitert, DESH, CC-Winkel < 90°	=	Hakim-Trias (Gangstörung, Inkontinenz, Demenz)
Liquorunterdruck-Syndrom	Ventrikel & Sulci eng, subdurale Hygrome, durales Enhancement	↓	Lageabhängiger Kopfschmerz, Übelkeit, Abducensparese



**UNIKLINIK
KÖLN**

Klinik und Poliklinik
für Neurologie



JÜLICH
Forschungszentrum

Liquorzirkulationsstörungen – Diagnostik & Therapie

- Hydrozephalus – angeboren / erworben
- Pseudotumor cerebri – idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)
- Normaldruckhydrozephalus
- Spinale Liquorzirkulationsstörungen – angeboren / erworben
- Liquorunterdrucksyndrom – idiopathisch / iatrogen

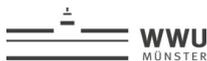


Neurogene Dysphagie

Univ.-Prof. Dr. med. Sonja Suntrup-Krüger

Klinik für Neurologie
mit
Institut für Translationale Neurologie

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

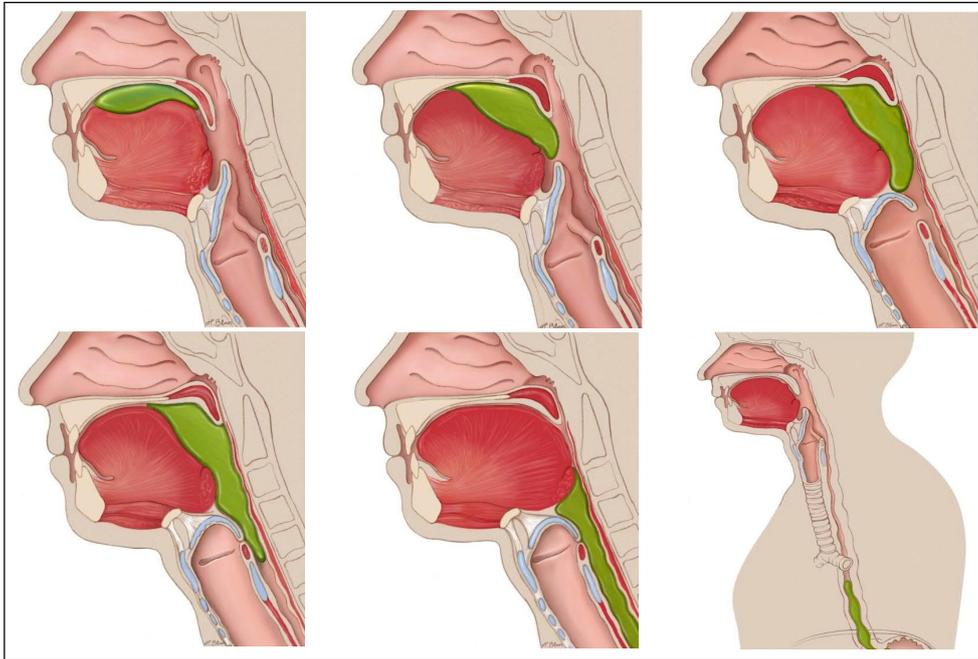


COI



- Forschungsförderung:
 - DFG
 - Else Kröner-Fresenius-Stiftungsprofessur
 - Fürst Donnersmarck-Stiftung

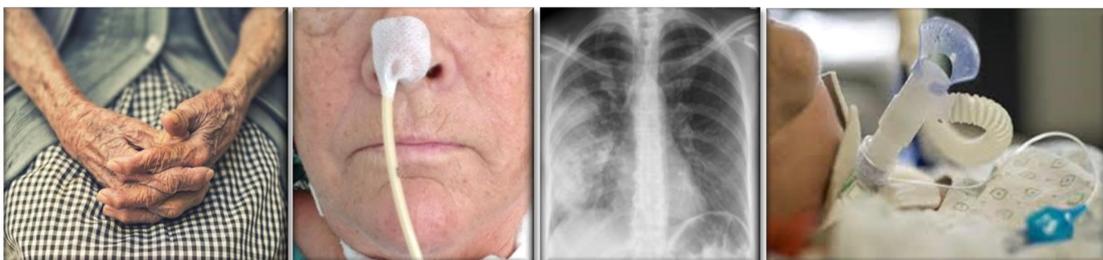
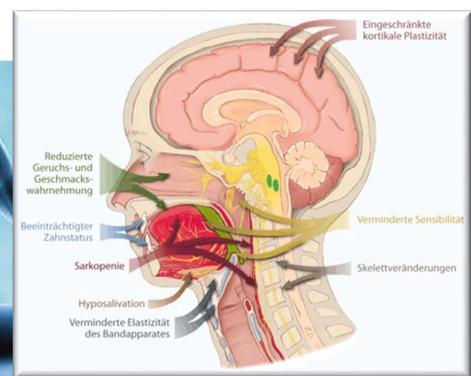
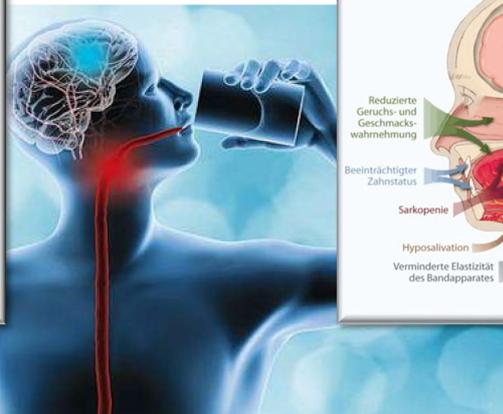
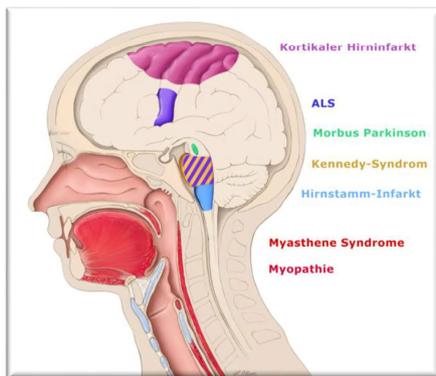
Der Schluckakt



(Warnecke, Dziewas. Neurogene Dysphagien. Kohlhammer. 2. Auflage 2018)



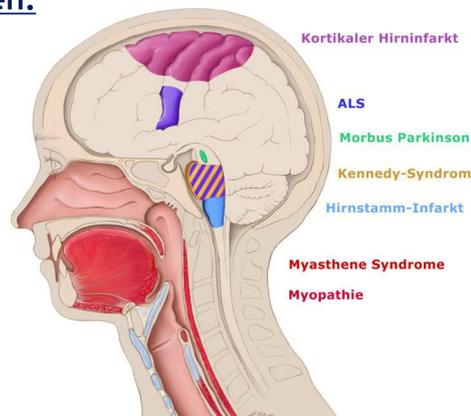
Neurogene Dysphagie und Presbyphagie



Häufigkeit der neurogenen Dysphagie

Patienten, die unter einer Schluckstörung leiden:

- ALS, Kennedy-Syndrom	100 %
- Langzeitbeatmung	80 %
- Schädel-Hirn-Trauma	70 %
- Myotone Dystrophie	70 %
- Hirnstammläsion	60 %
- Myositis	12-54 %
- Myasthenia gravis	17-53 %
- M. Parkinson	50 %
- Kortikale Hirninfarkte	30 %



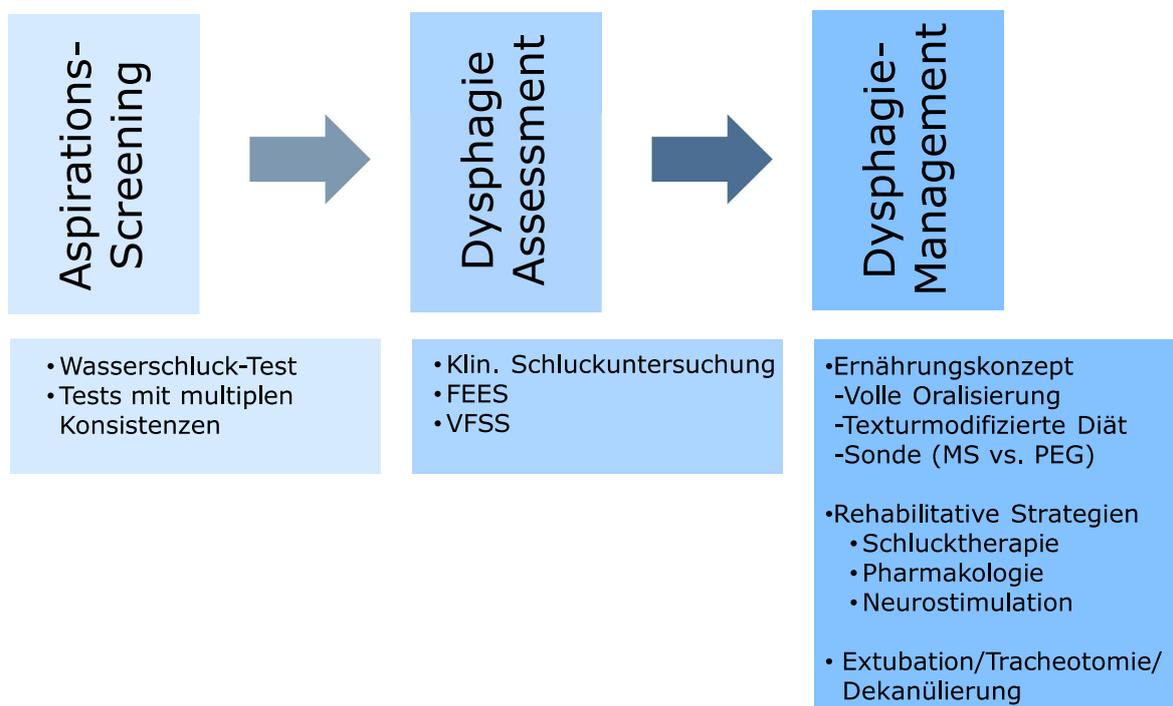
(Warnecke, Dziewas. Neurogene Dysphagien. Kohlhammer. 2. Auflage 2018)

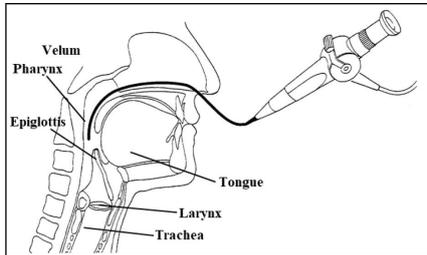
Patienten, bei denen die Dysphagie die häufigste Todesursache darstellt:

- Amyotrophe Lateralsklerose
- M. Huntington
- Schlaganfall
- M. Parkinson



Diagnostik der Dysphagie

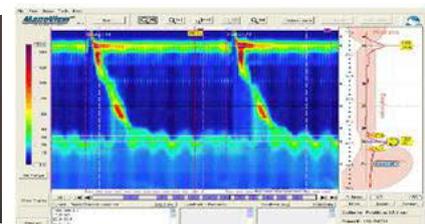




Flexible Endoskopische Evaluation des Schluckaktes (FEES)



- **Vorteile:**
 - ambulant/am Patientenbett verfügbar
 - native Untersuchung möglich
 - auch bei eingeschränkter Mitarbeit durchführbar
 - extrem risikoarm
- **Nachteil:**
 - keine Abbildung aller Schluckphasen
- **Alternative /Ergänzung:**
 - Videofluoroskopie
 - ggf. weiterführende spezifische Schluckdiagnostik, Manometrie



FEES - Ausbildung

FEES für neurogene Dysphagien

Ausbildungscurriculum der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft



	Inhalte	Modalität	Prüfung	Kompetenzen
FEES-Zertifikat	<ul style="list-style-type: none">➤ Theoretische Grundlagen➤ Praktische Fertigkeiten:<ul style="list-style-type: none">• Nasenpassage am Phantom (10-mal)• FEES (5-mal)➤ Eigenständige Befundung:<ul style="list-style-type: none">• Videosequenzen (25-mal)	Seminar (24 Std.)	Theoretische Prüfung	
	30 FEES (mindestens 5 komplexe Fälle)	Direkte Supervision		
	30 FEES (mindestens 5 komplexe Fälle)	Indirekte Supervision	Praktische Prüfung	➤ Leitung des Untersuchungsteams
FEES-Ausbilder	150 FEES (mindestens 30 komplexe Fälle)	Selbstständige Untersuchung, bei Bedarf indirekte Supervision	Praktische Prüfung	➤ Leitung von: <ul style="list-style-type: none">• Seminaren• Hospitationen (direkte Supervision)• indirekte Supervision• Theoretische und praktische Prüfungen zum FEES-Zertifikat^a

*Prüfungsberechtigung zum FEES-Ausbilder auf Antrag nach mindestens 2-jähriger Tätigkeit in dieser Funktion, belegt durch mindestens 500 FEES, Beteiligung an der Organisation und Durchführung von mindestens einem curricularen FEES-Seminar, Ausbildung von mindestens 5 FEES-Zertifikatsträgern und, optional, einschlägiger wissenschaftliche Tätigkeit



Klinische Situationen



Patienten, bei denen ...

(I) bislang keine neurologische Erkrankung bekannt ist:

- Dysphagie tritt in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen auf
- Dysphagie ist das einzige oder klinisch ganz im Vordergrund stehende Symptom

(II) bereits eine neurologische Erkrankung diagnostiziert wurde

Patienten, bei denen ...

(I) bislang keine neurologische Erkrankung bekannt ist:

- a) **Dysphagie tritt in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen auf**
- b) Dysphagie ist das einzige oder klinisch ganz im Vordergrund stehende Symptom

(II) bereits eine neurologische Erkrankung diagnostiziert wurde



Fallbeispiel Ia



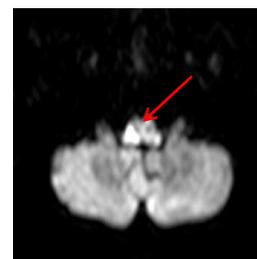
Anamnese:

- 70jährige Patientin
- plötzlich aufgetretener unsystematischer Schwindel und schwere Schluckstörung

Ruhebeobachtung

Neurologische Untersuchung:

Dysarthrie, Horner-Syndrom rechts, dissoziierte Empfindungsstörung, Gaumensegelparese rechts



Dorsolateraler Medulla oblongata-Infarkt
=> Wallenberg-Syndrom

Dysphagie in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen



zusätzliche neurologische Symptome	Differenzialdiagnosen
akut aufgetretene ZNS-Symptome	Hirnfarkte/-blutungen schubförmige Multiple Sklerose
langsam progrediente ZNS-Symptome	Hirntumoren chronisch-progrediente Multiple Sklerose
Hirnstammsymptome	Hirnstamminfarkte/-blutungen Multiple Sklerose Listerien-Hirnstammencephalitis paraneoplastische Hirnstammencephalitis
neurokognitive Störungen	Alzheimer-Dezemenz vaskuläre Demenz frontotemporale Lobärdegenerationen Lewy-Körperchen-Demenz progressive supranukleäre Paralyse
extrapyramidalmotorische Symptome	Parkinson-Syndrome Chorea Huntington Dystonien neuroleptikainduzierte Dysphagie Morbus Wilson
progrediente Bulbärparalyse	amyotrophe Lateralsklerose Pseudobulbärparalyse primäre Lateralsklerose Arnold-Chiari-Malformation Typ I Kennedy-Syndrom Post-Polio-Syndrom IgLON5-Bulbärparalyse
zerebelläre Symptome	Multiple Sklerose Hereditäre Ataxien Morbus Niemann-Pick Typ C Subakute Kleinhirndegeneration

(Warnecke, Dziewas. Neurogene Dysphagien. Kohlhammer. 2. Auflage 2018)



Dysphagie in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen



zusätzliche neurologische Symptome	Differenzialdiagnosen	
akut aufgetretene ZNS-Symptome	Hirnfarkte/-blutungen schubförmige Multiple Sklerose	
langsam progrediente ZNS-Symptome	Hirntumoren chronisch-progrediente Multiple Sklerose	
Hirnstammsymptome	Hirnstamminfarkte/-blutungen Multiple Sklerose Listerien-Hirnstammencephalitis paraneoplastische Hirnstammencephalitis	
neurokognitive Störungen	Alzheimer-Dezemenz vaskuläre Demenz frontotemporale Lobärdegenerationen Lewy-Körperchen-Demenz progressive supranukleäre Paralyse	
extrapyramidalmotorische Symptome	Parkinson-Syndrome Chorea Huntington Dystonien neuroleptikainduzierte Dysphagie Morbus Wilson	
progrediente Bulbärparalyse	amyotrophe Lateralsklerose Pseudobulbärparalyse primäre Lateralsklerose Arnold-Chiari-Malformation Typ I Kennedy-Syndrom Post-Polio-Syndrom IgLON5-Bulbärparalyse	
zerebelläre Symptome	Multiple Sklerose Hereditäre Ataxien Morbus Niemann-Pick Typ C Subakute Kleinhirndegeneration	
	Hirnnervenpareesen	Schädelbasistumoren Meningeosis neoplastica basale Meningitiden Sonderformen des Guillain-Barré-Syndroms
	Ptosis und/oder okuläre Symptome	Sonderformen des Guillain-Barré-Syndroms Myasthenia gravis Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom Botulismus okulopharyngeale Muskeldystrophie mitochondriale Myopathien okulopharyngodistale Myopathie
	Neuropathie	Guillain-Barré-Syndrom Critical-Illness-Neuropathie
	Myopathie	Myositiden myotone Dystrophien Muskeldystrophie Typ Duchenne okulopharyngeale Muskeldystrophie mitochondriale Myopathien fazioskaluohumerale Muskeldystrophie okulopharyngodistale Myopathie
	myotones Syndrom	myotone Dystrophien
	Trismus und/oder Risus sardonicus	Tetanus

(Warnecke, Dziewas. Neurogene Dysphagien. Kohlhammer. 2. Auflage 2018)

Patienten, bei denen ...

(I) bislang keine neurologische Erkrankung bekannt ist:

- a) Dysphagie tritt in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen auf
- b) Dysphagie ist das einzige oder klinisch ganz im Vordergrund stehende Symptom**

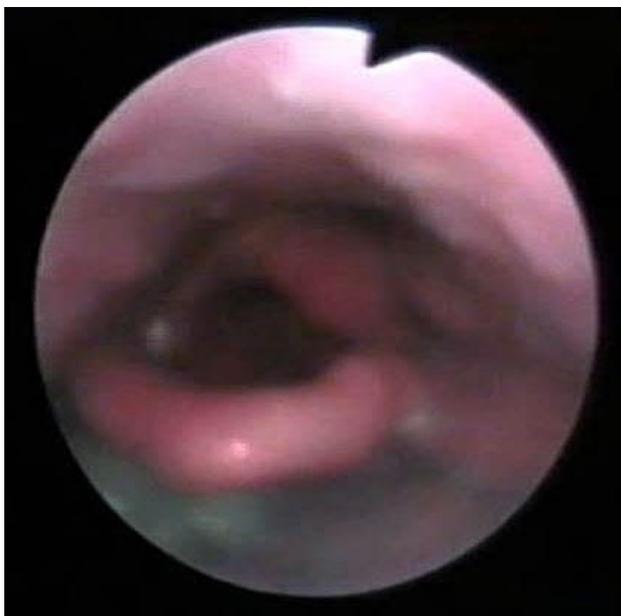
(II) bereits eine neurologische Erkrankung diagnostiziert wurde



Fallbeispiel Ib

Vorgeschichte:

56 jähriger Patient, exazerbierte schizophrene Psychose



Beschwerden:

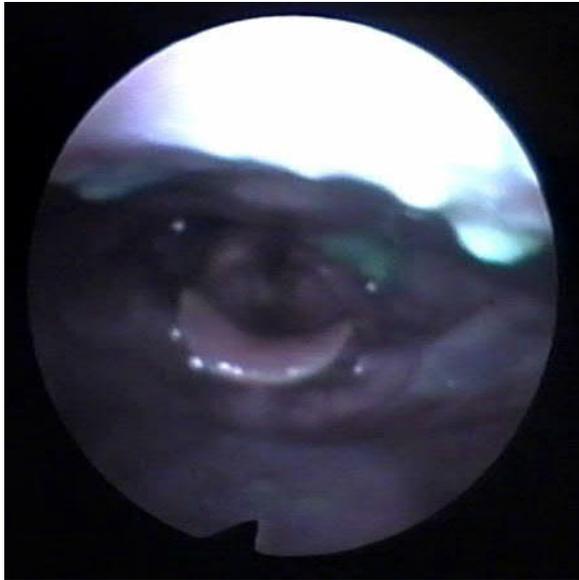
- Unter Therapie mit Haloperidol mehrmalige „Erstickungsanfälle“ beim Essen
- Fragestellung: Dysphagie vs „psychogen“

Fallbeispiel Ib

Vorgeschichte:

63 jährige Patientin,

Z.n. Radiotherapie eines zervikalen malignen Melanoms vor 10 Jahren



Beschwerden:

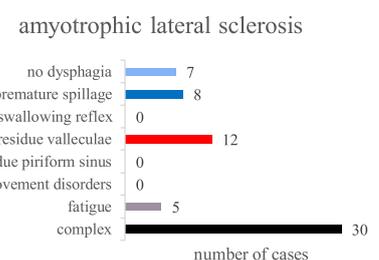
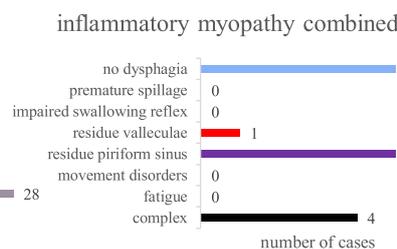
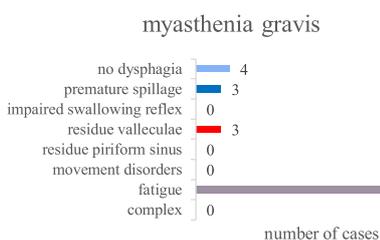
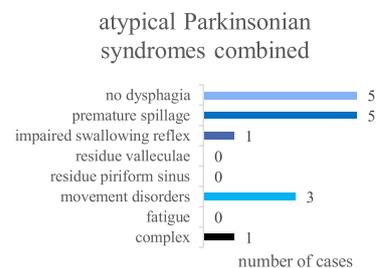
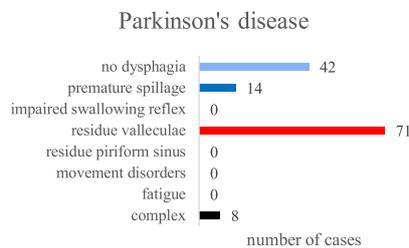
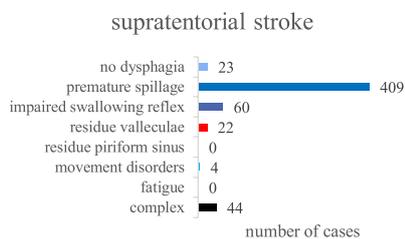
- Seit 12 Monaten zunehmende Schluckstörungen
- 20 kg Gewichtsverlust
- 2 x hospitalisiert wegen Pneumonien



Neurogene Dysphagiesyndrome



Einteilung nach endoskopischem Leitsymptom



Neue neurologische Klassifikation von Schluckstörungen

Hauptbefunde	neurologische Erkrankungen	
	peripher	zentral
I. Ausgeprägtes Leaking	beginnende ALS	beginnende ALS, PSP im Frühstadium, frontotemporale Demenzen, SPG7-HSP, akuter Schlaganfall*
II. Pathologischer Schluckreflex		akuter Schlaganfall*
III. Unzureichende pharyngeale Bolusreinigung (Residuen in Valleculae >> Sinus piriformis)	spinobulbäre Muskelatrophie, myotone Dystrophie Typ II, (Critical-Illness-Neuropathie/-Myopathie), beginnende ALS	beginnende ALS, IPS im Frühstadium
IV. Öffnungsstörung des oberen Ösophagusphinkters (Residuen in Sinus piriformis >>> Valleculae)	(Einschlusskörpermyositis)	dorsolateraler Medulla-oblongata-Infarkt
V. Komplexe Störung (Kombination aus 1 bis 4, mind. 2 gleichwertige Störungsmuster)	schwere Myasthenia gravis, fortgeschrittene ALS (Guillain-Barré-Syndrom), myotone Dystrophie Typ I	fortgeschrittene ALS, IPS und PSP im Spätstadium
VI. Kombination eines Störungsmusters mit pharyngo-laryngealer Bewegungsstörung		neuroleptikainduzierte Dysphagie, Parkinson-Syndrome, insbesondere Multisystematrophie (Morbus Huntington)
VII. Kombination eines Störungsmusters mit belastungsabhängiger pharyngealer Ermüdbarkeit	Myasthenia gravis	(IPS, ALS)

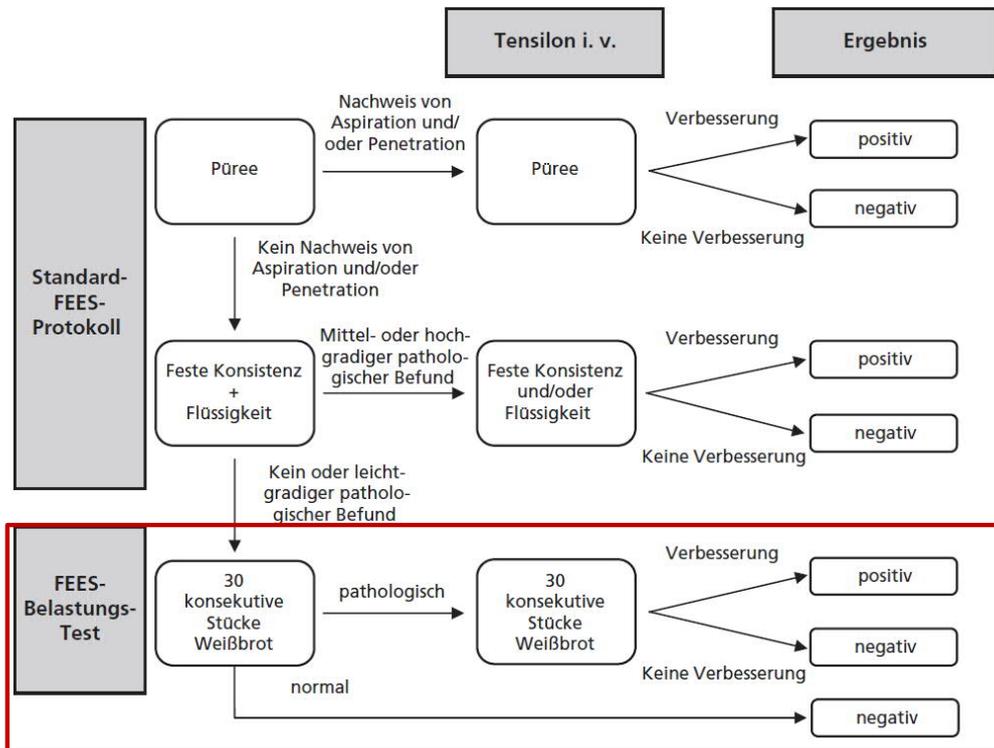
(Warnecke, Dziewas. Neurogene Dysphagien. Kohlhammer. 2. Auflage 2018)



Akute Dysphagie als isoliertes oder vorherrschendes Symptom: Ungezielte „Schnelldiagnostik“

- MRT des Kopfes inkl. DWI-Sequenz:
Akuter Schlaganfall?
- Lumbalpunktion
Hirnstammenzephalitis, Sonderform eines Guillain-Barré-Syndroms, Meningeosis neoplastica?
- FEES-Belastungs- bzw. -Tensilon-Test
Myasthenes Syndrom?

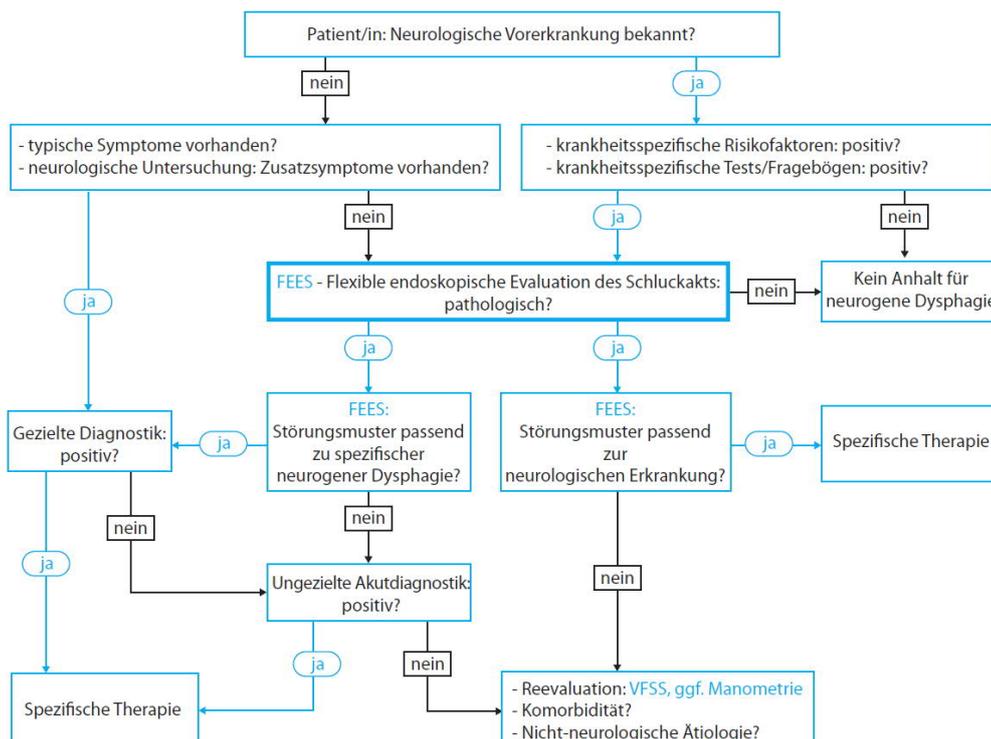
FEES-Tensilon-Test



(Warnecke et al. Klin Neurophysiol 2009)



Algorithmus zur Diagnostik neurogener Dysphagien



(Warnecke, Dziewas. Neurogene Dysphagien. Kohlhammer. 2. Auflage 2018)

Patienten, bei denen ...

(I) bislang keine neurologische Erkrankung bekannt ist:

- a) Dysphagie tritt in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen auf
- b) Dysphagie ist das einzige oder klinisch ganz im Vordergrund stehende Symptom

(II) bereits eine neurologische Erkrankung diagnostiziert wurde



Management der Dysphagie



Ernährungskonzept Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Score FEDSS (Stroke Unit)

Volle Oralisierung

Texturmodifizierte Diät

Sonde (MS vs. PEG)

Rehabilitative Strategien

Logopädische Schlucktherapie

Kompensatorische Manöver, Bio-Feedback

Pharmakologie FEES-Levodopa-Test, FEES-Tensilon-Test

Neurostimulation

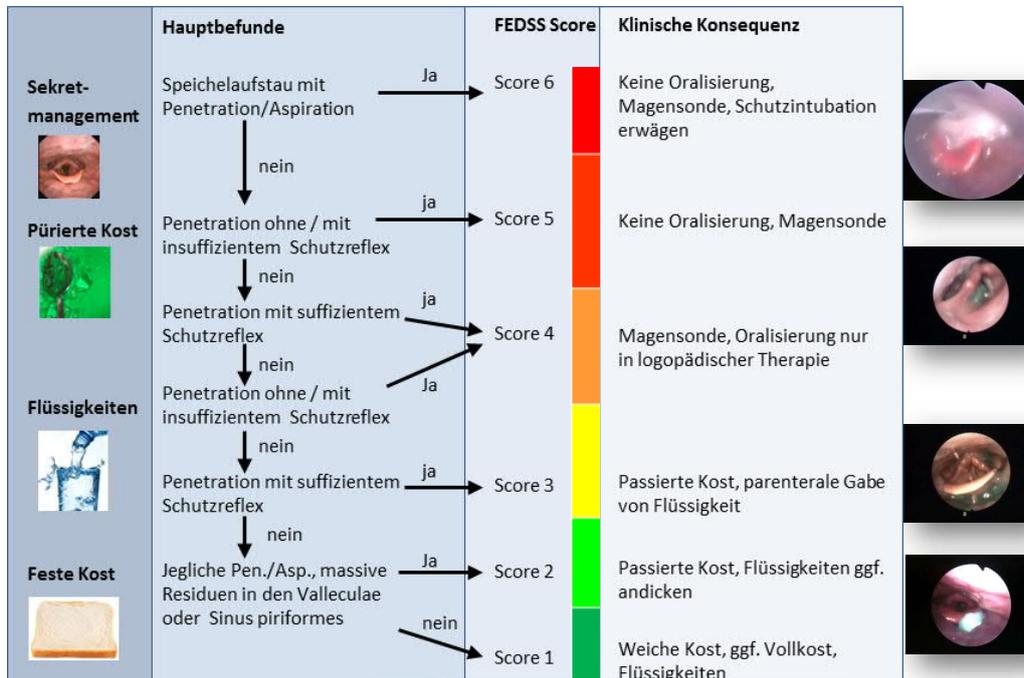
Intensivmedizin

Extubation/Tracheotomie/Dekanülierung FEES-Dekanülierungsprotokoll

Verlaufsbeurteilung

Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale, FEDSS

(Dziewas et al., Cerebrovasc Dis 2008)



Wann Intubation / Extubation ?

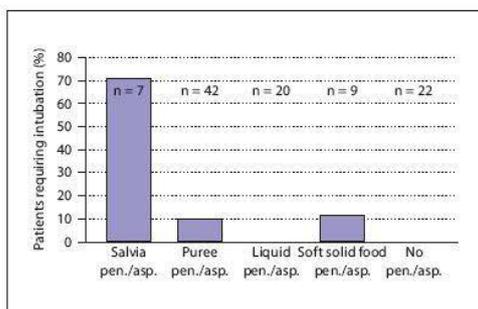


Fig. 3. Frequency of intubation in relation to endoscopic findings.

Table 1. Results of multivariate logistic regression analysis looking for variables significantly associated with endotracheal intubation

	OR (95% CI)	
Age	0.96 (0.89-1.03)	n.s.
NIHSS score	0.97 (0.87-1.20)	n.s.
Saliva penetration/aspiration	10.58 (3.38-33.10)	p < 0.001

- Speichelpenetration/-aspiration (FEDSS 6) in der initialen FEES ist ein ausgezeichneter Prädiktor für die Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation während der Akutbehandlung (Dziewas et al., Cerebrovasc Dis 2008)

→ Frühzeitige Intubation und rasche Bougierungstracheotomie bei schwerster Dysphagie erwägen.

- Ein FEDSS ≥ 5 nach Extubation ist ein unabhängiger Prädiktor für Extubationsversagen bei intubierten Schlaganfallpatienten (adjOR 4.2, p < 0.007, Sensitivität 85 %, Spezifität 77%) (Suntrup-Krüger et. al, Stroke 2019)

Postextubations-Dysphagie

Extubation Readiness in Critically Ill Stroke Patients A Prospective Observational Trial on When and How to Assess

Sonja Suntrup-Krueger, MD; Sarah Schmidt; Tobias Warnecke, MD; Corinna Steidl, MD;
Paul Muhle, MD; Jens B. Schroeder, MD; Bendix Labeit, MD; Jens Minnerup, MD; Rainer Dziewas, MD

Item	Regression coefficient	OR [95% CI]	p-value
FEDSS (pts.)	1.433	4.193 [1.473-11.932]	0.007*
Failure in water swallow test (y/n)	1.130	0.323 [0.029-3.658]	0.361
Duration of ventilation (h)	-0.002	0.998 [0.998-1.008]	0.715
Examination of OMF (pts.)	0.263	1.301 [0.834-2.030]	0.246
Infratentorial lesion location (y/n)	2.413	11.165 [0.848-147.012]	0.067
Stroke severity (NIH-SS) prior to extubation (pts.)	0.103	1.109 [0.935-1.314]	0.234
Decreased vigilance and missing protective reflexes as reason for intubation (y/n)	2.035	7.650 [0.567-103.271]	0.125
Thrombectomy plus neurosurgery (y/n)	1.866	6.461 [0.411-101.507]	0.184
Ability to follow commands (y/n)	-0.230	0.795 [0.070-9.080]	0.853
m-sqAS (pts.)	0.191	1.210 [0.739-1.980]	0.448
GCS prior to extubation (pts.)	-0.382	0.682 [0.390-1.192]	0.180

(Suntrup-Krueger et al., Stroke 2019)

Extubationsversagen bei 20-40%
(Cinotti 2022, Steidl 2017)

- Notwendigkeit der Reintubation ist assoziiert mit: Pneumonie, längerer Beatmungs- und Behandlungsdauer, erhöhter Morbidität und Mortalität
(Rishi 2016; Steidl 2017; Cinotti, ICM 2022).

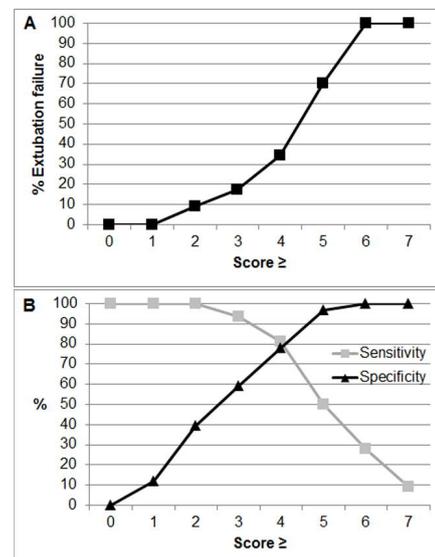
- PED als wichtigster Risikofaktor für Extubationsversagen bei akuten Schlaganfallpatienten.
 - Korrelation zwischen Dysphagie-Schweregrad und Wahrscheinlichkeit der Reintubation.
- FEDSS ≥ 5 nach Extubation als unabhängiger Prädiktor (Sens. 85 %, Spez. 77%)



Postextubations-Dysphagie

- DEFISS (Determine Extubation Failure In Severe Stroke) -Score zur Vorhersage von Extubationsversagen bei Schlaganfallpatienten

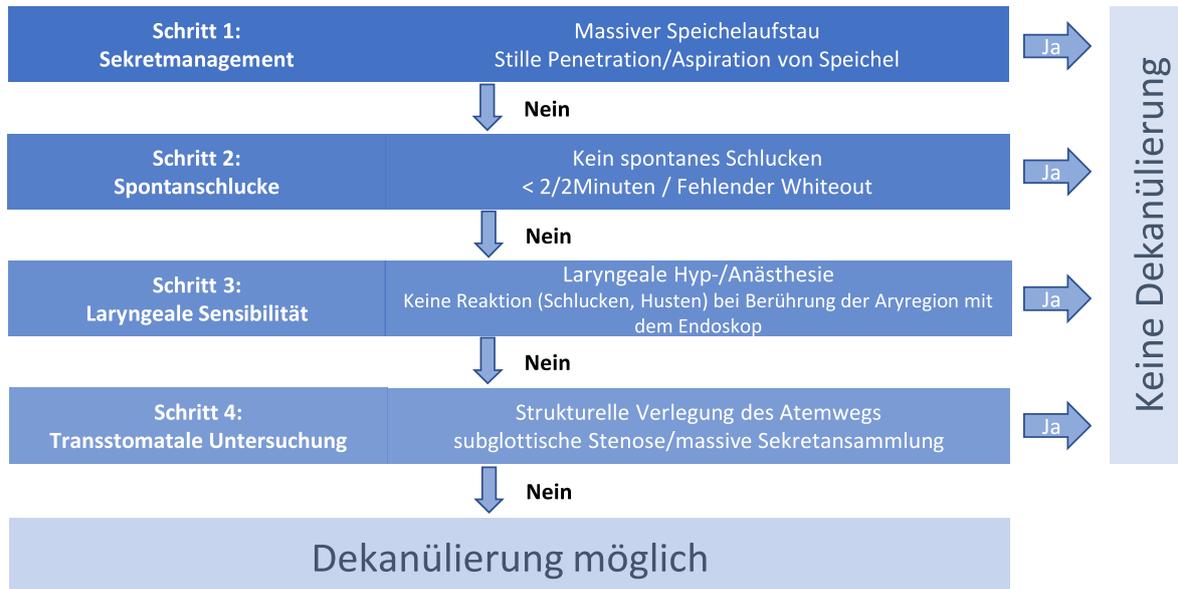
Item	DEFISS: points
Duration of ventilation (h)	
<24	0
≥ 24	1
Examination of oral motor function (OMF, pts)	
<4	0
≥ 4	2
Infratentorial lesion location	
no	0
yes	2
Stroke Severity prior to extubation (NIH-SS)	
<5	0
5-15	1
>15	2



(Suntrup-Krueger et al., Stroke 2019)

Wann Dekanülierung? SESETD-Protokoll

Standardized Endoscopic Swallowing Evaluation for Tracheostomy Decannulation
in Critically Ill Neurologic Patients



(Warnecke et al., Crit Care 2013; Warnecke et al., Neurol Res Pract 2020; Muhle et al., Neurol Res Pract 2021)



Dysphagietherapie?



Cochrane Database of Systematic Reviews | Review - Intervention

Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke

✉ Philip M Bath, Han Sean Lee, Lisa F Everton Authors' declarations of interest

Version published: 30 October 2018 Version history

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000323.pub3>

Selection criteria: randomised controlled trials of interventions for people with dysphagia and recent stroke (within six months).

Main results: We added 27 new studies (1777 participants) to this update to include a total of 41 trials (2660 participants).

We assessed the efficacy of swallowing therapy overall and in subgroups by type of intervention: acupuncture (11 studies), behavioural interventions (nine studies), drug therapy (three studies), neuromuscular electrical stimulation (NMES; six studies), pharyngeal electrical stimulation (PES; four studies), physical stimulation (three studies), transcranial direct current stimulation (tDCS; two

Authors' conclusions

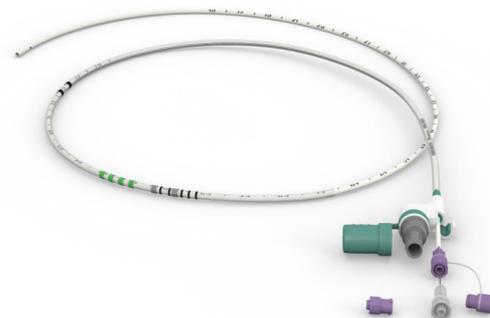
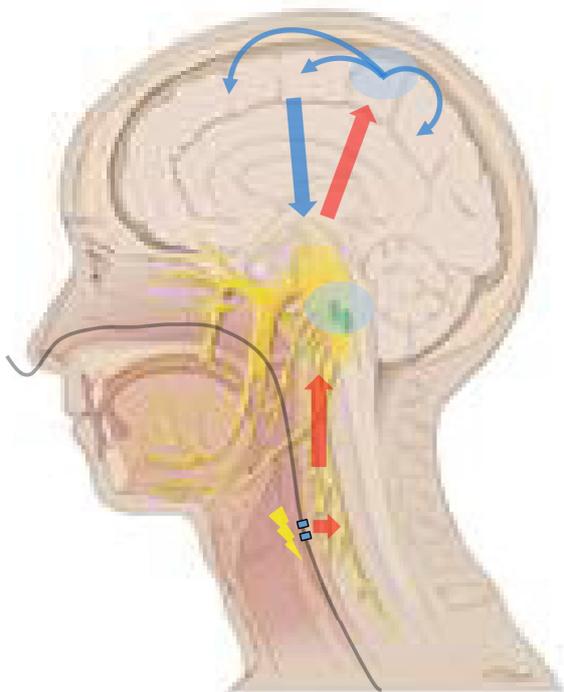
Implications for practice

Information on effects of swallowing therapy on the primary outcome of death or dependency/disability continues to be insufficient. Although some swallowing therapies appear to have a beneficial effect on some outcomes, these results are based on lower-quality evidence. At present, clinical decisions cannot be based on reliable evidence from clinical trials.

- **Dopaminergika**
 - L-Dopa (Kobayashi et al., 1996), Dopamin-Agonisten (Yoshimi et al., 2003), Amantadin (Nakagawa et al., 1999)
 - Beschleunigung der Schluckreflextriggenung
 - Reduktion von Aspirationspneumonien in kleinen Studien
- **ACE-Hemmer** (Nakayama et al., 1998)
 - Substanz P-vermittelte Stärkung des Hustenreflexes
 - Studienlage nicht überzeugend
- **Capsaicin** (Ebihara et al., 2005)
 - Stimulation sensorischer Nerven
 - Beschleunigung von Husten- und Schluckreflex
 - Bislang nur eine randomisierte Studie zum Schlaganfall
- **Scopolamin** (Ronning et al., 2008)
 - Reduktion der Speichelsekretion
 - Keine randomisierten Studien



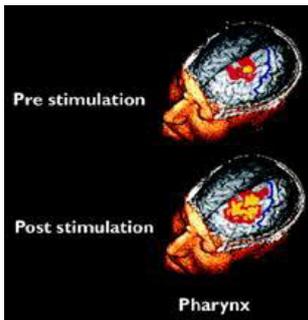
Pharyngeale Elektrostimulation (PES)



PES: Wirkprinzip Neuromodulation

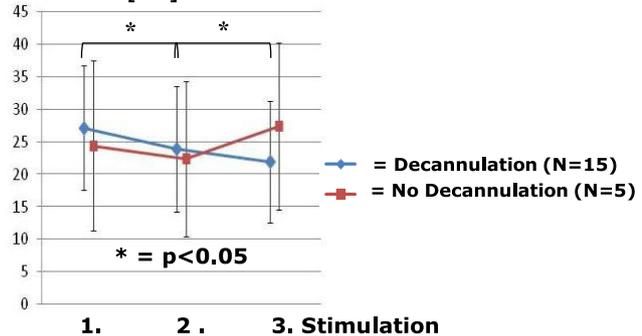
Bahnung sensibler Afferenzen und Anregen kortikaler Neuroplastizität

- Stimulationsparameter:
- 0,2 ms Pulse, 5Hz
- Stimulationsdauer: 10 min, 3 aufeinanderfolgende Tage
(Fraser et al. 2002, 2003)
- Intensität (mA) individuell angepasst an:
- Wahrnehmungsschwelle
- Toleranzgrenze



(Hamdy et al, Nature Neurosci 1998)

Tolerance Level [mA]



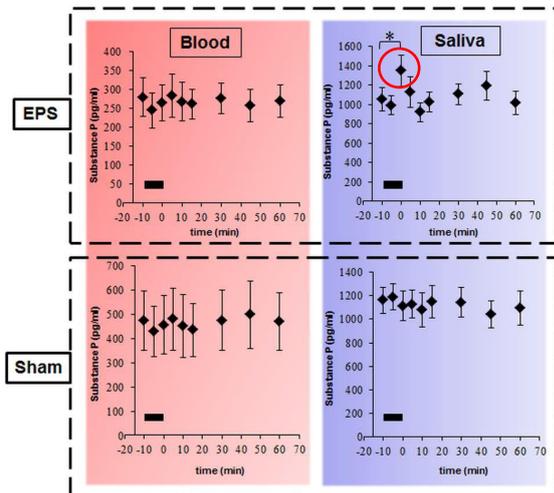
(Suntrup et al, Intens Care Med 2015)



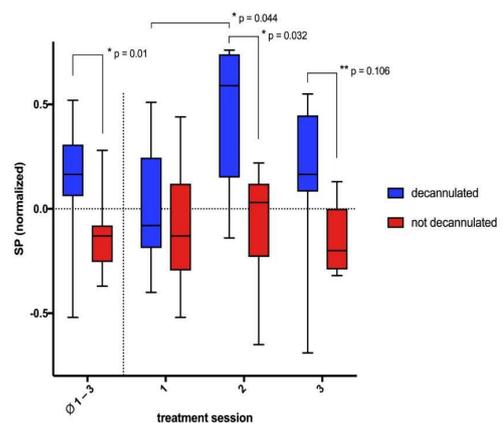
PES: Wirkprinzip Substanz P

Electrical pharyngeal stimulation increases substance P level in saliva

S. SUNTRUP-KRUEGER, S. BITTNER, S. RECKER, S. G. MEUTH, T. WARNECKE, I. SUTTRUP, T. MARIAN & R. DZIEWAS



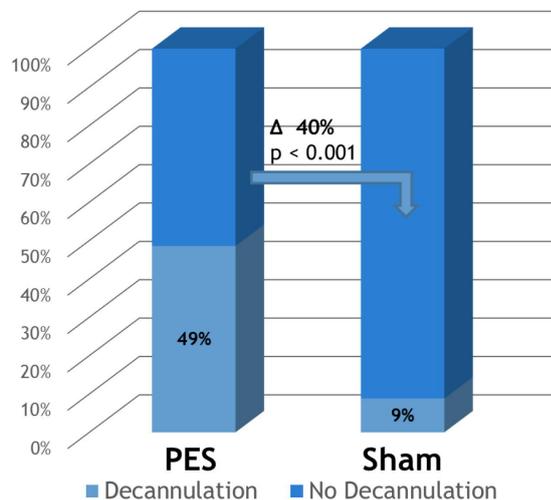
NEURO-SIGNALS
Original Paper
Open access
Increase of Substance P Concentration in Saliva after Pharyngeal Electrical Stimulation in Severely Dysphagic Stroke Patients – an Indicator of Decannulation Success?
Muhle P.¹ · Suntrup-Krueger S.² · Bittner S.³ · Ruck T.⁴ · Claus I.⁴ · Marian T.² · Schröder J.B.² · Minnerup J.² · Warnecke T.² · Meuth S.G.² · Dziewas R.²
Neurosignals 2017;25:74–87



Pharyngeale Elektrostimulation (PES) PHAST-TRAC



Benefit of **PH**aryngeal electrical **ST**imulation for early decannulation in **TR**acheotomised stroke patients with neurogenic dysphagia: a prospective randomized single-blinded interventional study (PHAST TRAC study)



Dziewas et al., Lancet Neurology 2018



Pharyngeale Elektrostimulation (PES) Ausblick

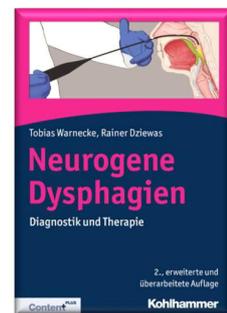
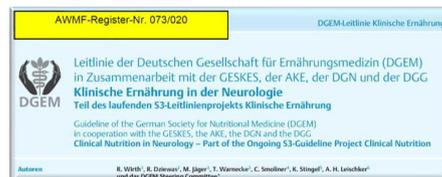


PhINEST

Post-Extubation RCT

- **PhINEST (Pharyngeal ICU-Novell Electrical Stimulation Therapy: a prospective, multi-site, randomised, sham-controlled, single-blind study)**
 - PES vs. Sham bei ICU-Patienten mit Post-Extubationsdysphagie
 - FEES-basierte Diagnostik
 - Rekrutierungsziel N = 400

- Die Dysphagie ist ein häufiges und prognoserelevantes Symptom einer Vielzahl häufiger neurologischer Erkrankungen.
- Genaue Charakterisierung des Störungsmusters häufig diagnostisch wegweisend
- Differenzierte instrumentelle Diagnostik, insb. FEES, sowohl in der Primärdiagnostik als auch zur Verlaufskontrolle und für Therapieplanung/ Ernährungskonzept wichtig.
- Spezifische Untersuchungsprotokolle für einzelne Fragestellungen verfügbar
- PES ist ein vielversprechendes Therapieverfahren für schwerkranke Dysphagiepatienten mit sensibler Afferenzstörung
- Standardisiertes FEES-Ausbildungscurriculum der DGN
- LL Neurogene Dysphagie der DGN (aktualisiert 2020)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Ältere neurologische Patient*innen: Implikationen für den Alltag

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**



Prof. Dr.med. Christine von Arnim

Direktorin Klinik für Geriatrie | Universitätsmedizin Göttingen

03. Februar 2023 | Neurologie Refresher | Köln



Gerda M., 83 Jahre

Stationäre Aufnahme 2 Wochen zuvor bei akuter Verwirrtheit.

Tochter hatte sie verwirrt und weder zu Person und Zeit orientiert zu Hause vorgefunden.

Ihre nächsten Schritte?

Gerda M., 83 Jahre

Diagnose: arterielle Hypertonie

Medikation:	ACE-Hemmer	Ramipril	10 mg	1-0-0
	Kalzium-Antagonist	Amplodipin	5 mg	1-0-0
	Thiazid-Diuretikum	Hydrochlorothiazid (HCT)	12,5 mg	1-0-0

Diagnose: Chronische Schmerzen bei Hüftgelenksarthrose

Medikation:	NSAR	Ibuprofen	400 mg	1-0-1
	Protonenpumpenhemmer	Pantoprazol	20 mg	0-0-1

Diagnose: Depressive Episode

Serotonin-Reuptake-Hemmer	Sertralin	50 mg	1-0-0
---------------------------	-----------	-------	-------

Diagnose: Adipositas

03.02.2023



Gerda M., 83 Jahre

Internistischer Aufnahmebefund:

Cor und Pulmo opB
Unterschenkelödeme

Neurologischer Aufnahmebefund:

wach, freundlich zugewandt, zu Zeit und Person orientiert, zum Ort nicht orientiert, *deutlich besser* als laut Bericht der Tochter.

Monate rückwärts aufsagen (MOTB): kommt bis September
Ansonsten fokal neurologisch (bis auf ausgefallene ASR bds.) unauffällig

Geriatrisches Assessment:

Mobilität: Timed up an go 25 sek (Norm unter 20) bei Hüftgelenksarthrose

Kognition: MMSE 24

Geriatrischer Depressionsscore (GDS): 4 (Norm unter 5)

Barthel Index: 60

03.02.2023

Gerda M., 83 Jahre

Stationäre Aufnahme 2 Wochen zuvor bei akuter Verwirrtheit.

Tochter hatte sie verwirrt und weder zu Person und Zeit orientiert zu Hause vorgefunden.

Krankenhausaufnahme Labor **Natrium** **118 mmol/l**

Diagnose: Delir

Hyponatriämie unter Thiaziden:

Hemmung des Na⁺-Cl⁻-Kotransporters im distalen Tubulus der Niere

- Wirkverstärkung durch ACE-Hemmer, Antidepressiva, NSAR, ...
- Risikofaktoren:
 - hohes Alter,
 - ACE-Hemmer-Einnahme
 - Niedriges Körpergewicht
 - Niedrige Kaliumspiegel
 - Höhe der Dosierung
- 50-90% innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Einnahme.

Frei nach Ebert & Douros, 2015

03.02.2023



Was ist ein Delir ? (DSM V)

- a. Störung der **Aufmerksamkeit** und Bewusstheit („Awareness“)
- b. **Akuter Beginn** und **Fluktuation** im Tagesverlauf
- c. Beeinträchtigung in weiteren **kognitiven** Domänen (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung)
- d. Keine schwere Bewusstseinsstörung (Koma)
- e. Konsequenz einer **anderen Ursache**

03.02.2023

Was ist ein Delir ?



Bildquelle: <https://www.bellastoria.de/neben-der-spur/neben-der-spur>

- Akuter Verwirrheitszustand
- Durchgangssyndrom
- HOPS
- „durch den Wind“
- Toxisch-metabolisches Syndrom
- Akute Enzephalopathie
- „neben der Spur“

► **de-lirare** ‚aus der Furche geraten‘

Slooter et al., Intensive care medicine, 2020

Statement von 10 Fachgesellschaften: AAN, ADS, EAN, EDA, EuGMS, ESA, ESICM, NCS, CSSM, SIAARTI

9

03.02.2023



Ein Delir zu erkennen ist oft herausfordernd

Hyperaktives-hyperalertes Delir

Agitiertheit,
psychomotorische Unruhe
bis hin zum Erregungszustand
erhöhte Irritierbarkeit
und Halluzinationen

Quimet et al., Intensive Care Med. 2007

10

03.02.2023

Ein Delir zu erkennen ist oft herausfordernd

Hyperaktives-hyperalertes Delir

Agitiertheit,
psychomotorische Unruhe
bis hin zum Erregungszustand
erhöhte Irritierbarkeit
und Halluzinationen



Ein Delir zu erkennen ist oft herausfordernd

Hyperaktives-hyperalertes Delir (2-15 %)

Agitiertheit,
psychomotorische Unruhe
bis hin zum Erregungszustand
erhöhte Irritierbarkeit
und Halluzinationen

Hypoaktives-hypoalertes Delir (25-45 %)

Antriebsarmut, Verlangsamung und Apathie
bis hin zur Somnolenz

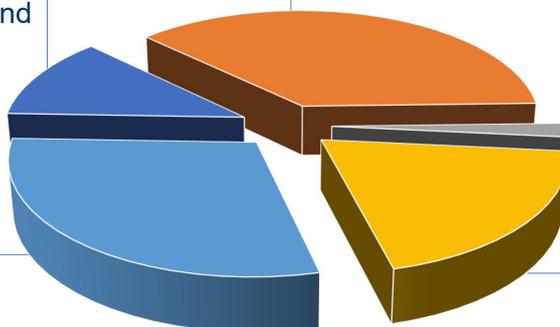
Alkoholentzugsdelir (ca. 2%)

Gemischtes Delir (40-55 %)

Rascher Wechsel von hyperaktiven und
hypoaktiven Symptomen

Subsyndromale Formen – Prädelir (ca. 30 %)

Häufig unerkannt



► Bis zu 60% der Delirien werden nicht erkannt

Screening-Assessments erhöhen die Wahrnehmung

Wer von Ihnen screent auf Delir?

Int. Studie, 101 Krankenhäuser, 868 Pat.	
Wir screenen auf Delir	56%
Wir nutzen validierte Scores	44%
Tatsächlich gescreente Patienten	27%
<small>Lütz A. et al., Plos one, 2014Nov 14;9(11)</small>	

- CAM**
- CAM-ICU**
- 4-AT**
- Nu-Desc**

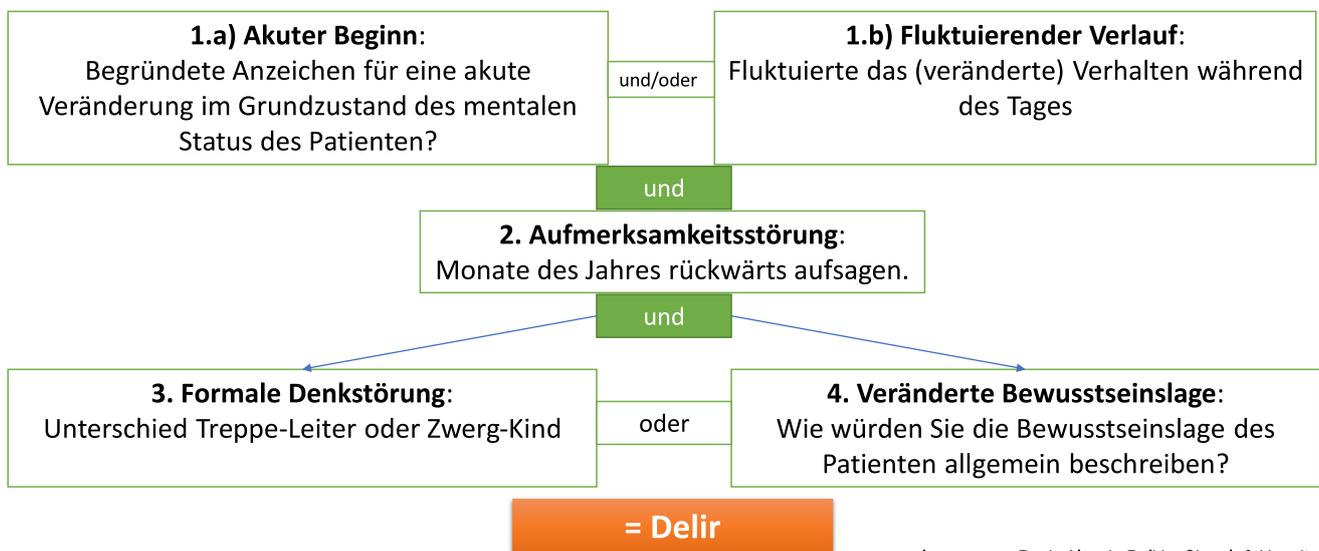
- in Hoch-Risiko-Bereichen (post-OP, ICU, IMC, Stroke Unit, Geriatrie) sinnvoll.
- Niederschwelliger und multiprofessioneller Einsatz möglich (Ärzte, Pflege, Therapeuten).
- Mehrmals am Tag screenen: 24% nur nachts auffällig

“patients don't suddenly deteriorate, rather we suddenly notice”



Confusion Assessment Method (CAM) CAM

Sensitivität (94%) und Spezifität (89%) hoch



Inouye, van Dyck, Alessi, Balkin, Siegal, & Horwitz, 1990
Hestermann et al., Psychopathology, 2009

Instrumente für verschiedene Einsatzbereiche

4-AT

4AT Delirium assessment tool (65 years and over)
Has your patient been more confused, sleepy or drowsy? Place this sticker in the notes and complete to assess for delirium.

1 Alertness Circle score for each section

- Normal (fully alert, but not agitated) 0
- Mild sleepiness for <10 seconds after waking, then normal 1
- Clearly abnormal 4

2 AMT4 Ask your patient the following: age, date of birth, name of hospital/building, current year

- No mistakes 0
- 1 mistake 1
- 2 or more mistakes or untestable 2

3 Attention Ask your patient to list the months of the year backwards

- 7 months or more correctly 0
- Starts, but scores <7 months/refuses to start 1
- Untestable (cannot start because unwell, drowsy) 2

4 Acute change or fluctuating course
Evidence of significant change or fluctuation in alertness, cognition, other mental function arising over the last 2 weeks and still evident in last 24 hours

- No 0
- Yes 4

4 or above - possible delirium - use the Delirium pathway

1-3 - possible cognitive impairment
0 - delirium or severe cognitive impairment unlikely (but delirium still possible)

Total score

Adapted from MacLellan A (2014). See full delirium guideline on intranet.

CAM-ICU

Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

RASS ist größer als -4 (-3 bis +4)

Ein Delir liegt vor, wenn: 1, 2 und 3 oder 1, 2 und 4 positiv sind

1 Akuter Beginn oder schwankender Verlauf
akute psychische Veränderung (z. B. im Vergleich zu prä-OP)? Ändert sich das Verhalten im Tagesverlauf?
Nein → STOP kein Delir
Ja → Weiter zur nächsten Stufe

RASS ist -4 oder -5

STOP
Pat. später erneut untersuchen!

2 Aufmerksamkeitsstörung
Lesen Sie dem Pat. folgende Buchstaben vor: A N A N A S B A U M
Fehler: Pat. drückt beim „A“ nicht die Hand
Fehler: Patient drückt bei einem anderen Buchstaben als „A“
Fehler → < 3 Fehler → STOP kein Delir
0 Fehler → Weiter zur nächsten Stufe

3 Bewusstseinsveränderung (aktueller RASS)
falls RASS = 0, weiter zur nächsten Stufe
0 RASS → Weiter zur nächsten Stufe
RASS > 0 → Delir

4 Unorganisiertes Denken
1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser? (Schwimmt ein Blatt auf dem Wasser?)
1. Gibt es Frische im Meer? (Gibt es Elefanten im Meer?)
2. Wiegt ein Kilo mehr als zwei Kilo? (Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo?)
2. Kann man mit einem Hammer einen Nagel in die Wand schlagen? (Kann man mit einem Hammer Holz sägen?)
2 oder mehr Fehler → Delir
< 2 Fehler → STOP kein Delir

4. Anweisung:
Sagen Sie dem Pat.: „Halten Sie so viele Finger hoch“ (Entzuckerer hält zwei Finger hoch)
„Nun machen Sie dasselbe mit der anderen Hand“ (Wiederholen Sie nicht die Anzahl der Finger).
Falls Pat. nicht beide Arme bewegen kann, sagen Sie: „Fügen Sie einen Finger hinzu.“

Nu-Desc

Symptome	Symptom Bewertung
1 Desorientierung Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenden Personen.	0 0 1 0 2
2 Unangemessenes Verhalten Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person: z.B. Ziehen an Kathetern oder Verbinden, Versuch aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist und so weiter.	0 0 1 0 2
3 Unangemessene Kommunikation Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, z.B. zusammenhanglose- oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen.	0 0 1 0 2
4 Illusionen / Halluzinationen Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke	0 0 1 0 2
5 Psychomotorische Retardierung: Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität / Äußerung, z.B. wenn der Patient angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar.	0 0 1 0 2
Summe	> 2 0 2
Delir	0 ja 0 nein

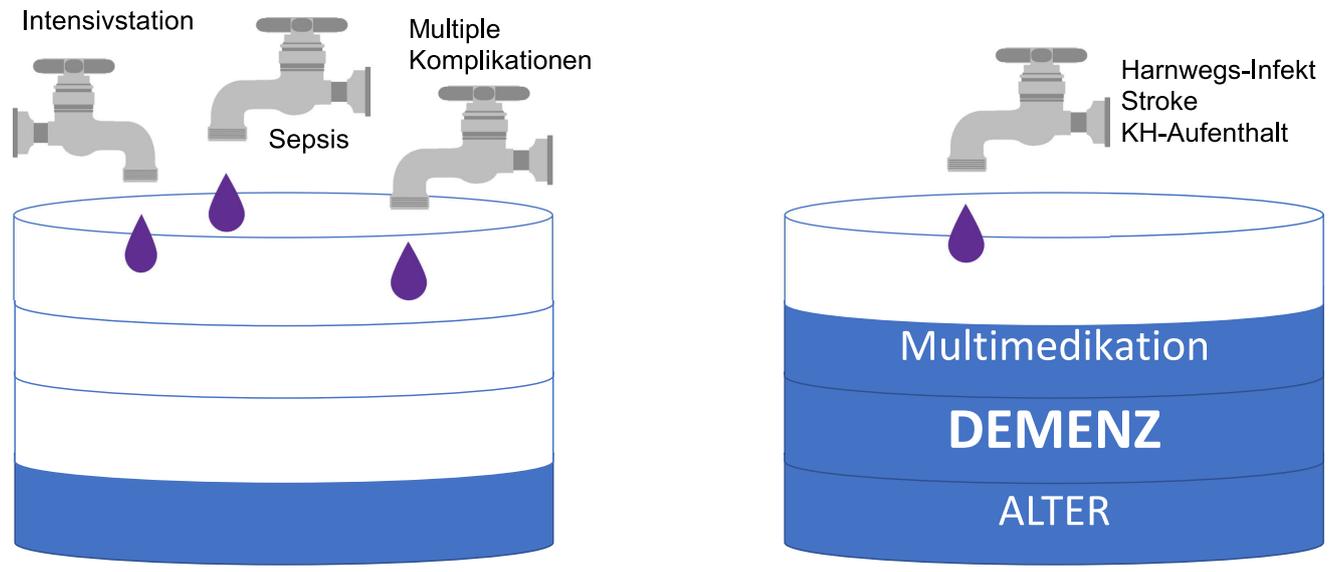
DOS

03.02.2023



SCHWELLENKONZEPT DER VULNERABILITÄT

Interaktion mit Alterungsprozessen und Vorerkrankungen

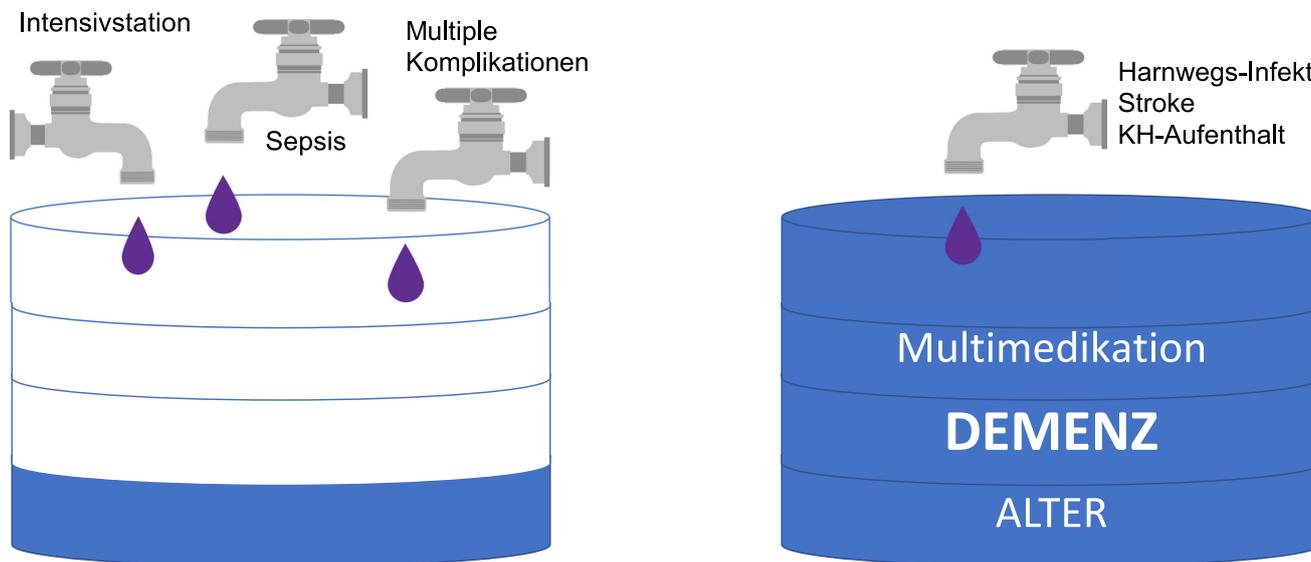


Inouye et al., Lancet, 2014

03.02.2023

SCHWELLENKONZEPT DER VULNERABILITÄT

Interaktion mit Alterungsprozessen und Vorerkrankungen

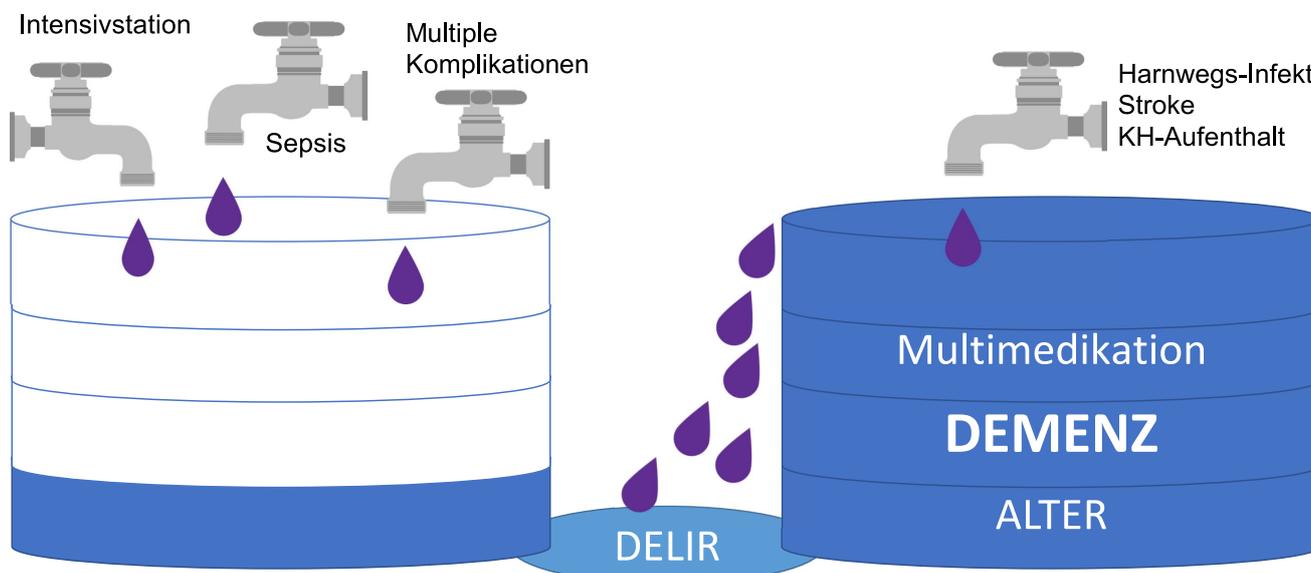


Inouye et al., Lancet, 2014
03.02.2023



SCHWELLENKONZEPT DER VULNERABILITÄT

Interaktion mit Alterungsprozessen und Vorerkrankungen



Inouye et al., Lancet, 2014
03.02.2023

Ätiologische Delirdiagnostik

Stufenweises Vorgehen, entsprechend klinischer und anamnestischer Hinweise

Fremdanamnese, **Medikamentenanamnese**

Klinische internistische & neurologische Untersuchung

Basisdiagnostik: Vitalzeichen, O₂-Sättigung, Blutzucker, CO₂-Spiegel

Labor: BB, U-status, Elektrolyte, Leber-, Nieren, Schilddrüsenfunktion, Blutkulturen, ggf. Medikamentenspiegel, Troponin, onkoneuronale Antikörper

Internistische Diagnostik: EKG, Röntgen-Thorax

Neurologische Diagnostik: Cerebrale Bildgebung (cMRT bevorzugt)*, EEG**, Lumbalpunktion

* **Bildgebung bei:** fokale-neurologische Auffälligkeiten, Z.n. Sturz, Fieber und V.a. Enzephalitis, verminderte Vigilanz.

** Nicht-convulsiver Status, postiktualer Zustand: bis zu >30% bei älteren Patienten

Delir ist ein Notfall!

Inouye et al., Lancet, 2014; **Naeije, Pepersack, Lancet 2014; Beyenburg et al., Gerontology 2007
03.02.2023



Medikamente, die Delir begünstigen

Hohes Risiko

- Antidepressiva, z.B.
- Antihistaminika
- Benzodiazepine
- Lithium
- Neuroleptika
- Urologika, z.B. Trosipium
- **Kortikosteroide**
- **Parkinson-Medikamente**

Häufig paradoxe Reaktionen

- Analgetika
- **Antibiotika**
- Antiarrhythmika
- Betablocker
- Calcium-Antagonisten
- Digitalis
- Diuretika
- H₂-Blocker
- Theophyllin
- Antiepileptika

Risiko hängt vom anticholinergen Potential ab.

Herrmann M et al., Front Med, 2022; Hewer, Drach, Thomas, Delir beim alten Menschen, Kohlhammer Verlag 2016
03.02.2023

Gerda M., 83 Jahre

Stationäre Aufnahme 2 Wochen zuvor bei akuter Verwirrtheit.

Tochter hatte sie verwirrt und weder zu Person und Zeit orientiert zu Hause vorgefunden.

Krankenhausaufnahme	Labor	Natrium	118 mmol/l
Intensivstation		Ausgleich Hyponatriämie	
Verlegung Normalstation	nächtliche Unruhe	Benzodiazepin	1 mg Tavor b.Bed. (max. 2x)
Morgens Sturz bei Gang auf Toilette		Oberschenkelhalsfraktur	
Unfallchirurgie	OP		
post-OP	Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam 4,5 g	1-1-1

Akutes Nierenversagen (acute-on-chronic)

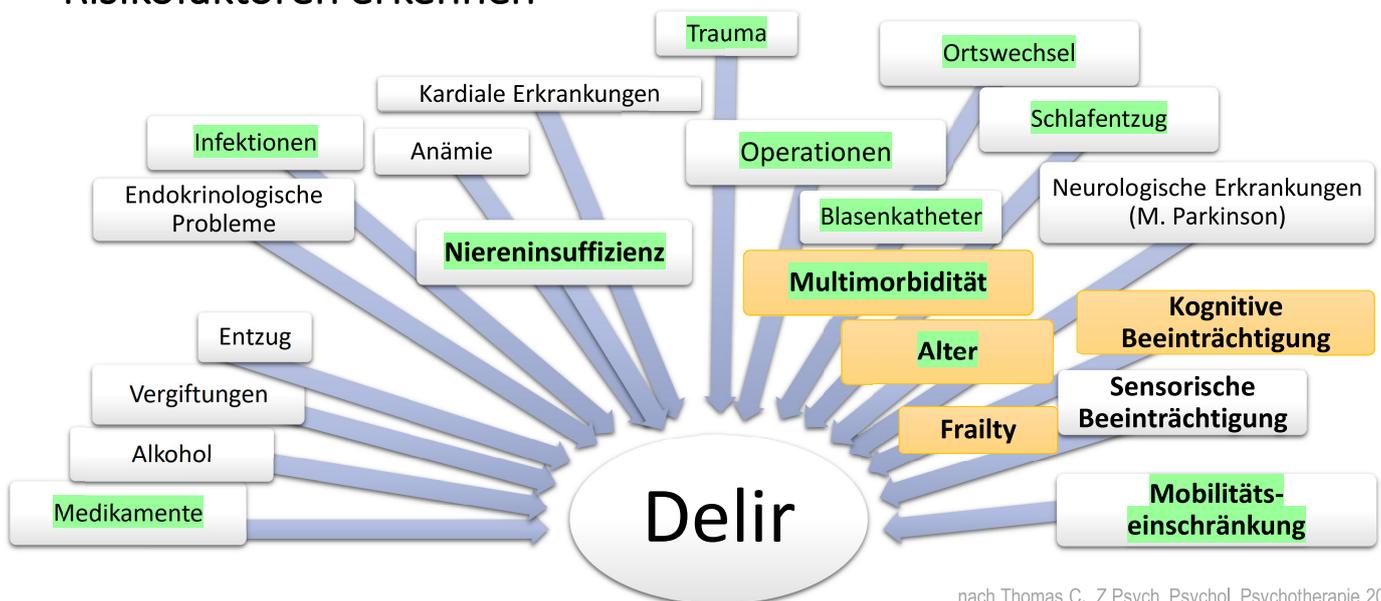
Frei nach Ebert & Duros, 2015

03.02.2023



Krankenhäuser sind Hochrisiko-Orte

Risikofaktoren erkennen



nach Thomas C., Z Psych, Psychol, Psychotherapie 2008
Inouye S., Lancet 2014, Eschweiler Front Age Nsc 2021

03.02.2023

Ätiologische Delirdiagnostik

Stufenweises Vorgehen, entsprechend klinischer und anamnestischer Hinweise

Fremdanamnese, Medikamentenanamnese

Klinische internistische & neurologische **Untersuchung**

Basisdiagnostik: Vitalzeichen, O₂-Sättigung, Blutzucker, CO₂-Spiegel

Labor: BB, U-status, Elektrolyte, Leber-, Nieren, Schilddrüsenfunktion, Blutkulturen, ggf. Medikamentenspiegel, Troponin, onkoneuronale Antikörper

Internistische Diagnostik: EKG, Röntgen-Thorax

Neurologische Diagnostik: Cerebrale Bildgebung (cMRT bevorzugt)*, EEG**, Lumbalpunktion

* **Bildgebung bei:** fokale-neurologische Auffälligkeiten, Z.n. Sturz, Fieber und V.a. Enzephalitis, verminderte Vigilanz.



** Nicht-convulsiver Status, postiktualer Zustand: bis zu >30% bei älteren Patienten

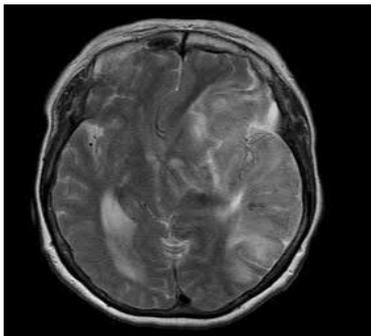
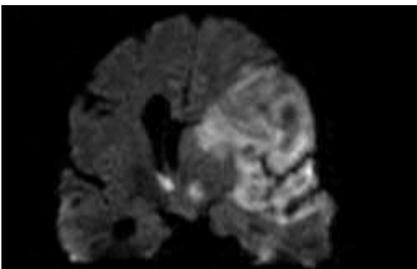
Delir ist ein Notfall!

Inouye et al., Lancet, 2014; **Naeije, Pepersack, Lancet 2014; Beyenburg et al., Gerontology 2007

03.02.2023



eine Lysepatientin.....



- 83 jährige Patientin, sensomotorische Hemiparese/Aphasie –Lysefenster, trotz mehr als einem 1/3 Media...
- Lyse → Patientin spricht wieder, 3/5 Parese obere Extremität, leichte Einblutung
- TTE: dilatative Cardiomyopathie unklarer Ursache
- **Dann** langsame Eintrübung/**Delir**, nach 3 Tagen bewußtlos
- MRT siehe links

die Patientin reagierte sofort auf Thiamin
– das Hirn und das Herz

Medikamentöse Therapie ist ernüchternd

- ▶ **Kausal !**
- ▶ **Niederschwellig Thiamin**
- ▶ **Pharmaka rein symptomatisch – Niedrigdosis**
 - Haloperidol
 - Besseres NW-Profil Geriatrie: Risperidon
 - Quetiapin (bei M. Parkinson !)
 - Sedierend: Melperon, Pipamperon
→ Vermeidung von Neuroleptika mit anticholinergem Profil (Atosil, Neurocil)
 - **Benzodiazepine (paradoxe Reaktion, Atemdepression, Sedierung, Stürze) nur bei Entzugsdelir.**
 - Dexmetedomidin auf ICU

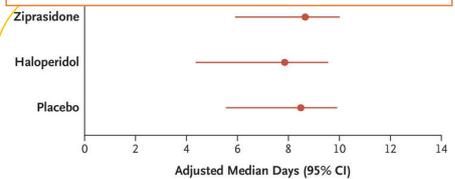
S3-Leitlinie „Demenzen“ 2016

Systematic Review: Sadlonova et al., accepted

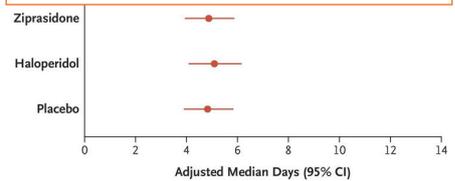
S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin 2015

Hewer/Thomas/Drach: Delir beim alten Menschen, Kohlhammer Verlag

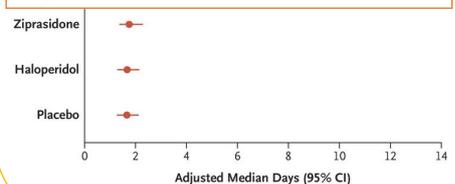
Tage ohne Delir und Koma



Tage mit Delir



Tage mit Koma



Girard et al. NEJM 2018

03.02.2023



Die Pille gegen Delir gibt es nicht



Bildquelle: <https://www.obi.de/zemente-kalke/kreisel-neurofix-blitzzement-3-minuten-6-kg/p/6765804>

03.02.2023

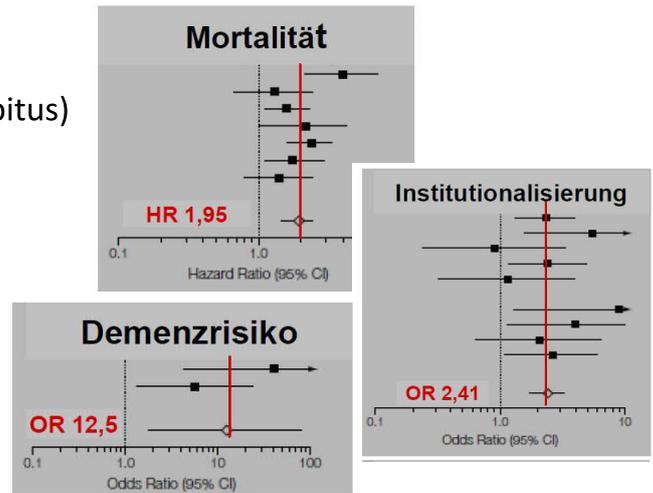
Auftreten eines Delirs ist mit negativen Outcomes verbunden

Erhöhtes Risiko für:

- Komplikationen (Infektionen, Sturz, Dekubitus)
- Längere Verweildauer
- Einweisung ins Pflegeheim
- Mortalität (akut und im Verlauf)
- Demenzentwicklung

Subjektiv belastend:

- Die Realität verschwimmt
- Angst
- Pat. fühlen sich machtlos und verlassen
- Schuldgefühle, Scham und Reue



Schmitt et al., Gerontologist, 2019

Metaanalyse Witlox 2010

03.02.2023



Gerda M., 83 Jahre

6 Wochen Krankenhaus.

Im Anschluss 4 Wochen Rehabilitation.

Kann nicht ohne Hilfe zurück in ihre Mietwohnung.

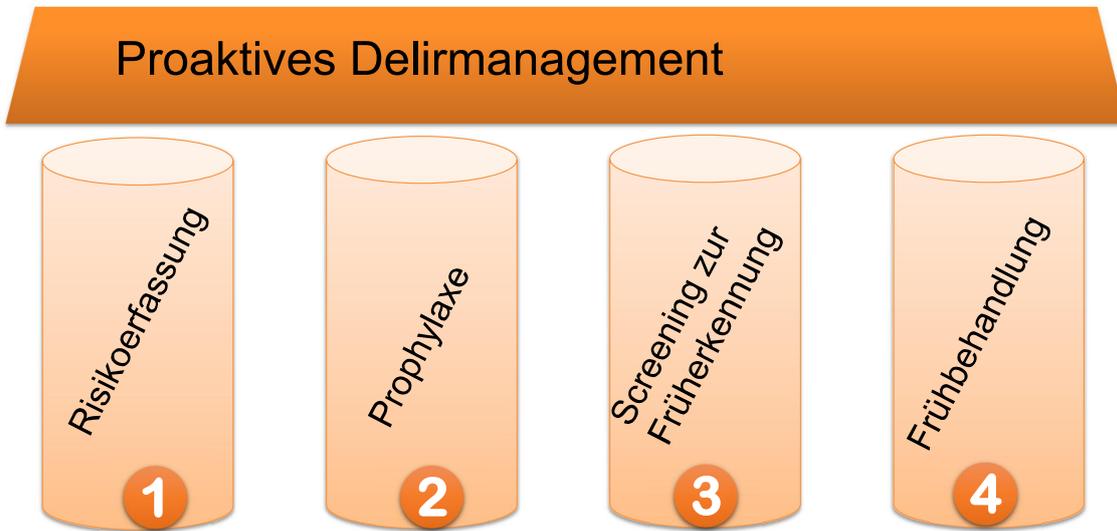


Bildquelle: www.onmeda.de/krankheiten/frailty-id202826/

03.02.2023

Delir-Management benötigt ein Gesamtkonzept

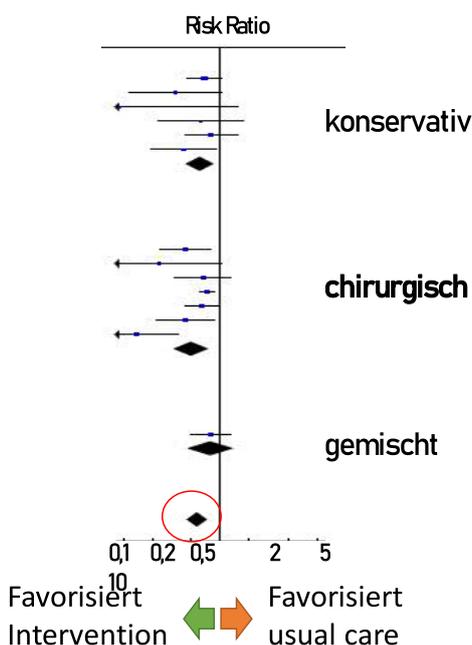
Wehret den Anfängen



03.02.2023



Delir-Management ist wirksam



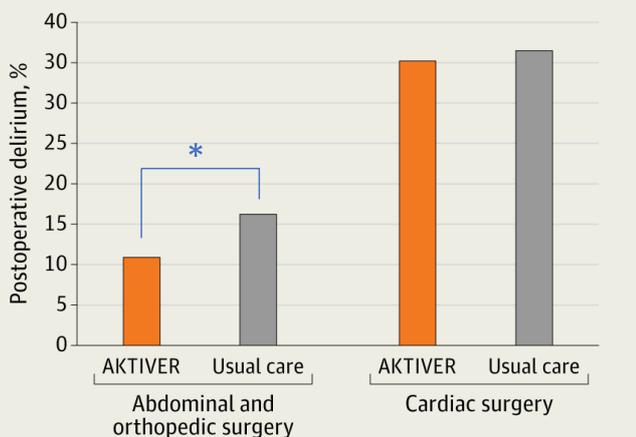
„nicht-pharmakologische multi-Komponenten Interventionen“ reduzieren die Inzidenz von Delir¹ um ca. 43%,

aber breite Umsetzung in der Praxis noch nicht evaluiert.

1: Burton JK, et al., Cochrane Database Syst Rev. 2021.

03.02.2023

Perioperative Delirrrate kann gesenkt werden



Orthopedic or abdominal surgery:
Odds ratio, 0.59; 95% CI, 0.35-0.99; $P = .047$

Cardiac surgery:
Odds ratio, 1.18; 95% CI, 0.70-1.99; $P = .54$

Multimodale Intervention

zur Delir-Prophylaxe und –Therapie

- tägliche Aktivierung durch geschultes Personal mit kurzen Besuchen (**AKTIVER**) und Delir-Schulungen,

senkt das Delir-Risiko (außer in der Herzchirurgie).

*Generalized Estimating Equations (GEE)-Analyse adjustiert für Gruppenunterschiede und Risikofaktoren

Deeken et al. JAMA Surg. 2022 Feb 1;157(2):e216370

03.02.2023



Effekt auf die Aufenthaltsdauer und Tage mit Delir



		n	Length of stay (days)		Days with delirium				Percentage of days with delirium	
			Mean (SD)	P value ^a	Total	Mean (SD)	MD (95% CI)	P value ^a	Mean (SD)	P value ^a
Total sample	Intervention	731	11.1 (8.1)	.01	523	0.7 (2.3)	0.3 (0.1 to 0.6)	.03	5.3 (14.8)	.03
	Control	726	11.4 (7.7)		699	1.0 (2.6)			6.9 (16.7)	
Cardiac surgery	Intervention	272	10.7 (9.7)	.046	352	1.3 (3.0)	0.2 (-0.3 to 0.7)	.42	9.3 (18.4)	.42
	Control	256	11.2 (8.2)		389	1.5 (3.2)			11.0 (20.4)	
Non-cardiac surgery	Intervention	459	11.3 (6.9)	.12	171	0.4 (1.6)	0.3 (0.1 to 0.5)	.006	3.0 (11.7)	.007
	Control	470	11.6 (7.5)		310	0.7 (2.1)			4.7 (13.9)	

MD, mean difference.
^aMann-Whitney U test

In der **Herzchirurgie** konnte die **Gesamtaufenthaltsdauer** signifikant **reduziert** werden, von 11,2 Tagen auf 10,7 Tage.

In der **Allgemeinchirurgie-Orthopädie** konnten die **Tage mit Delir** signifikant im Schnitt um 0,3 Tage **reduziert** werden.

Deeken et al. JAMA Surg. 2022 Feb 1;157(2):e216370

03.02.2023

Die ACTIVER-Intervention

aktiver
mit uns als Team an Ihrer Seite



Pawel.
Patientensicherheit, Wirtschaftlichkeit,
Lebensqualität.

Alltags- und
Kognitions-
Training
Interdisziplinarität-
Verbessert
Ergebnis und mindert das
Risiko

1. Delir-Schulungen
2. Delirprävention
3. **AKTIVER – Interventionen, Koordiniert durch Delir-Fachkraft:**
 - ✓ Orientierungsbesuch
 - ✓ Aktiv-Besuch: Kognitionförderung
 - ✓ Mobilisierung
 - ✓ Mahlzeitenbegleitung
 - ✓ Schlafförderung/Entspannung
 - ✓ Diagnostikbegleitung



Bildquelle: https://www.klinikum-stuttgart.de/fileadmin/mediapool/user_upload/201022_Aktiver.pdf



C. Thomas, Stuttgart



Positive Bewertung durch den GBA



Gemeinsamer
Bundesausschuss



Pawel.
Patientensicherheit, Wirtschaftlichkeit,
Lebensqualität.

Pressemitteilung | Innovationsfonds

Zwei Innovationsfonds-Projekte positiv bewertet: neue Ansätze gegen Verwirrtheit nach Operationen sowie zur Linderung von Rückenschmerzen

Berlin, 24. Juni 2022 – Zwei abgeschlossene Projekte hat der Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) heute als erfolgsversprechend für eine bessere Patientenversorgung eingestuft. Er regt gegenüber verschiedenen Organisationen und Institutionen im Gesundheitswesen an, zu prüfen, ob und wie die Projekterkenntnisse innerhalb des jeweiligen Zuständigkeitsbereichs berücksichtigt werden können:

- Das Projekt „PAWEL“ aus dem Förderbereich „Versorgungsforschung“ konnte zeigen, wie die Anzahl von Menschen über 70 Jahren, die nach einer Operation unter vorübergehenden geistigen Einschränkungen und Verwirrtheit (z. B. Delir) leiden, deutlich gesenkt werden kann.

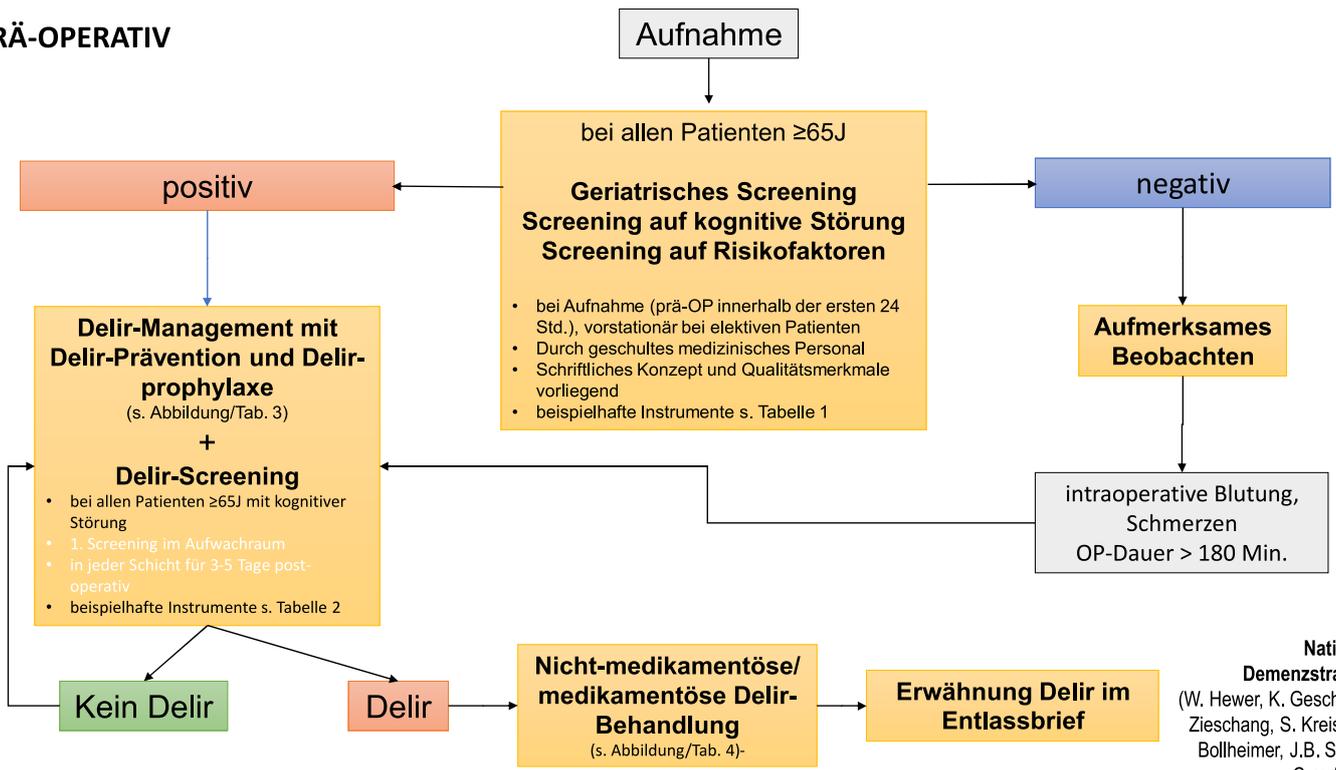
Weitreichende Empfehlungen:

- DKG: Umsetzung in Krankenhäusern
- Bundesärztekammer: ärztliche Fort- und Weiterbildung
- GBA/AWMF: Leitlinien-Entwicklung
- Weiterleitung an Deutscher Pflegerat, Berufsverband Pflege, IQTiG
- Prüfung von Qualitätsverträgen

<https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1054/>

03.02.2023

PRÄ-OPERATIV



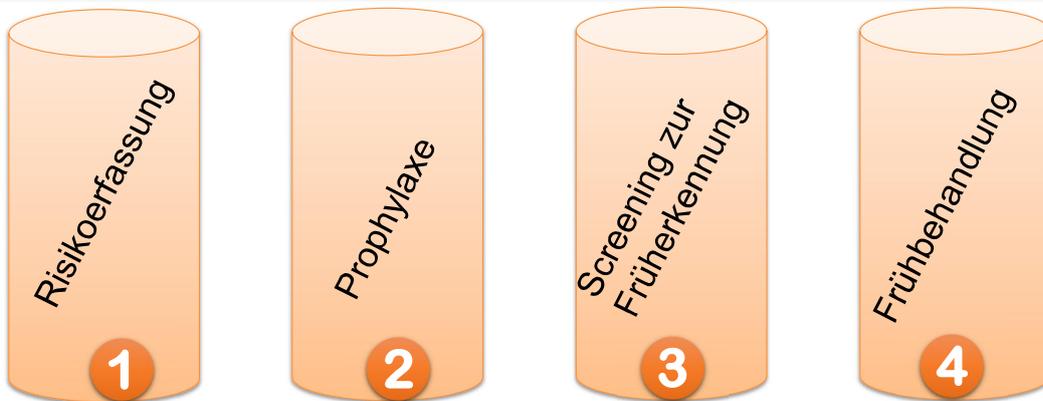
Nationale Demenzstrategie
 (W. Hewer, K. Geschke, T. Zieschang, S. Kreisel, C. Bollheimer, J.B. Schulz, C. v. Arnim)

8



Fazit

Proaktives Delirmanagement lohnt sich



Frieda Breyer, 100



„Es macht in einer Krise immer einen Unterschied, ob man eine Situation auch als Herausforderung sieht. **Man sollte den Blick auf das richten, was man ändern kann.** Ich selbst habe keine Angst vor dem Tod, aber davor, noch hilfsbedürftiger zu werden. Daher will ich mich nicht mit Corona anstecken, denn ich möchte meine Tochter nicht gefährden. Um sie mache ich mir nämlich große Sorgen, sie ist ja schließlich mein Kind.“



Frieda Breyer, 102



Fotos: Karsten Thormaehlen, Pia Rölfs

Bildquelle: young at heart, Hg: Christine von Arnim

03.02.2023



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT
 Klinik für Geriatrie
christine.arnim@med.uni-goettingen.de



K. Thormaehlen

G. Steidl



03.02.2023

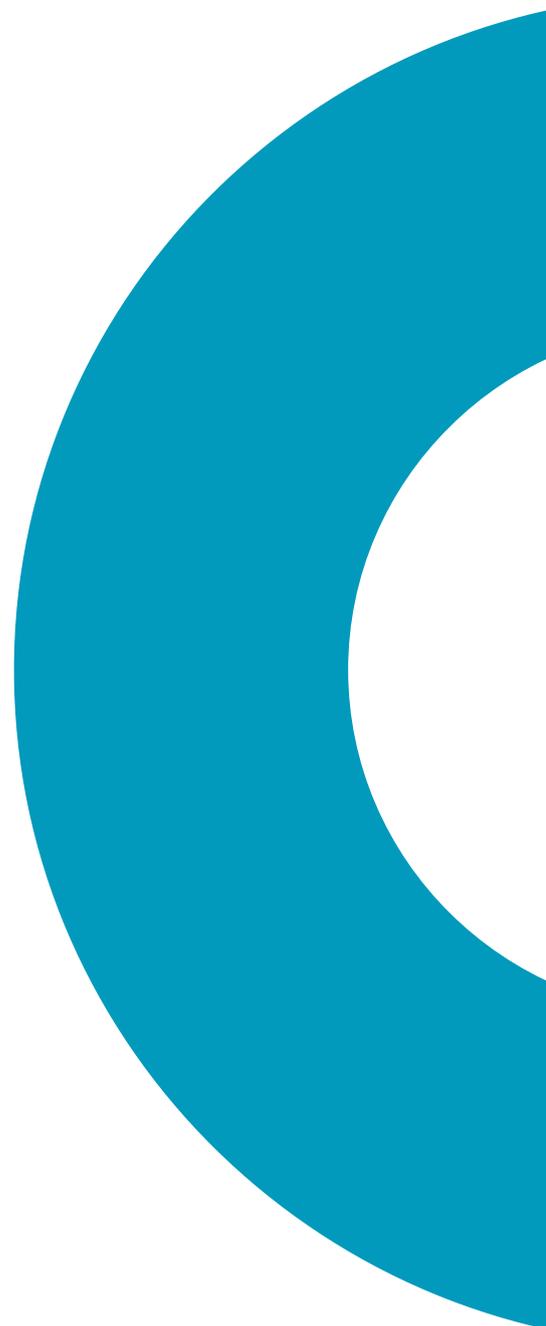
Tag 1

Block B



FOMF

FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG



Neurogene Blasenfunktionsstörungen

Refresher & Relevantes für den Neurologischen Praxis-Alltag



Univ.-Prof. Dr. Arndt van Ophoven

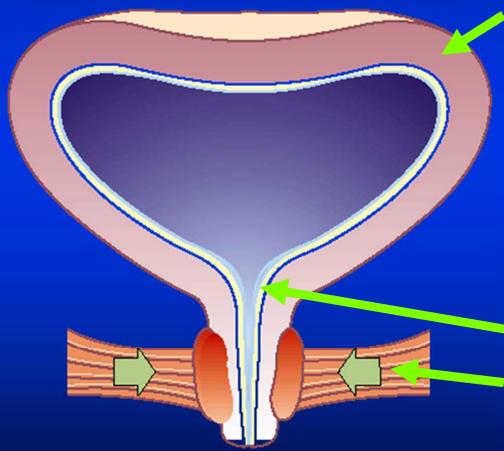
Abteilung für Neuro-Urologie



Neuro-Urologie

*Diagnostik und Therapie jeglicher Form
von Blasen- und Beckenboden-
Funktionsstörung,
insbesondere **neurologischer** Ursache.*

Blasen- und Beckenboden-Anatomie



Blasen-Entleerungsmuskel
Detrusor

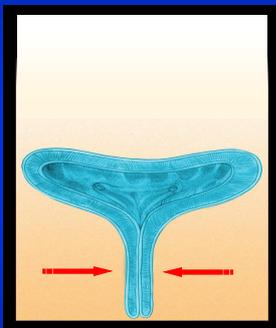
Verschlußapparat

Innerer Sphinkter

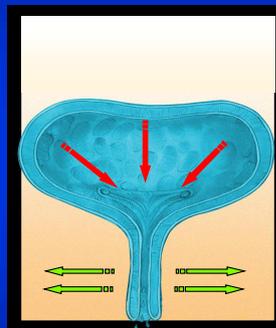
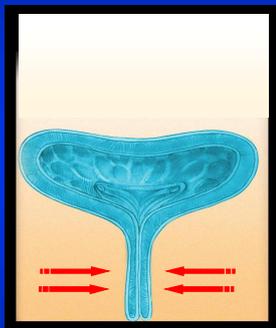
Äußerer Sphinkter („Beckenboden“)



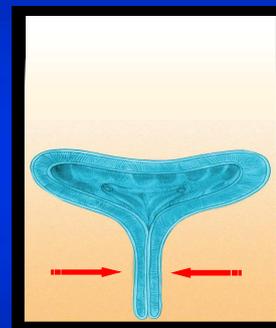
Normaler Zyklus der Harnblase



Speicherphase

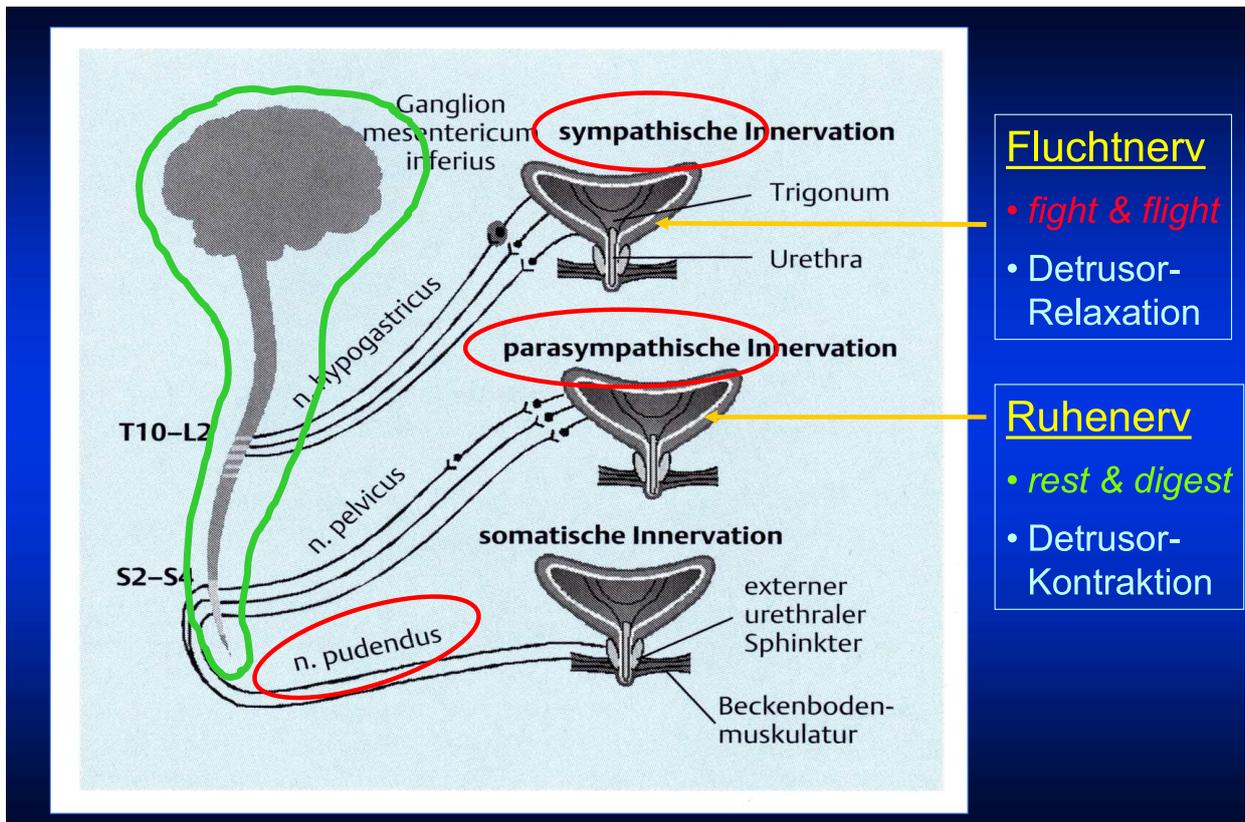


Entleerungsphase

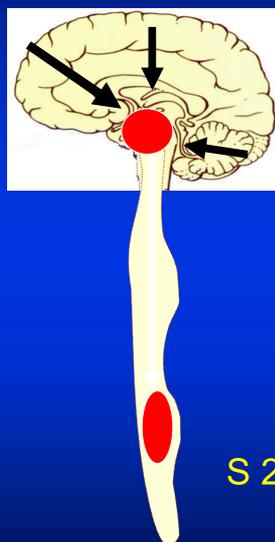


Speicherphase





Pathophysiologie der neurogenen Blase



Suprapontine Zentren

HEMMUNG

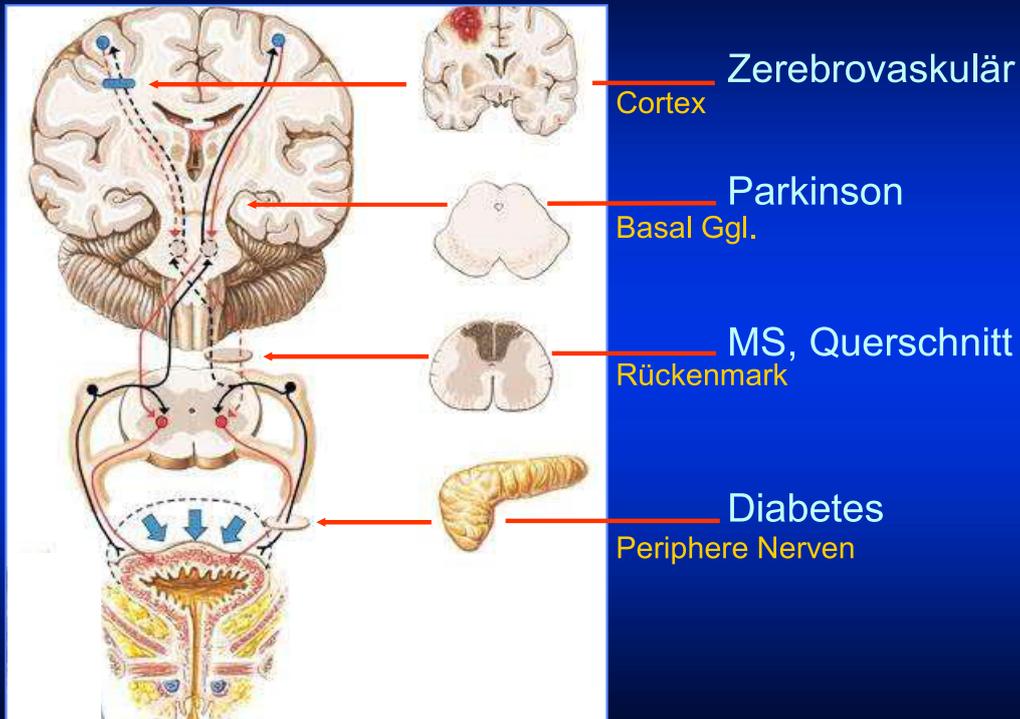
Pontines Miktionszentrum
(Zwischenhirn)

MIKTIONS-KOORDINATION

S 2-4: spinale Miktionszentrum

PERIPHERE AFFERENZ & EFFERENZ

Neuro-Achse der Miktion



“Lower urinary tract symptoms are **highly prevalent** in the **MS population**, with approximately **90%** showing some degree of voiding dysfunction and/or incontinence 6-8 years after the initial MS diagnosis.”

Häufigste Folgen / Symptome

1. OAB
2. Harninkontinenz



Definition der OAB

OAB (Overactive Bladder)

Imperativer Harndrang, der mit oder ohne Dranginkontinenz einhergeht und gewöhnlich von Pollakisurie und Nykturie begleitet wird.

Inkontinenz als urologisches Hauptsymptom



Multiple Sklerose	75-80%	(Pappalardo, 2004)
Spina bifida	85%	(Seifert, 1976)
M.Parkinson	40-100%	(Hoehn, Yahr, 1997)
Apoplex	35-83%	(Füsgen, 1998)
SHT	35%	(Maus, 1995)
Poliomyelitis	21-42%	(Clark, 1956)
Diabetes mellitus	2-83%	(Bressel, 1977)
Infantile Zerebralparese	12%	(Neuhäuser, 1992)



Formen der Harninkontinenz

Belastungsinkontinenz

Dranginkontinenz

Mischinkontinenz

Überlaufinkontinenz

Giggle Inkontinenz

Extraurethrale Inkontinenz

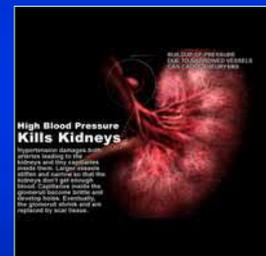
Zwischenfazit:

Neurologische Erkrankungen führen
regelmäßig zu neurogenen
Blasenfunktionsstörungen, die mit hoher
Krankheitslast und Scham einhergehen.



Therapieziele bei neurogener Blase

1. Druckarme Speichersituation in Blase
2. Schutz der Nierenfunktion
3. Verlässliche Harnkontinenz / QoL
4. Vermeidung rezidivierender Harnwegsinfekte



Risiken für chronische Harnwegsinfektionen

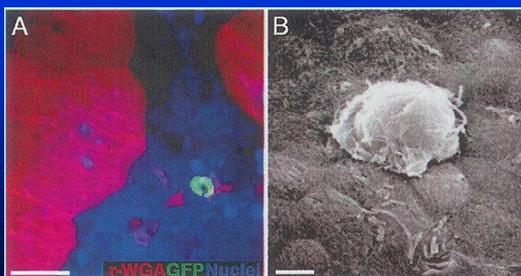
- gestörte Blasenentleerung (Restharn, Detrusorüberaktivität)
- Östrogenmangel
- Diabetes mellitus
- kompromittiertes Immunsystem
- Sexualverhalten, fehlerhafte Intimhygiene



Mikrobiologische Pathomechanismen



Fimbrienadhäsion



Biofilm und intracytoplasmatische Kolonien

Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract

Indira U. Mysorekar and Scott J. Hultgren*

Department of Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine, Box 8238, 660 South Euclid Avenue, St. Louis, MO 63110

Proc Natl Acad Sci , 2006, 103(38):14170-5

Therapie von Harnwegsinfektionen



Multimodale Therapie

- Kurz- / Langzeitantibiose
- Urinazidifizierung
- Adhäsions-Prophylaxe
- Vakzinierung
- Trinkvolumen / wash-out
- RH-Management
- Noxen meiden



FOMF

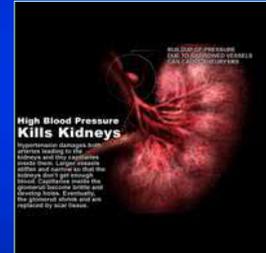
FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG

Zwischenfazit:

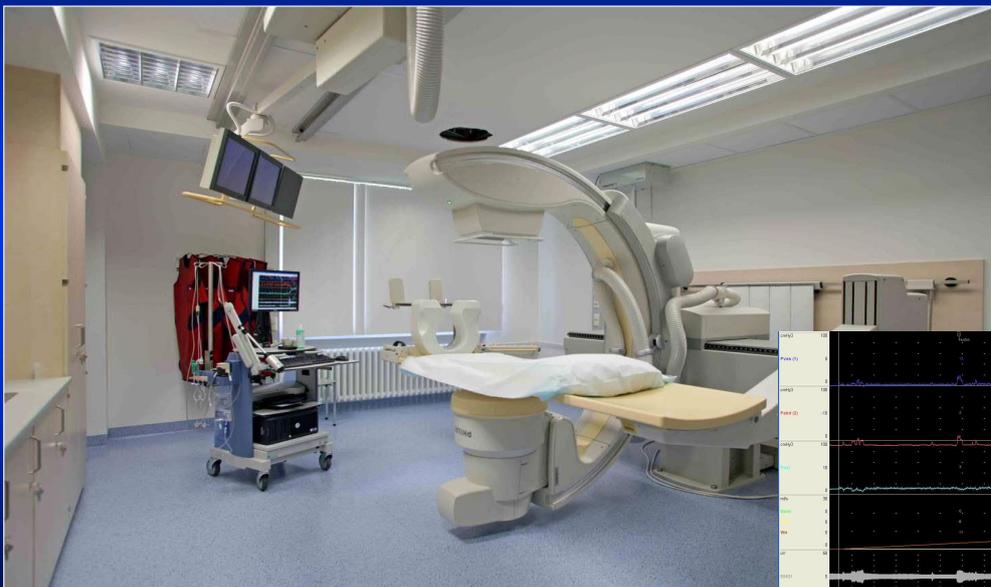
Eine suffiziente neuro-urologische
Mitbetreuung reduziert die HWI assoziierte
Ko-Morbidität Ihrer Patienten.

Therapieziele bei neurogener Blase

1. Druckarme Speichersituation in Blase
2. Schutz der Nierenfunktion
3. Verlässliche Harnkontinenz / QoL
4. Vermeidung rezidivierender Harnwegsinfekte



Urodynamik offenbart Drücke ...



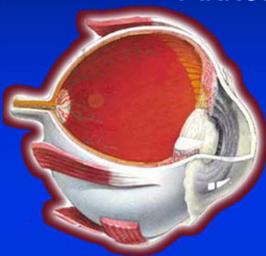
Urodynamik

The image shows a patient undergoing urodynamic testing. The central photograph depicts the patient in a specialized chair with multiple monitors displaying data. To the right, there are several graphs and diagrams illustrating the process. The top graph shows Pressure (cm H₂O) vs. Volume (ml) with phases: Filling, Voiding, Voluntary detrusor contraction, and Accommodation. Below it is a diagram of the pelvic floor. The bottom graph shows 'Detrusor instability' with traces for Bladder (P_{ves}), Vagina (P_{vab}), True detrusor (P_{det}), Urethra (P_{ure}), and EMG, illustrating 'No urine loss', 'Cough', and 'Observed urine loss'.

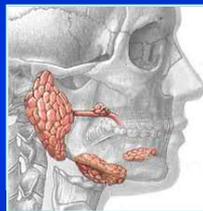


Nebenwirkungen der Anticholinergika

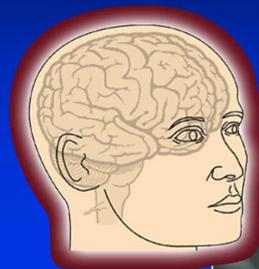
Akkommodation



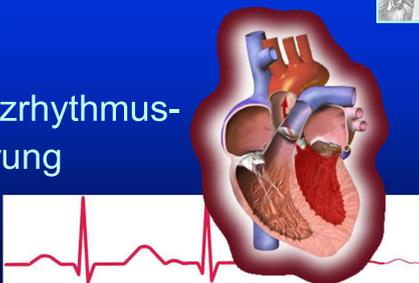
Xerostomie



Schwindel
Sturzgefahr



Herzrhythmus-
störung



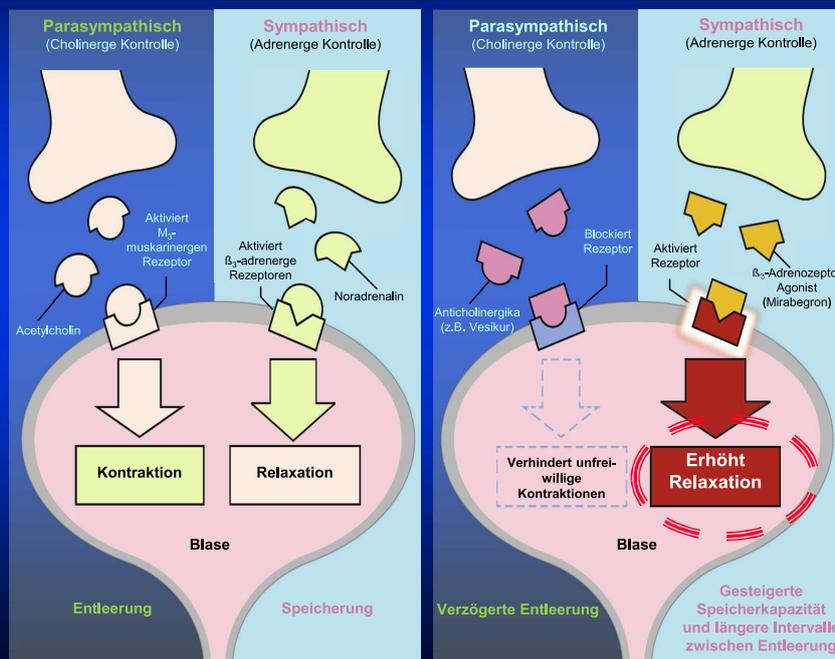
Obstipation

Zwischenfazit:

Anticholinergika sind ein Eckpfeiler der neuro-urologischen Versorgung von Patienten mit Symptomen der OAB.



Betmiga™ - Wirkmechanismus

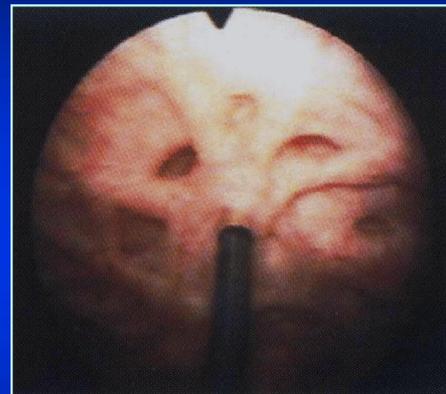
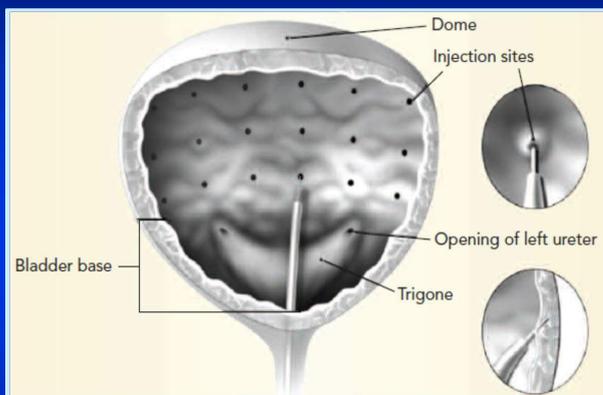


Zwischenfazit:

Mirabegron ist eine Alternative / Option bei Parkinson und zur Kombi-Therapie mit Anticholinergika.

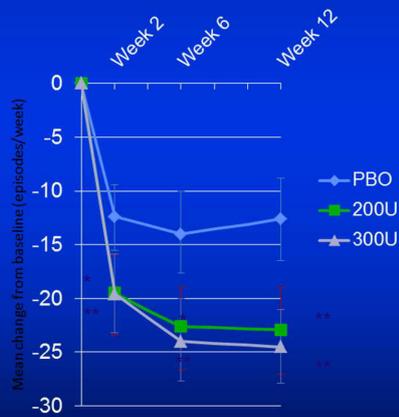


Botulinum Toxin A



Gepoolte Ergebnisse der Zulassungsstudien MS Patienten (n=381)

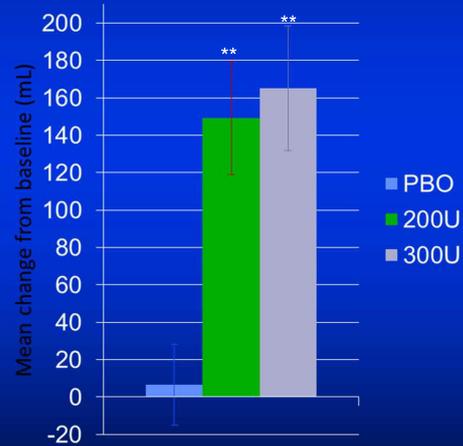
Dranginkontinenz-Episoden



Mean baseline was 32.7 per week overall

* p= <0.05; ** p= <0.001 in pairwise comparison versus placebo; 95% CI plotted

Blasenvolumen

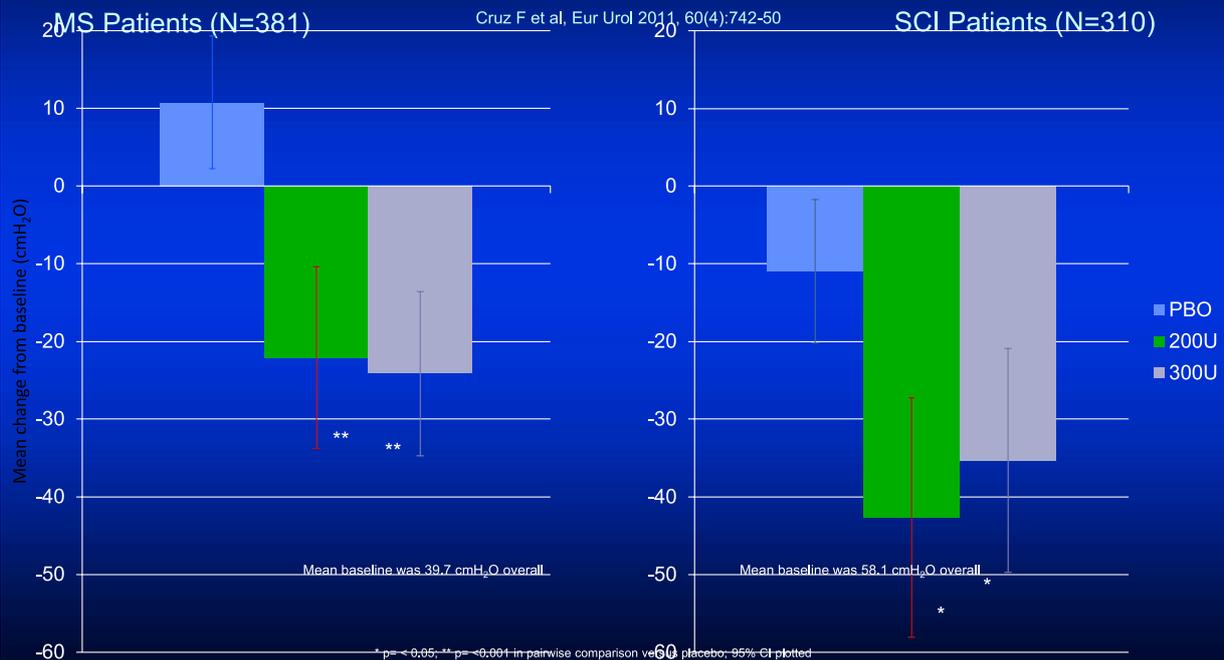


Mean baseline was 247.4 mL overall

** p= <0.001 in pairwise comparison versus placebo; 95% CI plotted



Gepoolte Ergebnisse der Zulassungsstudien Max. Detrusordruck



MS Patients (N=381)

Cruz F et al, Eur Urol 2011; 60(4):742-50

SCI Patients (N=310)

Mean change from baseline (cmH₂O)

Mean baseline was 39.7 cmH₂O overall

Mean baseline was 58.1 cmH₂O overall

* p= <0.05; ** p= <0.001 in pairwise comparison versus placebo; 95% CI plotted

Zwischenfazit:

Botulinumtoxin ist
bei insuffizienter Anticholinergikatherapie
ein *zugelassener* Eckpfeiler
der neuro-urologischen Versorgung
Ihrer Patienten.



Therapie-Eskalation

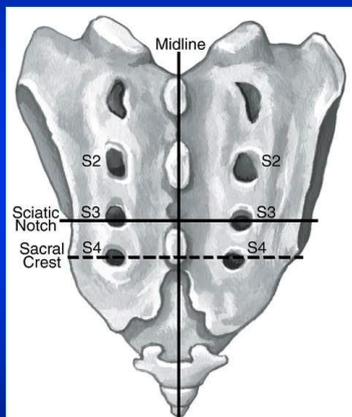
**Blasen-Schrittmacher
(Sakrale Neuromodulation)**

Neuromodulation: für welche Erkrankungen?

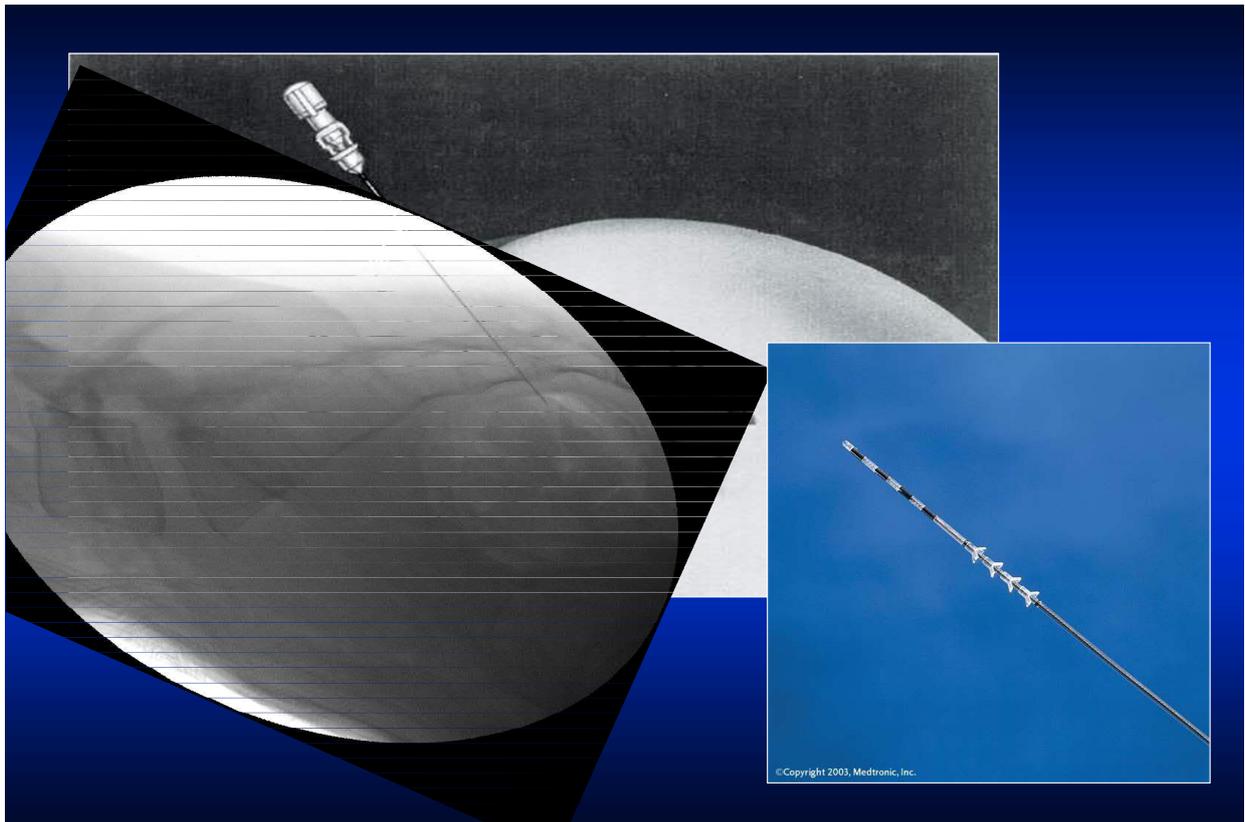
- Harninkontinenz
- Restharn
- Stuhlinkontinenz
- Verstopfung
- Kombinationen obiger Symptome !



Neuromodulation: Technischer Ablauf



1. Implantation von Elektroden durch Knochenöffnungen / Kanäle im Kreuzbein am Blasennerv entlang
2. Testphase(n) zu Hause
3. Schrittmacher bei Erfolg / Zufriedenheit



Schrittmacher seit März 2019



- Aufladung 1 Stunde / Wo.
- 15 Jahre garantierte Laufzeit
- 3 Tesla MRT (Ganzkörper)



Ladeschale auf Haut

Schrittmacher seit Januar 2020

- Aufladung 1 Stunde / Wo.
- 15 Jahre garantierte Laufzeit
- 3 Tesla MRT (Ganzkörper)



FOMF

FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG

Zusammenfassung

Take Home Messages

1. BFS treten regelhaft bei Ihren Patienten auf



2. Inko ist Hinweis, Blasendruck ist Nierengefahr

3. Hohe Ko-Morbidität durch HWI ist reduzierbar



4. Eckpfeiler der neuro-urologischen Therapie:

- a) Anticholinergika
- b) Botulinumtoxin
- c) Schrittmacher



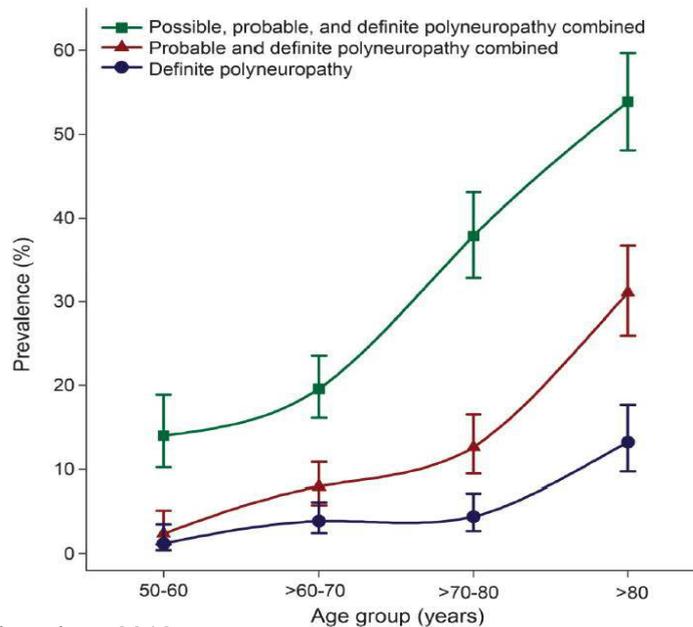
Polyneuropathien

Prof. Dr. Helmar C. Lehmann
 Neurologische Klinik

Klinikum Leverkusen



Epidemiologie (Prävalenz) :



Epidemiologie:

Table 1. Estimated prevalence of various chronic neurologic disorders in the United States.

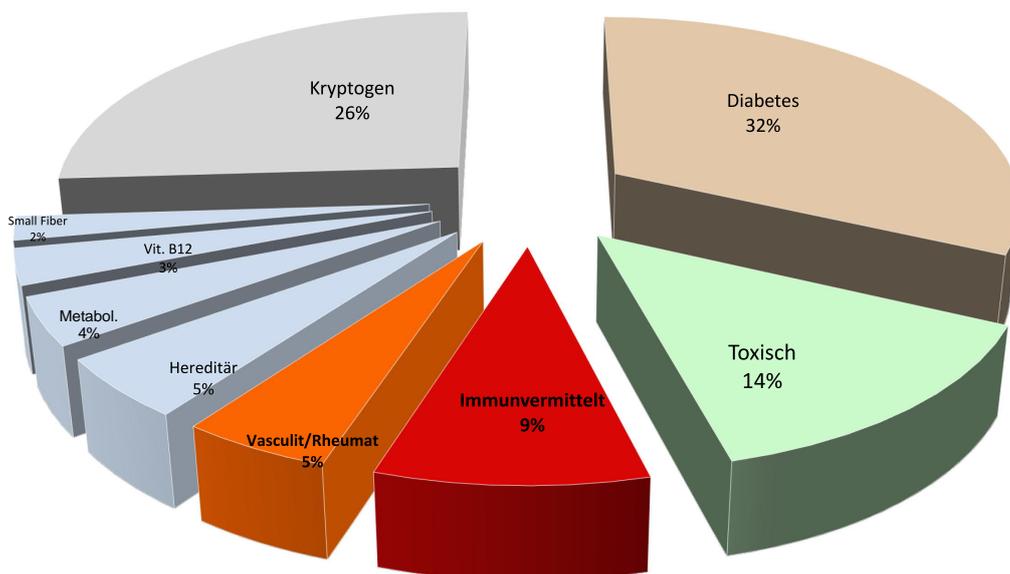
Chronic neurologic disorder	Number of patients
Idiopathic neuropathy (<i>Smith and Singleton, 2006</i>)	5–8 million
Alzheimer's disease (<i>National Institute on Aging</i>)	2.4–5.1 million
Parkinson's disease (<i>National Institutes of Health</i>)	500,000
Multiple sclerosis (<i>National Multiple Sclerosis Society</i>)	400,000
Amyotrophic lateral sclerosis (<i>ALS Association</i>)	30,000

Figures for disorders other than idiopathic neuropathy are taken from the website of the indicated institution or society.

Singer et al, JPNS 2012



Relative Häufigkeit von Polyneuropathien



Visser et al., 2014 Neurology

Symptome eine Polyneuropathie



Netter Neurologie, Thieme Verlag

 klinikum
leverkusen



Diagnose Polyneuropathie 6 Fragen, die Sie (sich) stellen sollten:

1. Welche Fasermodalität ist betroffen?
2. Verteilung von Paresen ?
3. Wie sind sensible Nervenfasern betroffen ?
4. Affektion des 1. Neurons ?
5. Wie ist der Zeitverlauf ?
6. Familienanamnese ?

Overell, Pract Neurol 2011

 klinikum
leverkusen

Frage 2: Verteilung von Paresen ?



toxisch, metabolisch



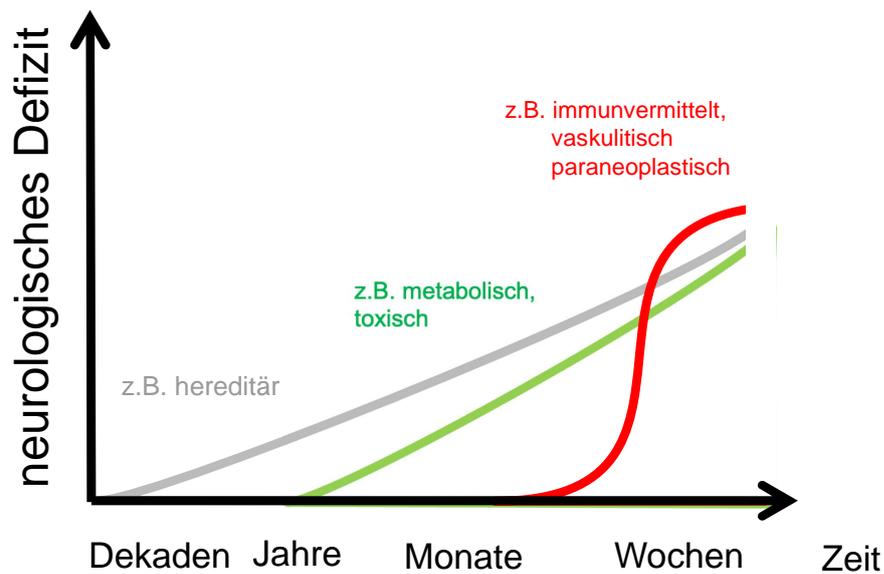
entzündlich (z.B. CIDP)



vaskulitisch



Frage 5: Wie ist der Zeitverlauf ?



Lehmann, H.C.,
Wunderlich, G., Fink,
G.R., Sommer C *Neurol.
Res. Pract.* 2, 20 (2020).

<https://rdcu.be/cwAgO>



Zuordnung zu einem Polyneuropathie-Typ

Typ 1:
langsam
fortschreitend, distal
symmetrisch,
überwiegend
sensibel



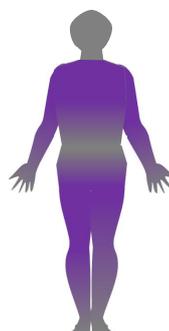
Diabetes,
CIAP
Alkohol
Chemotherapie

Typ 2:
langsam
fortschreitend, lang
anhaltend,
Muskelschwund,
Fußanomalien



hereditär
CIAP

Typ 3:
subakuter Beginn
und / oder
proximale
Beteiligung



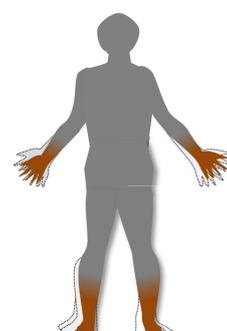
CIDP, MMN (nur
mot.) diabet.
Plexopathie
Vaskulitis
paraneoplastisch

Typ 4:
subakut, schnell
fortschreitend,
schmerzhaft, autonome
Funktionsstörung



GBS (akut)
Vaskulitis
ATTRv-Amyloidose
Porphyrie
paraneoplastisch

Typ 5:
sensible Ataxie,
Verlust der Propriozeption,
Pseudoathetose

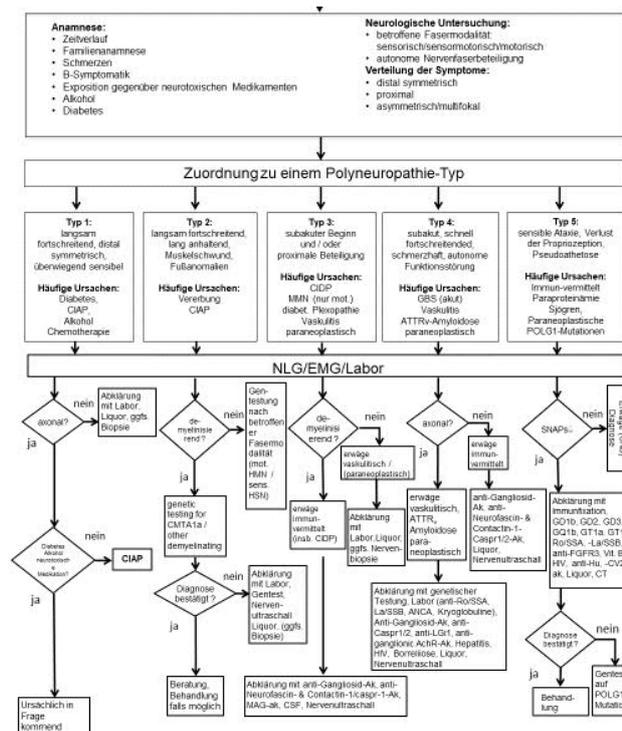


immunvermittelt
Paraproteinämie
Sjögren,
paraneoplastisch,
POLG1-
Mutationen



Lehmann, H.C.,
Wunderlich, G., Fink,
G.R., Sommer C *Neurol.*
Res. Pract. 2, 20 (2020).

<https://rdcu.be/cwAgO>



Lehmann, H.C.,
Wunderlich, G., Fink,
G.R., Sommer C *Neurol.*
Res. Pract. 2, 20 (2020).

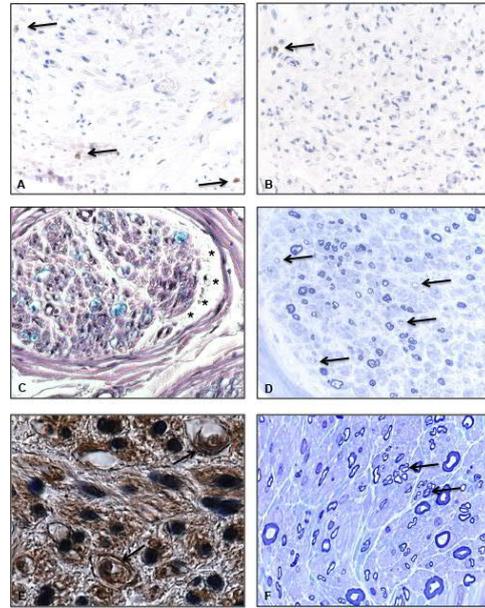


Diagnostische Abklärung: Nervenbiopsie

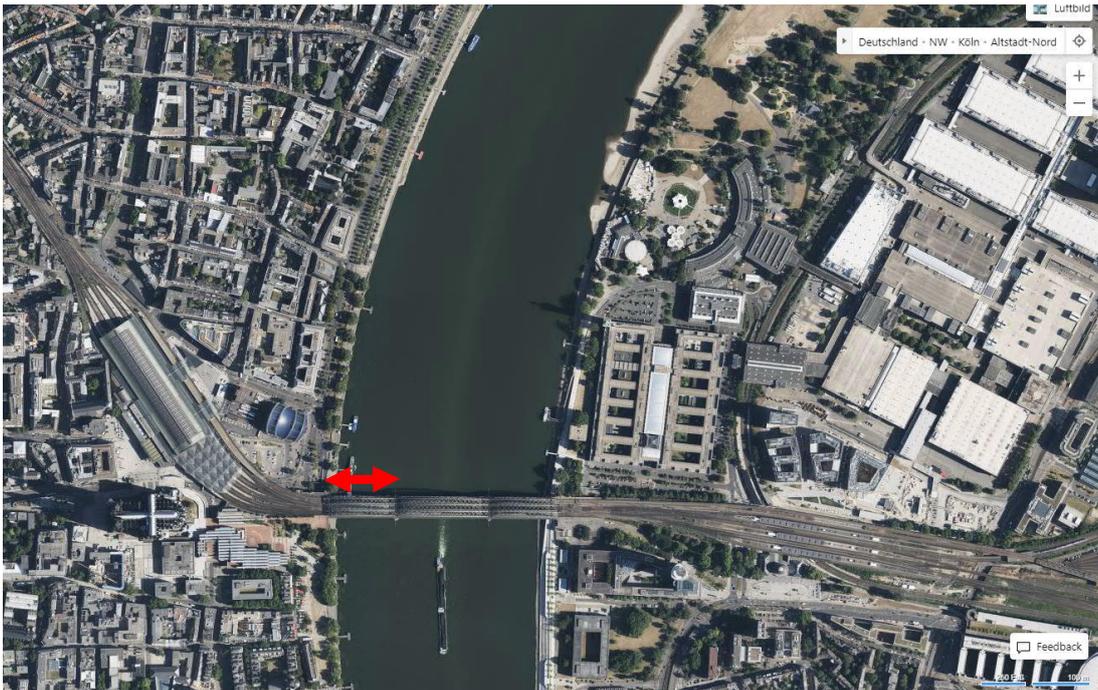
Erlaubt die Diagnose einer

- Vaskulitis
- CIDP
- GBS
- Amyloidose

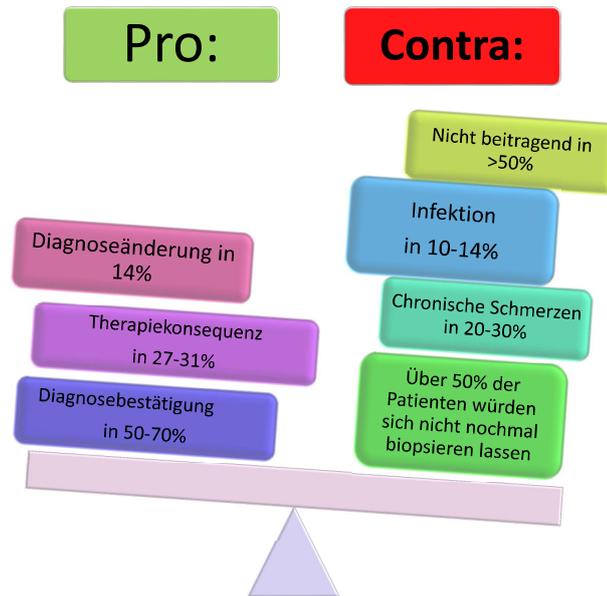
aber: sie ist nicht zwingend erforderlich für die Diagnose einer CIDP, GBS, Amyloidose



Balke et al., 2016



Suralisbiopsie



Rappaport et al., Am J Path 1993
Gabriel et al., JNNP 2000
Ruth et al., Clin Neurol Neurosurg 2005



Lohnt sich das überhaupt ?

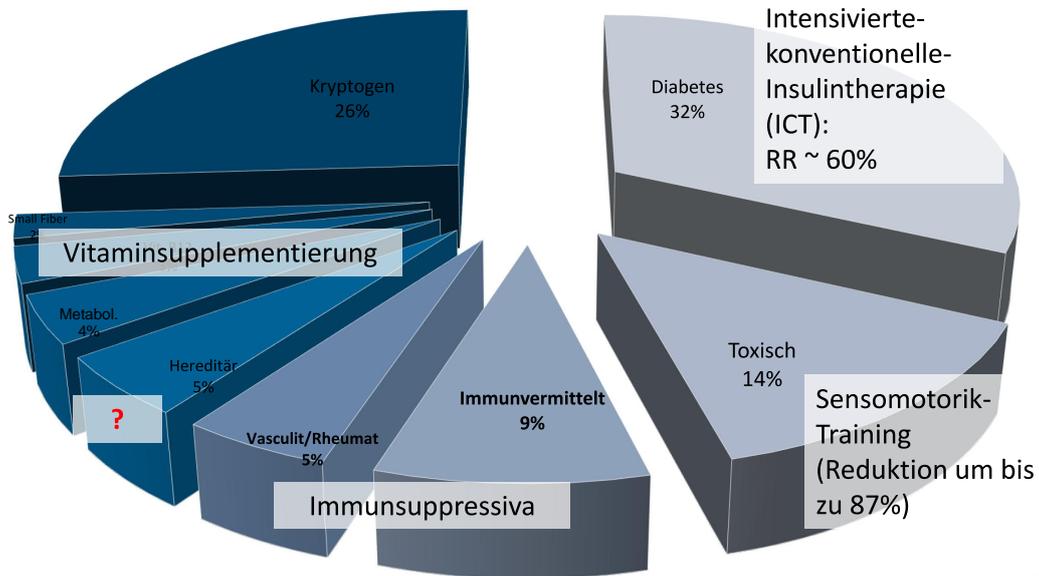
- Elektrophysiologie
- Laboruntersuchungen
- Liquor
- (Biopsie)

„Die Kombination aus Anamnese, neurologischer Untersuchung, Elektrophysiologie und Laboruntersuchungen ergibt eine ätiologische Diagnose bei 74% –82% aller Patienten mit Polyneuropathie.“

England et al., Neurology 2008



Kausale Therapiemöglichkeiten



Visser et al., 2014 Neurology 



Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose)

- Mutationen im *TTR*-Gen -> fehlgefaltetes Transthyretin
- autosomal-dominantem Erbgang



Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose)

- Mutationen im *TTR*-Gen -> fehlgefaltetes Transthyretin
- autosomal-dominantem Erbgang

Symptome:

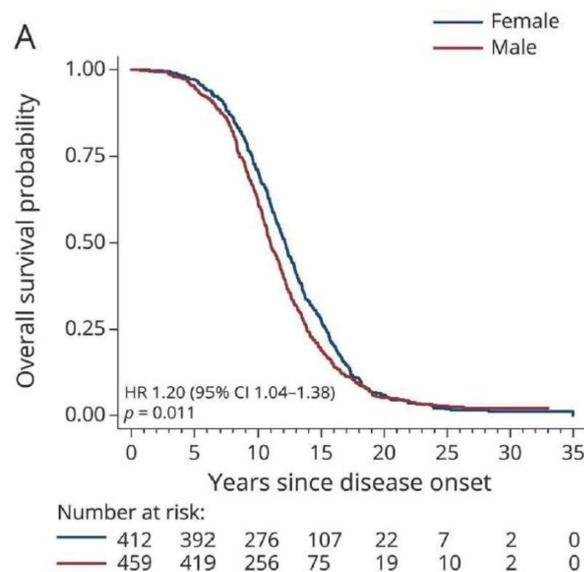
1. progressive, sensomotorische Neuropathie
2. Herzinsuffizienz
3. Autonome Dysfunktion

Diagnose:

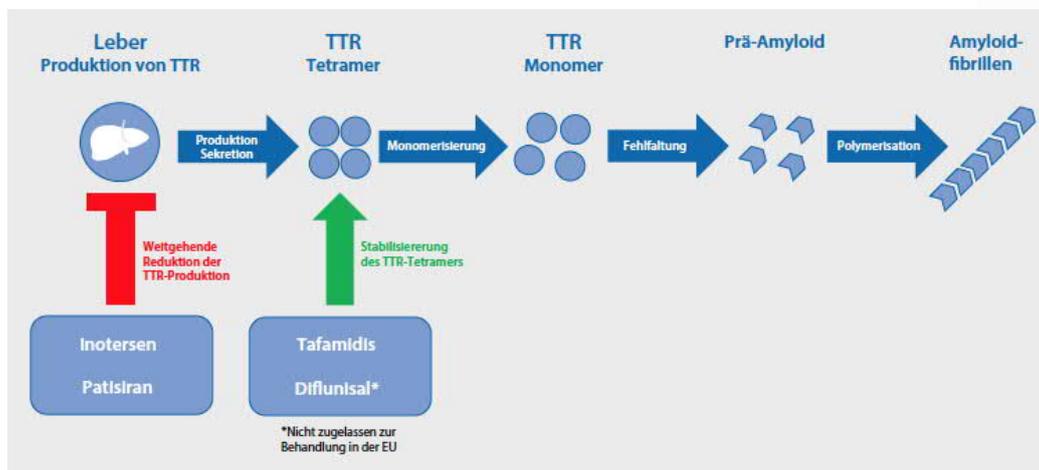
- Gentest
- Nachweis von Amyloid (Biopsie)



ATTRv-Amyloidose: Unbehandelt eine fatale Erkrankung!



Kausale Therapie der ATTRv



Expertenempfehlung DGNeurologie 2020



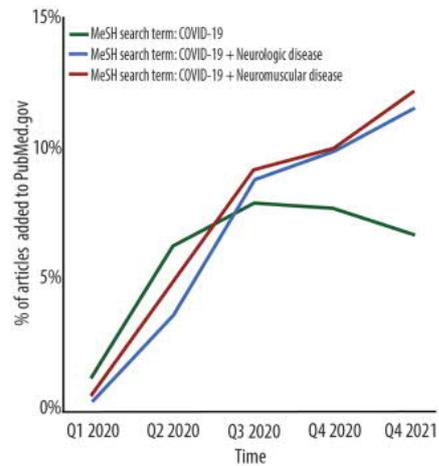
COVID, Post-COVID-Syndrom und neuromuskuläre Erkrankungen



Neuromuskuläre Erkrankungen, die in Folge von COVID beschrieben wurden:

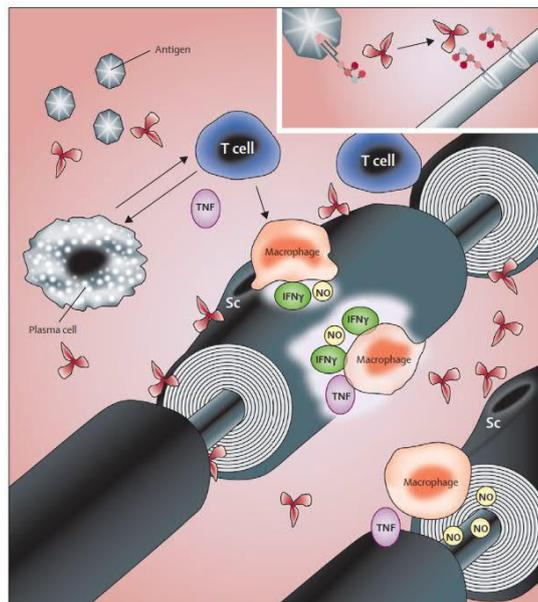
- Guillain-Barré-Syndrom
- Myasthenia Gravis
- Myalgien
- Myositis
- Rhabdomyolyse
- ICUAW (CIPN)

Cave: Publikationsbias!



Guillain-Barré-Syndrom

Sporadisch auftretende
autoimmun vermittelte
entzündliche
Polyradikuloneuritis



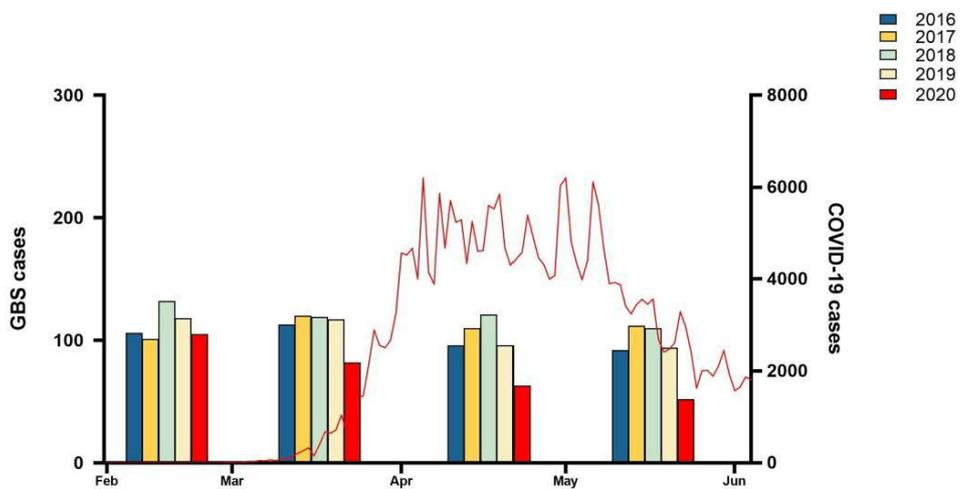


1% von 1760 COVID-19-Pat. mit GBS

<https://rdcu.be/cw66h>



Monatliche Inzidenz von GBS (mit IVIg behandelt): UK



Keddie et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2021;144(2):682-693.

<https://doi.org/10.1093/brain/awaa433>



GBS durch SARS-CoV2-Infektion ?

- ist selten
- aber plausibel
- epidemiologisch ist ein Zusammenhang strittig
- Faktoren, die berücksichtigt werden müssen:
 - Overlap GBS und COVID-19
 - Hygienemaßnahmen
 - fehlende PCR Testungen zu Beginn der Pandemie

GBS durch SARS-CoV2-Impfung ?

PEI-Sicherheitsbericht

- „Sehr selten können Personen, die mit Vaxzevria oder COVID-19 Vaccine Janssen geimpft werden, ein GBS entwickeln“
- „Eine Auswertung ... ergibt **kein Risiksignal für Comirnaty oder Spikevax**, jedoch für die beiden Vektorimpfstoffe.“
- Die Melderate eines GBS nach Impfung mit einem Vektorimpfstoff war sehr niedrig mit einer Meldung pro ca. 100.000 bzw. 133.000 Impfdosen.

GBS durch SARS-CoV2-Impfung ?

- ist sehr selten nach Impfung (mit Vektorimpfstoffen)
- Kein erhöhtes Risiko für GBS Rezidiv für Biontech



Austin Bradford Hill

Neuromuskuläre Erkrankungen, die in Folge von COVID beschrieben wurden:
Versuch einer Bewertung

Kriterium	Beispiel	GBS/MF	S	MG	Myalgien	Myositis	Rhabdo-myolyse	ICUAW
Effektstärke (häufig nach Exposition beschrieben?)	Tabakkonsum und Lungenkrebs	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓
Konsistent (wiederholt in verschiedenen settings beschrieben?)	GBS nach C. jejuni Infektion in China, Südamerika	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗
Spezifität	Poliovirus und Poliomyelitis	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Zeitlicher Zusammenhang	GBS 4-6 Wochen nach Infektion	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dosis-Wirkung-Beziehung	Anzahl packyears und Häufigkeit Lungenkrebs	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Plausibilität	Nachweis von Pathomechanismen (z.B. Nachweis von ACE2 in Geweben)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kohärenz (aus dem bisherigen Verständnis der Erkrankung nachvollziehbar)	Zikaviren als Auslöser eines GBS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Experiment (Replikation der Erkrankung durch Transfer im Tier)	Injektion von Patientenserum in Mäuse zum Nachweis von Botulismus	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Analogie	NME als Endorganschaden einer Viruserkrankung	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓

Long-Covid-Syndrom: Unterschiedliche Definition

Tab. 1 Unterschiedliche Falldefinitionen des Long-COVID-Syndroms von Gesundheitsorganisationen und in Publikationen	
Quelle	Definition
<i>Lancet</i> [50]	Multiorganbeschwerden nach COVID-19, bis zu 6 Monate anhaltend
<i>NICE</i> [42]	Symptome, die sich während oder nach einer Infektion kompatibel mit COVID-19 entwickeln, für mehr als 12 Wochen anhalten und die nicht durch eine alternative Diagnose zu erklären sind
<i>CDC</i> [7]	Long COVID: Symptome die für 4 Wochen oder länger nach der akuten Erkrankung andauern
<i>ECDC</i> [20]	Fortbestehen von Symptomen > 3 Wochen nach Auftreten der Symptome = „postakute COVID-19“, Fortbestehen von Symptomen > 12 Wochen = „chronische COVID-19“
<i>Nature</i> [41]	Persistierende Symptome oder Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion, die jenseits von 4 Wochen nach Symptombeginn auftreten
<i>ICD10</i> [9]	U09.9: Post-COVID-19-Zustand, nicht näher bezeichnet, nicht zu verwenden, wenn bei einer anderenorts klassifizierten Störung angegeben werden soll, dass sie im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) steht
<i>WHO</i> [55]	Post-COVID-19-/Long-COVID-Erkrankung: Symptome, die bei anamnestisch wahrscheinlicher oder bestätigter SARS-CoV-2-Infektion, in der Regel 3 Monate nach Ausbruch der COVID-19-Erkrankung auftreten, ≥ 2 Monate anhalten und nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können

NICE National Institute for Health and Care Excellence (Großbritannien), *CDC* Center of Disease Control (USA), *COVID-19* „coronavirus disease 2019“, *ECDC* European Center of Disease Control, *ICD* International Classification of Diseases, *SARS-CoV-2* „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“, *WHO* World Health Organization



Tab. 2 Anwendung der Hill-Kriterien für eine Kausalitätsbewertung für neuromuskuläre Erkrankung bei Long-COVID-19			
Kriterium	Erklärung	Myalgien	Autonome Dysfunktion/POTS
<i>Effektstärke</i>	Wird die neuromuskuläre Manifestation häufig nach COVID-19 beschrieben?	✓	✗
<i>Konsistenz</i>	Wird die neuromuskuläre Manifestation in verschiedenen „settings“ (z. B. unterschiedliche Regionen, Alter) beschrieben?	✓	✗
<i>Spezifität</i>	Tritt das Syndrom überwiegend (oder ausschließlich) bei Patienten mit Long-COVID auf?	✗	✗
<i>Zeitlicher Zusammenhang</i>	Ist die klinische Manifestation im zeitlichen Zusammenhang mit COVID-19 (bzw. mit anderen Symptomen von Long-COVID) aufgetreten?	✓	✓
<i>Biologischer Gradient</i>	Besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, d. h. sind Patienten die schwer an COVID-19 erkrankten, häufiger betroffen?	(✓)	✗
<i>Plausibilität</i>	Ist es nach dem bisherigen Wissensstand plausibel, dass sich neuromuskuläre Manifestationen als Symptom von Long-COVID ausbilden können?	(✓)	(✓)
<i>Kohärenz</i>	Gab es bei den SARS- und MERS-Epidemien in ähnlicher Weise Langzeitsymptome? [12]	✓	✓
<i>Experiment</i>	Gibt es präklinische oder In-vitro-Untersuchungen, die man heranziehen kann?	✗	✗
<i>Analogie</i>	Gab es in der Vergangenheit analoge Assoziationen?	✓	✓

✓ = vorhanden, ✗ = nicht vorhanden
 COVID „coronavirus disease“, MERS „middle east respiratory syndrome“, POTS posturales Tachykardiesyndrom, SARS „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“



Zusammenfassung:

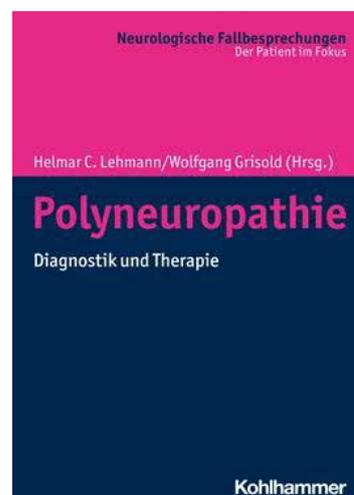
Polyneuropathien sind häufig und kausal behandelbar

Anamnese und Befund erlauben eine erste Zuordnung hinsichtlich der Pathogenese

Es gibt (außer für das GBS) bisher keine Evidenz für ein spezifisches neuromuskuläres Syndrom während oder nach einer COVID-Infektion



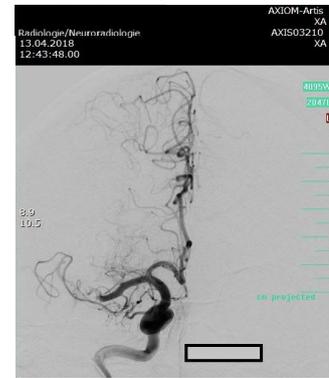
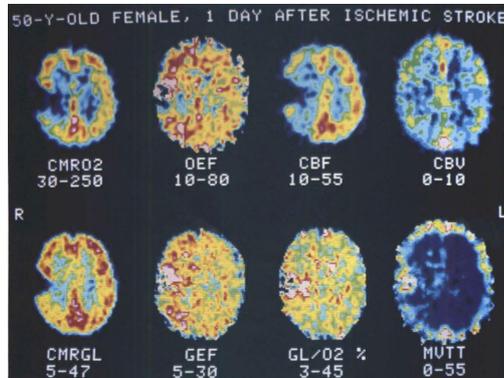
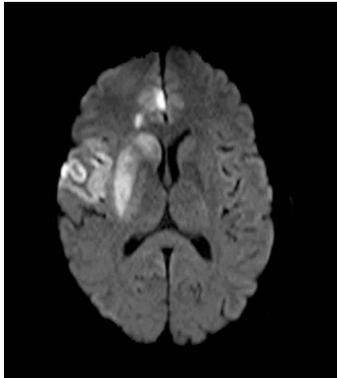
Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



Kontakt:
Tel. : +49-214-13-48246
helmar.lehmann@klinikum-lev.de



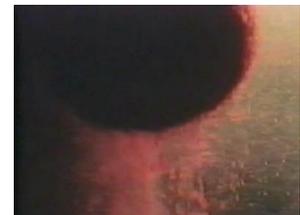
Schlaganfall



M. Grond, Siegen

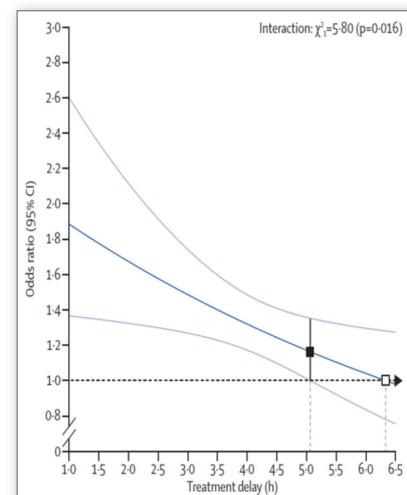
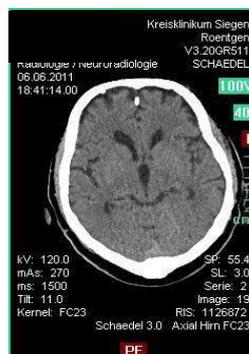


Systemische Thrombolyse

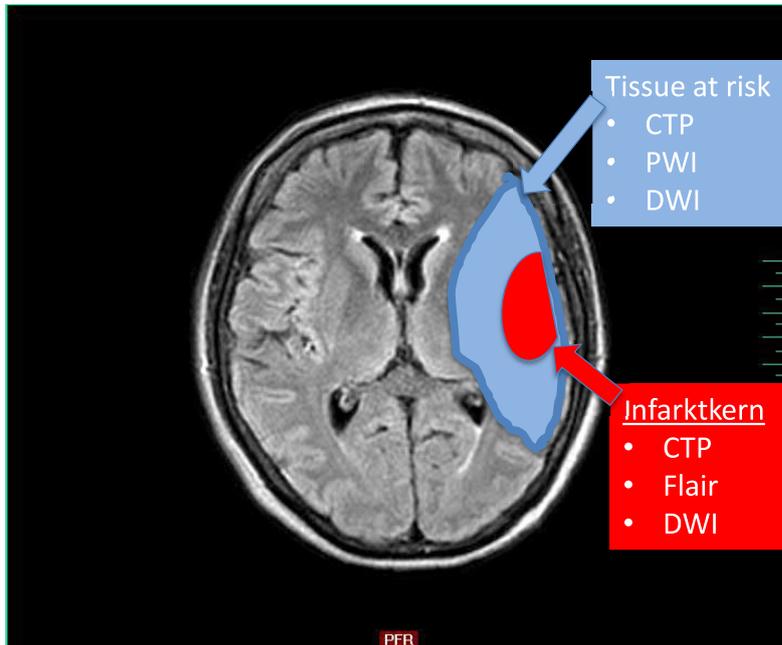


➤ Behandlungsvoraussetzungen

- klinisches Schlaganfall Syndrom
- Ausschluss Hirnblutung (CT)
- Zeitfenster < 4,5 Stunden



Penumbra-Bildgebung (Mismatch)



DAWN:
Klinik/CTP o. DWI

DEFUSE-3
CTP/CTP
PWI/DWI

WAKE-UP
DWI/FLAIR



Mismatch Konzept im erweiterten Zeitfenster:

Meta-Analyse: DAWN, DEFUSE 3, REVASCAT, ESCAPE, RESILIENT and POSITIVE

DEFUSE 3

- 6 to 16 hour window
- perfusion imaging mismatch



DAWN TRIAL

- 6 to 24 hour window
- clinical imaging mismatch

REVASCAT

ESCAPE

POSITIVE

RESILIENT

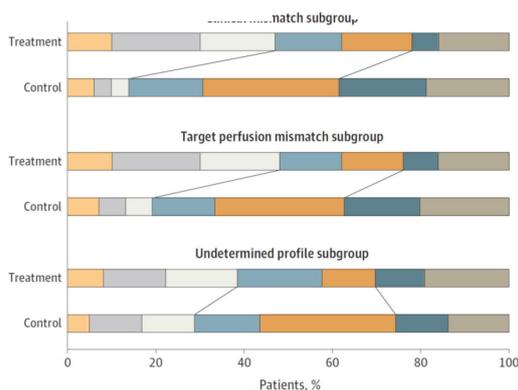


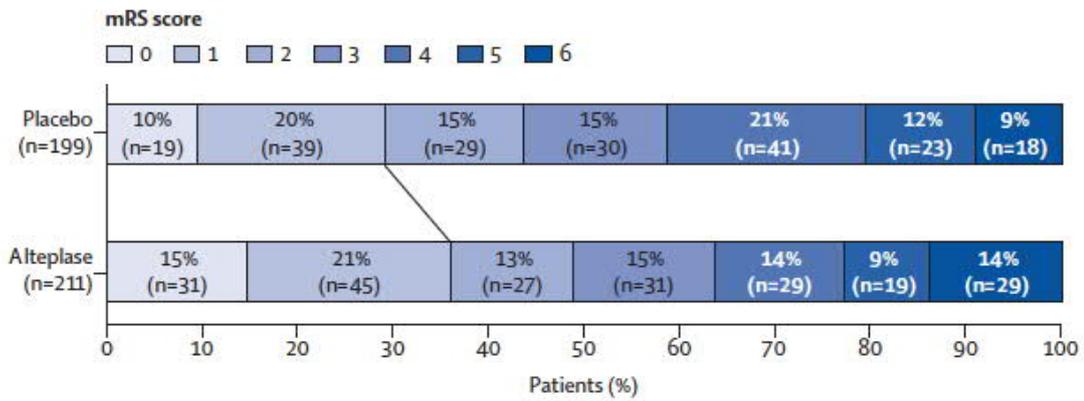
Table 3. Likelihood of Ordinal Change in 90-Day Modified Rankin Scale Scores

Subgroup	Patients, No.	OR (95% CI)	P value
All patients	504 ^a	2.54 (1.83-3.54)	<.001
Patients for whom both imaging profiles could be determined	372	3.14 (2.12-4.64)	<.001
Patients with clinical mismatch profile	295	3.57 (2.29-5.57)	<.001
Patients with target perfusion mismatch profile	359	3.13 (2.10-4.66)	<.001
Patients with undetermined imaging profile ^b	132	1.59 (0.82-3.06)	.17

Penumbra-Bildgebung: Iv-Lyse 4.5 - 9h

EPITHET, EXTEND, ECASS4-EXTEND

CTP oder MR Perfusion/Diffusion

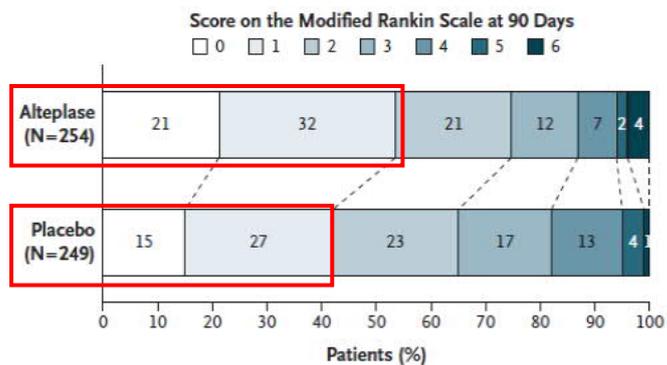
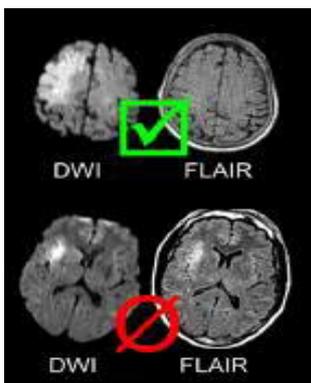


abs. RR: 7%
sICB: 5% vs. 1%

Lancet 2019; 394:139



WAKE-UP: Systemische Thrombolyse bei unklarem Symptombeginn

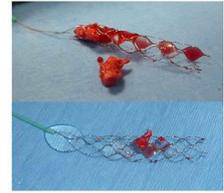


Outcome	Alteplase Group (N=254)	Placebo Group (N=249)	Effect Variable	Adjusted Value (95% CI) [†]	P Value
Primary efficacy end point					
Favorable outcome at 90 days — no./total no. (%) [‡]	131/246 (53.3)	102/244 (41.8)	Odds ratio	1.61 (1.09 to 2.36)	0.02
Secondary efficacy end points					
Median score on modified Rankin scale at 90 days (IQR) [§]	1 (1 to 3)	2 (1 to 3)	Common odds ratio	1.62 (1.17 to 2.23)	0.003 [¶]

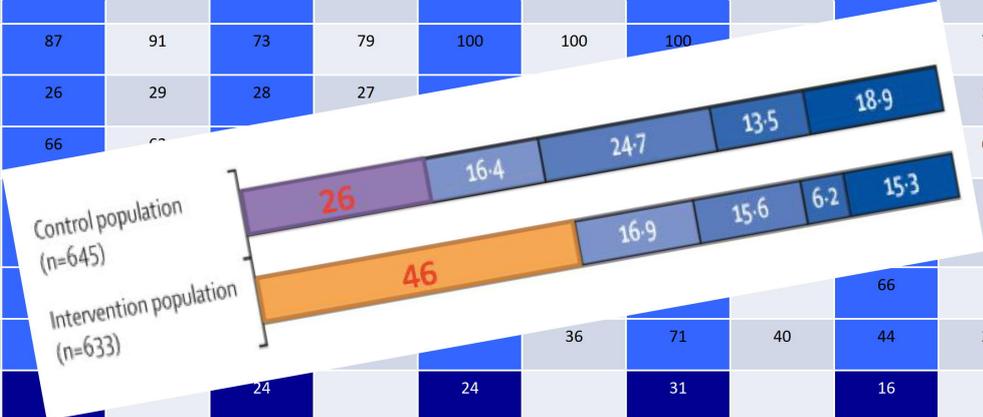
aRR 12%;
NNT=7

NEJM 2018; 379:611

Thrombektomiestudien < 6 Stunden



	MR Clean (Rescue)		ESCAPE <12h		SWIFT-PRIME <6h		EXTEND-IA <6h		REVASCAT <8h (Rescue)	
	I	K	I	K	I	K	I	K	I	K
Alter	65	66	71	70	65	66	69	70	66	67
NIHSS	17	18	16	17	17	17	17	13	17	17
IVT (%)	87	91	73	79	100	100	100			78
ACI (%)	26	29	28	27						13
M1 (%)	66									64
Beginn-Leiste (Min.)										
TICI 2B/3 (%)										66
mRS 0-2 (%)						36	71	40	44	28
aRR (%)			24		24		31		16	



NEJM 2015; 372: 11
Goyal et al., Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31

NEJM 2015; 372: 1009

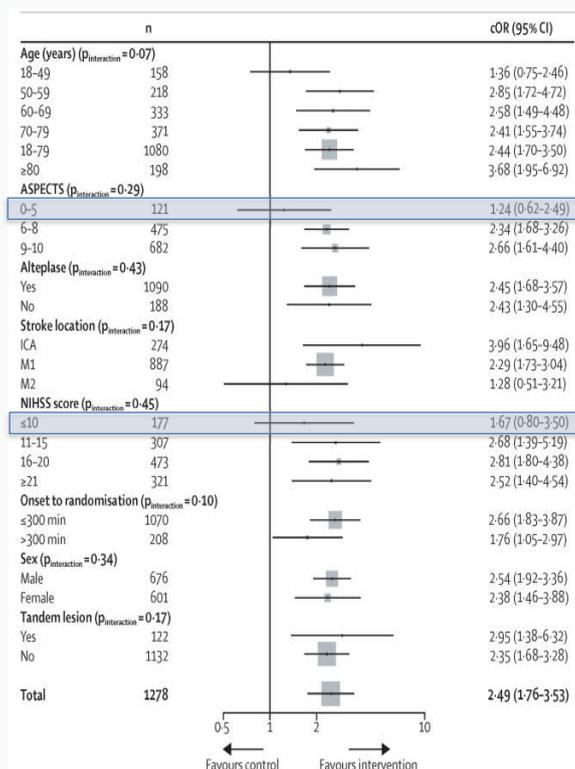
NEJM 2015; 372: 1019

NEJM 2015; 372: 2285

NEJM 2015; 372: 2296



Alle Subgruppen profitieren von der Thrombektomie

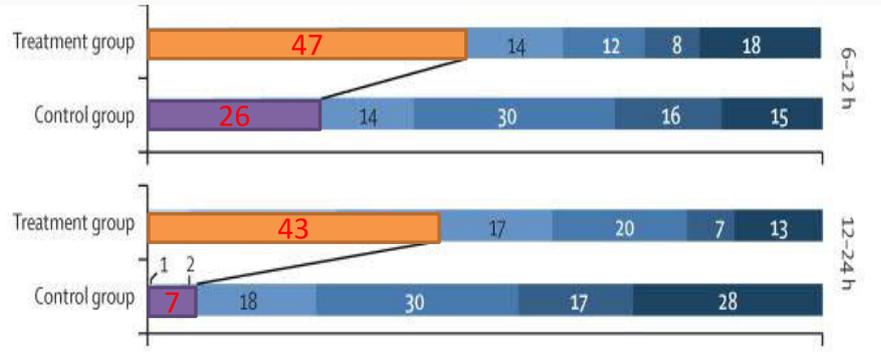


Goyal et al., Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31

Thrombektomie im späten Zeitfenster (bis 24h)

AURORA Collaboration

Metaanalyse über 6 Studien
 266 Pat. Intervention
 239 Pat. Kontrolle

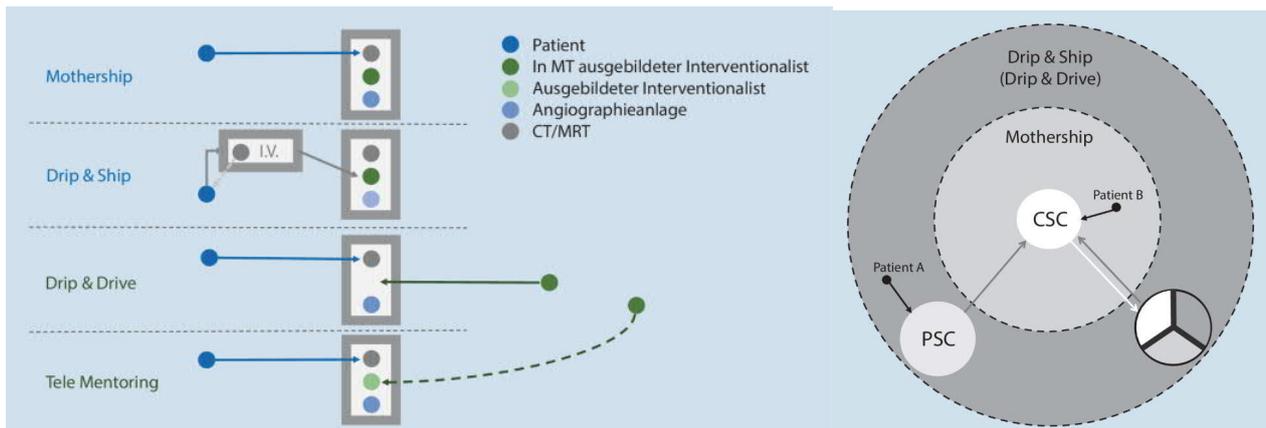


mRS 0-2: 45,9 % vs. 19,3% (p<0,0001)

Jovin et al., Lancet. 2022 Jan 15;399(10321):249-258



Thrombektomie: Versorgungsmodelle



Version 2021 S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

Das mothership-Modell könnte in Ballungsgebieten mit einer Transportzeit zu einem Comprehensive Stroke Center von unter 30-45 Minuten bevorzugt werden; das drip-and-ship-Systems hingegen, wenn die Transportzeit länger ist.

EK

[43]

Offene Fragen

Thrombektomie

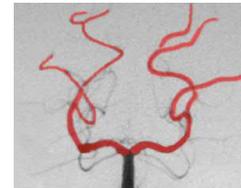
- M2 Verschuß/ACA/ACP
- IVT Vorbehandlung
- Leichtes Defizit (NIHSS<8)
- Großer Infarktkern (>33%, ASPECT <5)

Thrombolyse

- Thrombolyse unter OAK Therapie

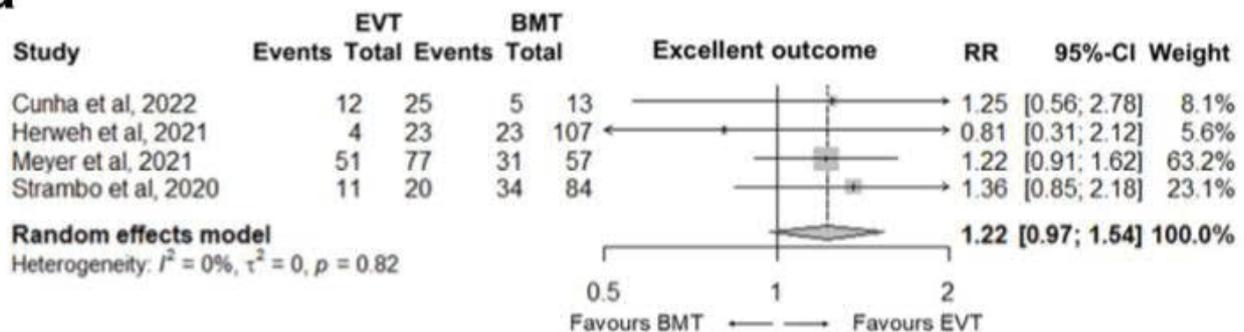


Posteriorverschuß und EVT



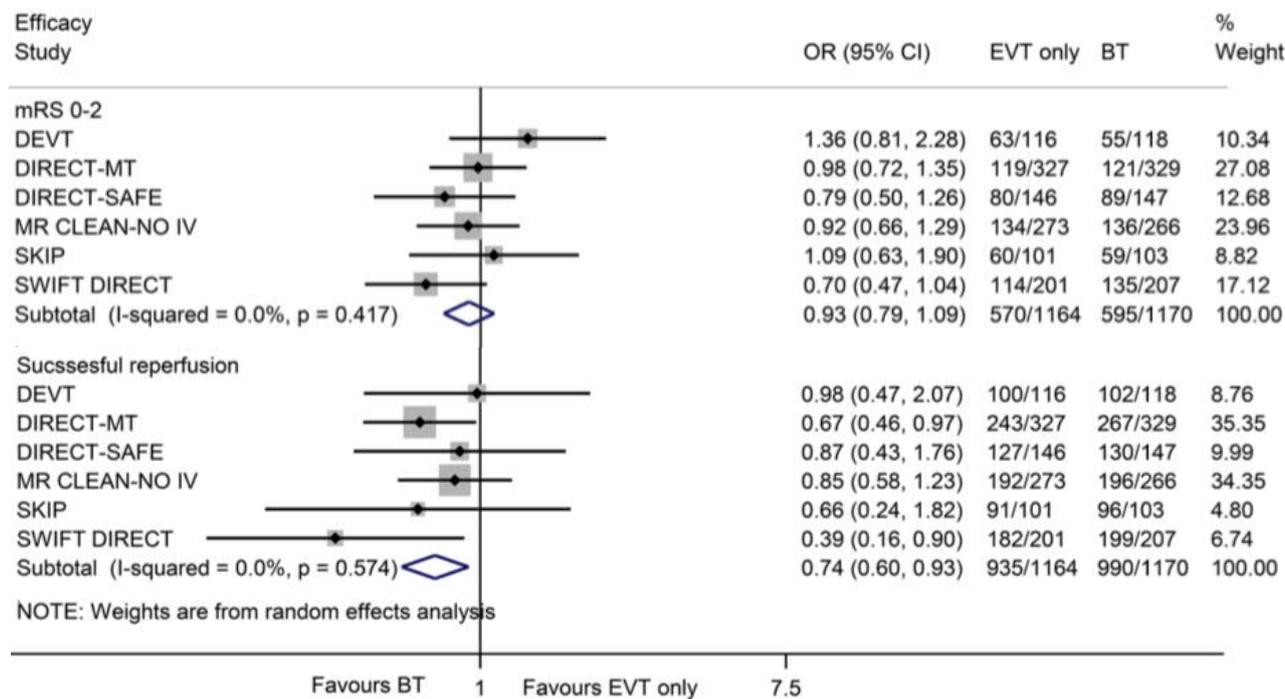
161 Pat. EVT, 273 Pat. BMT
Excellent outcome: mRS 0-1

a



Thrombolyse vor Thrombektomie

Metaanalyse Effektivität

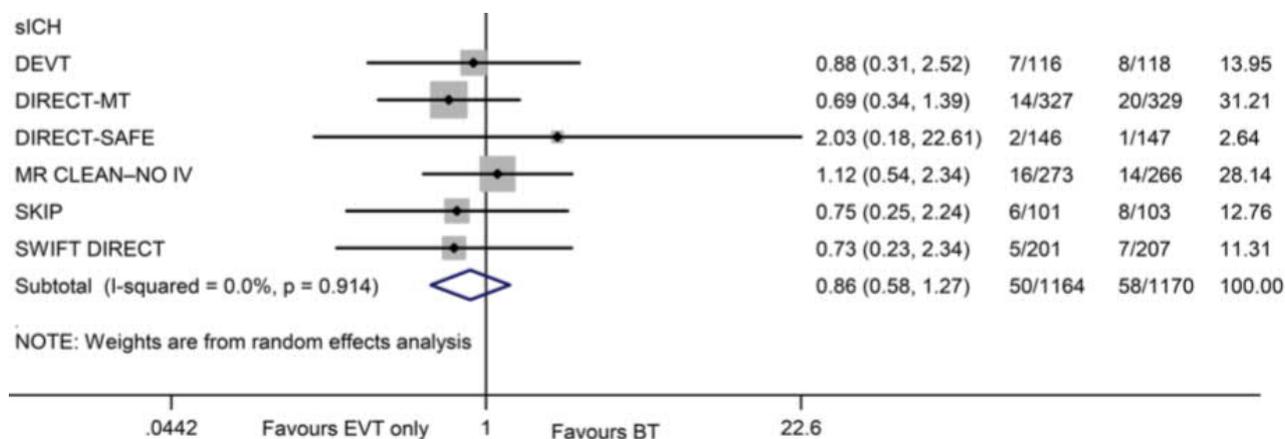


Bai et al. J Neurol 2022 Oct 05

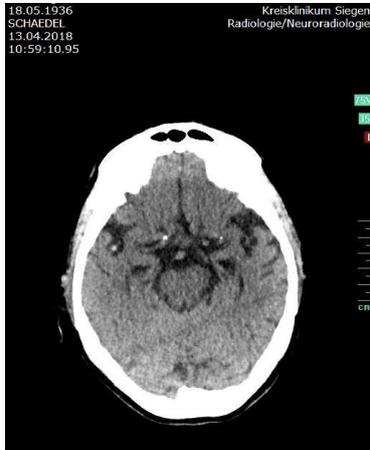


Thrombolyse vor Thrombektomie

Metaanalyse Sicherheit



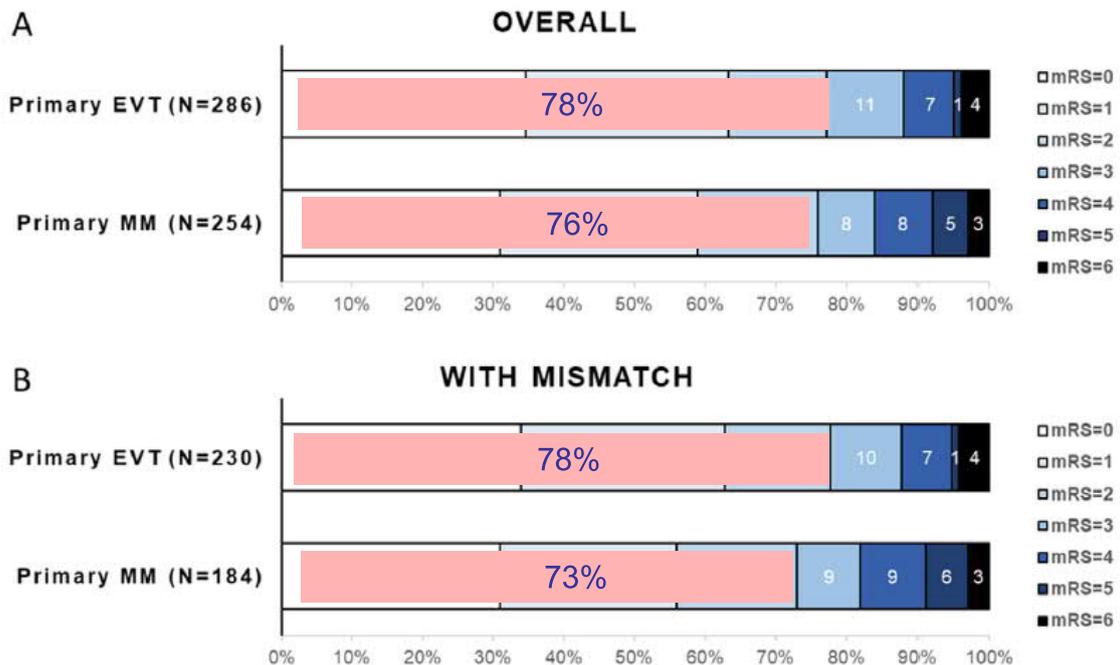
Leichtes Defizit – proximaler Gefäßverschluss



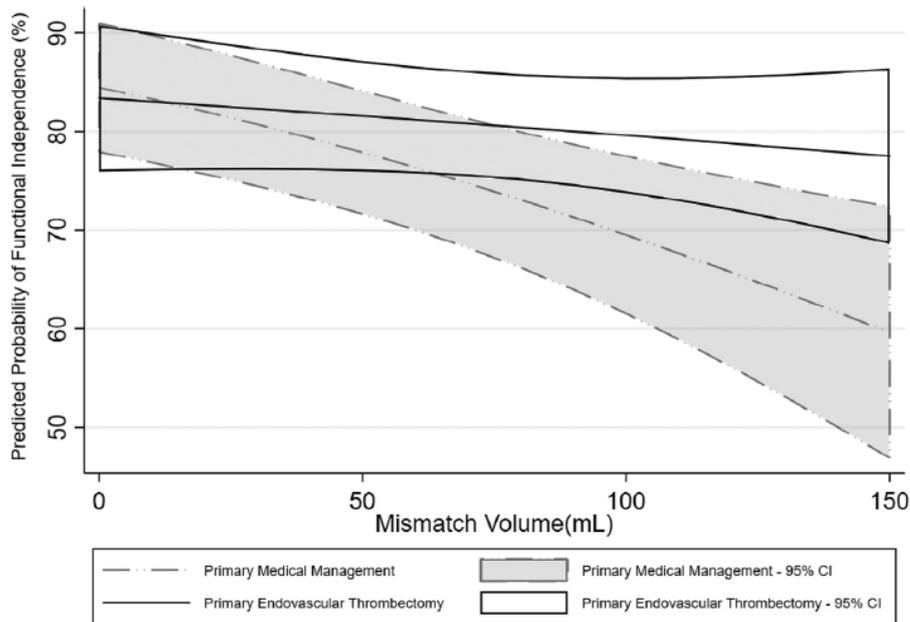
81 jährige Patientin
NIHSS 4
Vorher gesund



Thrombektomie bei LVO und leichten Symptomen (NIHSS < 6) (PERFECT-MILD)



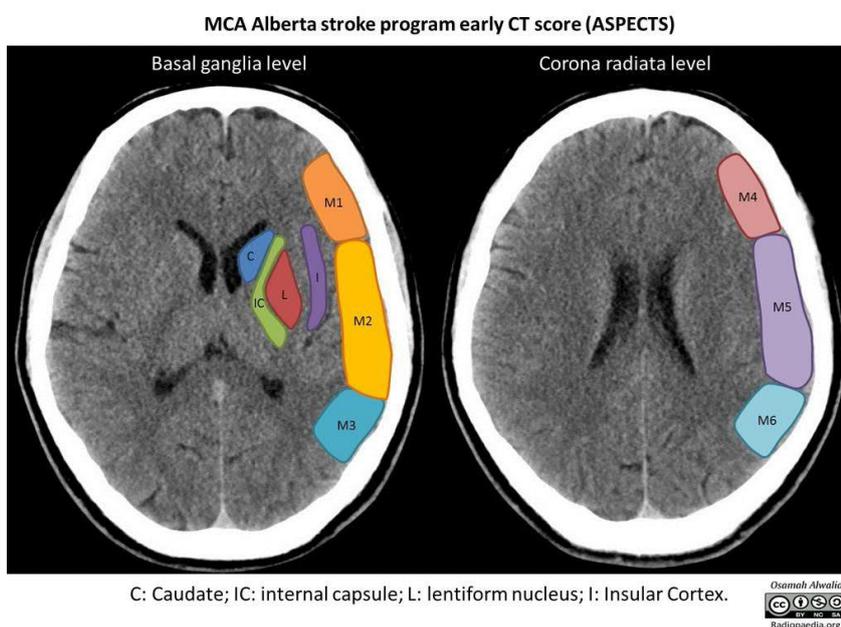
Thrombektomie bei LVO und leichten Symptomen (NIHSS < 6)



Sarraj et al. Ann Neurol 2022; 92:364-378



Thrombektomie bei großem Infarkt (ASPECT 0-5)



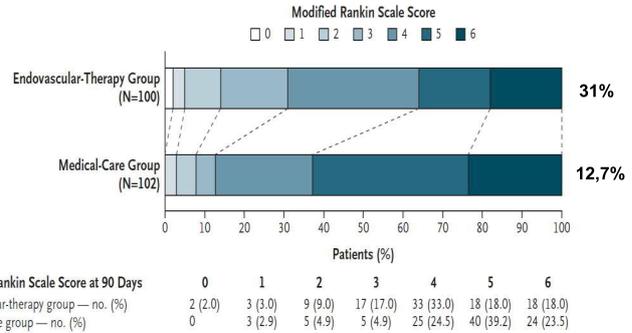
Thrombektomie ASPECT 3-5 (RESCUE-Japan LIMIT)

ORIGINAL ARTICLE

Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region

203 Pat., >90 ml core volume, ASPECTS: 3-5 überwiegend DWI
PE: mRS 0-3

Variable	Endovascular-Therapy Group (N=101)	Medical-Care Group (N=102)
Age — yr	76.6±10.0	75.7±10.2
Male sex — no. (%)	55 (54.5)	58 (56.9)
Median modified Rankin scale score before stroke (IQR) †	0 (0-1)	0 (0-1)
Median NIHSS score at baseline (IQR) ‡	22 (18-26)	22 (17-26)
Occlusion site — no. (%)§		
Internal carotid artery	47 (46.5)	49 (48.0)
M1 segment	74 (73.3)	70 (68.6)
M2 segment	0	3 (2.9)
Tandem lesion of internal carotid artery and M1 segment of the middle cerebral artery	20 (19.8)	20 (19.6)
Patients with an ASPECTS value based on MRI — no.	88	87
Patients with an ASPECTS value based on CT — no.	13	15
ASPECTS ¶		
Median value (IQR)	3 (3-4)	4 (3-4)
0-2 — no. (%)	5 (5.0)	3 (2.9)
3 — no. (%)	51 (50.5)	47 (46.1)
4 — no. (%)	25 (24.8)	32 (31.4)
5 — no. (%)	20 (19.8)	20 (19.6)
Median infarction volume (IQR) — ml	94 (66-152)	110 (74-140)
Intravenous rt-PA use — no. (%)	27 (26.7)	29 (28.4)

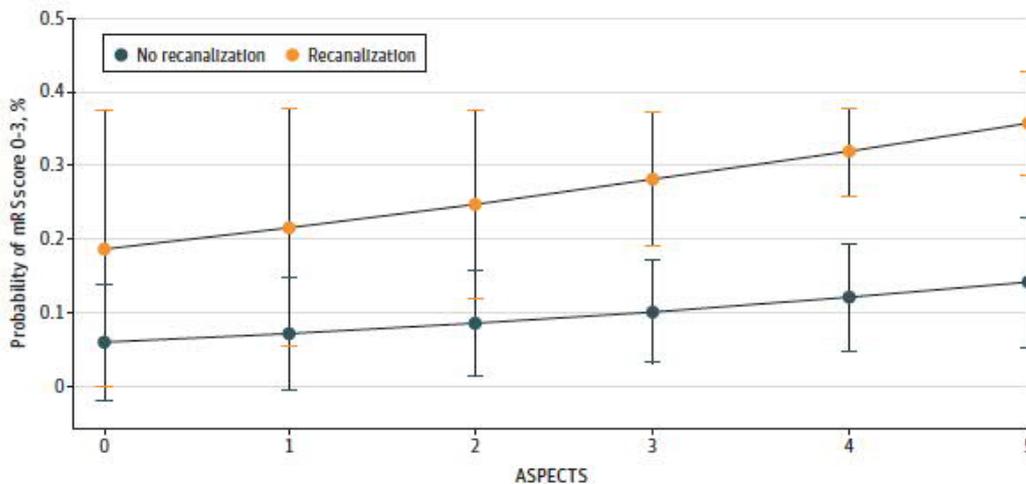


Yoshimura et al., N Engl J Med. 2022 Apr 7;386(14):1303-1313



Thrombektomie ASPECT ≤ 5 im Nativ-CT (GSR-ET)

285 Pat. mit medianem NIHSS 17, 92% ASPECT 3-5, iv-TPA + MT 33%
75% erfolgreiche Rekanalisation

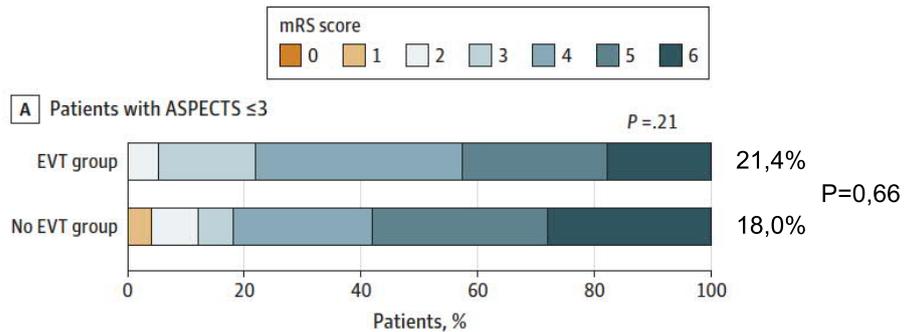
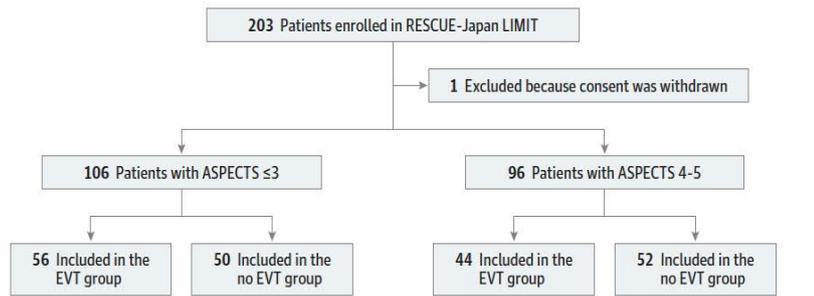


Behandlungsergebnis: Rankin 0-3: 28%; sICH 6,3%

Brooks et al. JAMA Netw Open. 2022; 5 :e2235733. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.35733

Thrombektomie ASPECT ≤ 3

(RESCUE-Japan LIMIT)



Uchida et al., JAMA Neurol 2022 Oct 10



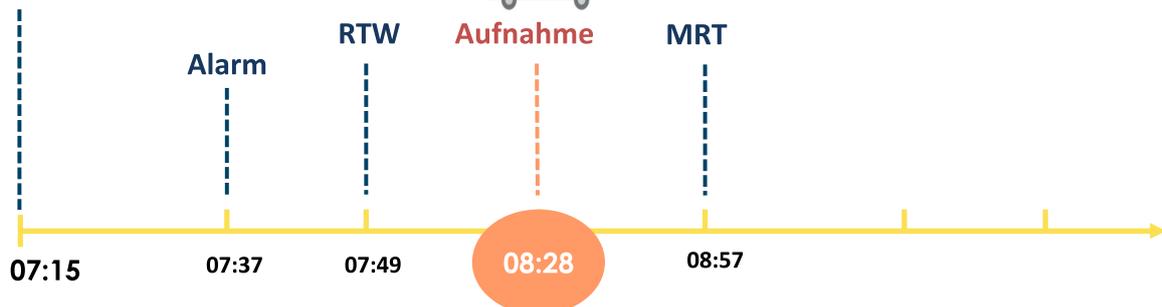
Eine Patientin mit akutem Schlaganfall



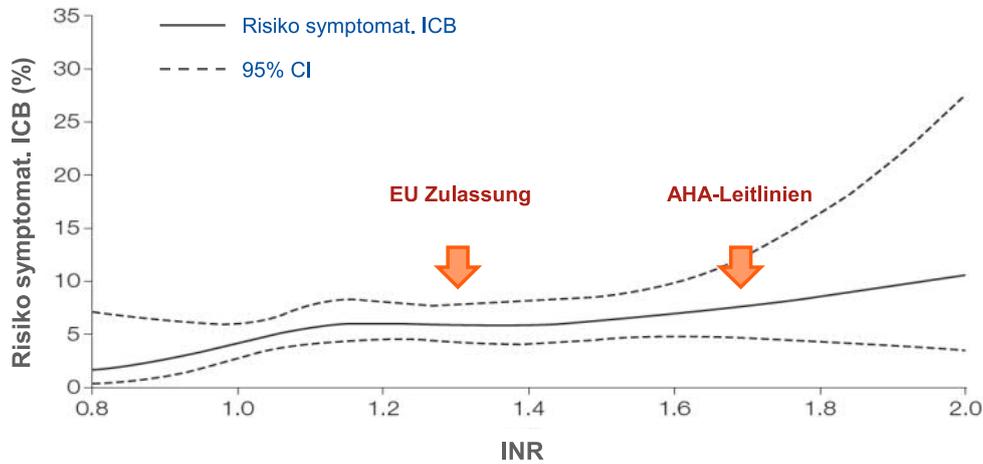
Alter: 88
OAK wegen VHF



Toilette, danach Schwäche



Thrombolyse unter Antikoagulation: Leitlinien/Zulassung



Schlaganfall-Patienten mit rtPA-Lyse unter Warfarin (n=1802)

Adams et al. Stroke 2007; Xian et al. JAMA 2012



Thrombolyse bei Schlaganfall unter Dabigatran



Alter: 88
Dabigatran wegen VHF

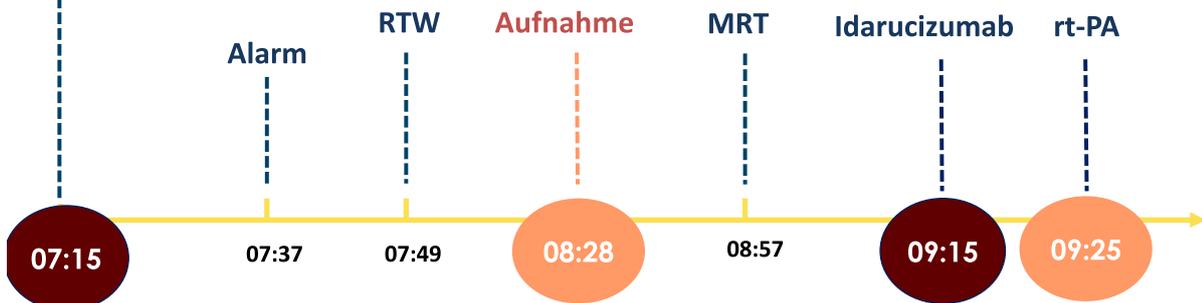


Toilette, danach Schwäche

NIHSS 5,
Schwere Hemi li TZ
93 s



Aufnahme



Thrombolyse bei Schlaganfall unter Xa Hemmern

Outcome	Controls (n = 32 035)	All patients with recent ingestion of DOACs (n = 832)	DOAC plasma levels measured (n = 225)	Idarucizumab (n = 252)	Neither known levels nor idarucizumab (n = 355)
Primary outcome					
Symptomatic intracranial hemorrhage within 36 h, % (95% CI)	4.1 (3.9-4.4)	2.5 (1.6-3.8)	3.1 (1.3-6.3)	1.2 (0.2-3.4)	3.1 (1.6-5.5)
Unadjusted OR (95% CI)	NA	0.62 (0.40-0.96)	0.66 (0.31-1.40)	0.30 (0.09-0.92)	0.84 (0.46-1.53)
P value	NA	.03	.28	.04	.56
Adjusted OR (95% CI)	NA	0.57 (0.36-0.92)	0.56 (0.26-1.21)	0.36 (0.09-1.48)	0.66 (0.35-1.25)
P value	NA	.02	.14	.16	.20

Meinel TR et al. JAMA Neurol 2023 Jan 3



G. F. Hamann¹, D. Sander², A. Grau³, J. Röther⁴

¹ Klinik für Neurologie, Bezirkskrankenhaus Günzburg, Günzburg, Deutschland

² Neurozentrum, Benedictus Krankenhaus Tutzing & Feldafing, Feldafing, Deutschland

³ Neurologische Klinik, Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland

⁴ Kopf- und Neurozentrum, Neurologische Abteilung mit überregionaler Stroke Unit, Neurophysiologie und Neurologischer Intensivmedizin, Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Deutschland

S2k-Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) – Teil 1 und Teil 2

Zusammenfassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Erschienen in: DGNeurologie | Ausgabe 5/2022

Hamann GF, Sander D, Röther J, Grau A et al. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

Olma M. C., Röther J., Grau A., Kurth T. et al., Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 2, S2k-Leitlinie, 2022, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Online: www.dgn.org/leitlinien

Doppelte TFH nach Schlaganfall

(POINT, CHANCE)

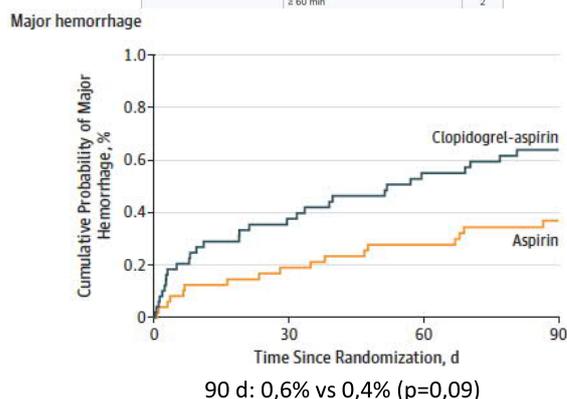
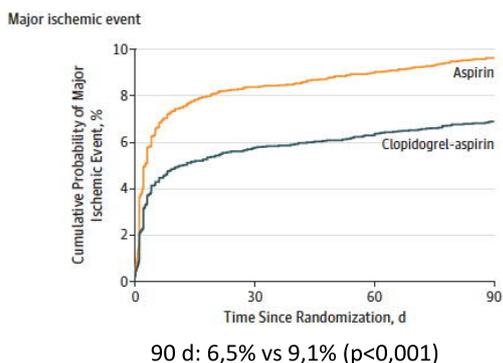
Einschluss: minor stroke (NIHSS ≤ 3); Risiko-TIA (ABCD₂-Score ≥ 4)

CHANCE: Clopidogrel + Aspirin für 21d, **PE:** Stroke

POINT: Clopidogrel + Aspirin für 90d, **PE:** IS, MI, Death

Endpunkt: IS, MI, vasc. death

Risikofaktor	ABCD ₂ -Score ^[1]	
	Kriterium	Punkte
A= Alter	< 60 Jahre	0
	≥ 60 Jahre	1
B = Blutdruck	<140 syst. und <90 diast. mm Hg	0
	>140 syst. oder >90 diast. mmHg	1
C= Clinical features (Symptome)	andere Beschwerden	0
	Sprachstörung ohne einseitige Schwäche	1
	einseitige Schwäche	2
D = Dauer der Symptome	< 10 min	0
	10–59 min	1
	≥ 60 min	2



JAMA Neurol 2019; 76:1466



TFH

- Ausgewählte Patienten mit einem leichten nicht-kardioembolischen ischämischen Schlaganfall oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko, die nicht mit i.v. Thrombolyse oder endovaskulärer Schlaganfalltherapie behandelt wurden, **können** innerhalb von 24h nach Symptombeginn mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden.
- Hierfür stehen die Kombinationen ...
 - ASS und Ticagrelor
 - ASS und Clopidogrel
- ... zur Verfügung. Die Kombination von ASS und Ticagrelor sollte für 30 Tage, die von ASS und Clopidogrel für etwa 21 Tage fortgesetzt werden.
- Eine 3-fache TFH als Kombinationstherapie soll nicht erfolgen.

G. F. Hamann¹, D. Sander², A. Grau³, J. Rötter⁴
¹Klinik für Neurologie, Bezirkskrankenhaus Günzburg, Günzburg, Deutschland
²Neurozentrum, Benediktus Krankenhaus Tutzing & Feldafing, Feldafing, Deutschland
³Neurologische Klinik, Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland
⁴Kopf- und Neurozentrum, Neurologische Abteilung mit überregionaler Stroke Unit, Neurophysiologie und Neurologischer Intensivmedizin, Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Deutschland

S2k-Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) – Teil 1 und Teil 2
 Zusammenfassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Intrakranielle Stenosen

G. F. Hamann¹, D. Sander², A. Grau³, J. Röther⁴

¹Klinik für Neurologie, Bezirkskrankenhaus Günzburg, Günzburg, Deutschland

²Neurozentrum, Benediktus Krankenhaus Tutzing & Feldafing, Feldafing, Deutschland

³Neurologische Klinik, Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland

⁴Kopf- und Neurozentrum, Neurologische Abteilung mit überregionaler Stroke Unit, Neurophysiologie und Neurologischer Intensivmedizin, Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Deutschland

S2k-Leitlinie: Sekundärprophylaxe
ischämischer Schlaganfall und transitorische
ischämische Attacke (TIA) – Teil 1 und Teil 2

Zusammenfassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

- Bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen sollen zur medikamentösen Sekundärprophylaxe ASS oder alternativ Clopidogrel gegeben werden. Eine orale Antikoagulation wird nicht empfohlen. Bei akut symptomatischen höhergradigen intrakraniellen Stenosen (70–99%) soll eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel) für einen Zeitraum von 3 Monaten erfolgen.
- Ergänzend zur Gabe von TFH sollten bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen auch langfristig eine aggressive Cholesterinsenkung (Zielwert LDL-Cholesterin <55mg/dl) und eine Senkung der systolischen Blutdruckwerte auf <140mmHg erfolgen sowie eine Lebensstiländerung erfolgen.



FOMF

FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG

G. F. Hamann¹, D. Sander², A. Grau³, J. Röther⁴

¹Klinik für Neurologie, Bezirkskrankenhaus Günzburg, Günzburg, Deutschland

²Neurozentrum, Benediktus Krankenhaus Tutzing & Feldafing, Feldafing, Deutschland

³Neurologische Klinik, Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland

⁴Kopf- und Neurozentrum, Neurologische Abteilung mit überregionaler Stroke Unit, Neurophysiologie und Neurologischer Intensivmedizin, Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Deutschland

S2k-Leitlinie: Sekundärprophylaxe
ischämischer Schlaganfall und transitorische
ischämische Attacke (TIA) – Teil 1 und Teil 2

Zusammenfassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Dissektion

- **Statement/Empfehlungen 8.1.–8.2**
- – Aus der vorliegenden Evidenz kann **keine Überlegenheit** einer Therapie mit OAK gegenüber einer Therapie mit TFH bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder flüchtigem Insult infolge einer Dissektion der hirnversorgenden Gefäße in der Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls nachgewiesen werden.
- – Solange sich aus randomisierten Studien keine sichere Evidenz ergibt, um eine Therapieempfehlung mit hoher Evidenz zu geben, sollte die Behandlung mit OAK oder TFH eine Einzelfallentscheidung bleiben und nach pathophysiologischen Erwägungen erfolgen. Eines der beiden Therapiekonzepte, OAK oder TFH, sollte auf jeden Fall zur Anwendung kommen.

Dissektion: non-inferiority ASS vs. OAK

TREAT-CAD

100 Pat. ASS vs. 94 Pat. VKA (INR 2-3) für 90 Tage

PE: Klinisch 14 Tage (Schlaganfall, schwere Blutung, Tod),

MRI 14 Tage (neue Ischämie oder Blutung)

Klinisch 90 Tage (Schlaganfall, schwere Blutung, Tod)

Table 2: Primary and Secondary Endpoints

	<i>Per protocol population (n=173)</i>		<i>Full analysis set population (p=194)</i>	
	Aspirin (n=91)	VKA (n=82)	Aspirin (n=100)	VKA (n=94)
Data on primary endpoint available	91	82	97	93
Pts with incomplete follow-up data	0	0	3	1
	no. of patients (%)		no. of patients (%)	
Primary endpoint, total	21 (23.1)	12 (14.6)	22/97 (22.7)	12/93 (12.9)
<i>Components of the composite primary endpoint</i>	CI -4.3 to 21.2%, p for non-inferiority=0.55			
Clinical outcomes	7 (7.7)	1 (1.2)	7 (7.2)	1 (1.1)
Ischemic stroke*	7 (7.7)	0 (0.0)	7 (7.2)	0 (0.0)
Haemorrhage				
Major extracranial haemorrhage	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
Symptomatic intracranial haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Engelter ST et al. Lancet Neurol 2021; 20:341-350



Zusammenfassung

- Time-is-brain
- Zeitfenster relativiert sich: „Tissue clock“ statt „Ticking clock“
- Systemische Thrombolyse bleibt Therapie der Wahl für die meisten Patienten
- iv Thrombolyse plus Thrombektomie ist hoch effektiv bei Patienten mit LVO
- Viele Thrombektomiekonzepte führen zum Ziel
- Regionale Versorgungskonzepte müssen erstellt werden
- Indikation für Thrombektomie auch bei schwerem Defizit großzügig stellen
- Indikation für Thrombektomie bei leichtem Defizit ggf. nach Mismatch stellen
- Doppelte TFH bei ausgewählten Patienten empfohlen
- Nach Dissektion individuell zwischen ASS und OAK entscheiden



UNIKLINIK | Klinik und Poliklinik
KÖLN | für Neurologie



Neurologische Intensivmedizin

Gereon R. Fink



Inhalt

Neurologische Notfallmedizin

- Status epilepticus – Prähospitalphase, LL-Therapie

Neurologische Intensivmedizin

- Subarachnoidalblutungen – Delayed cerebral ischemia
- Zerebrale Sinus- oder Venenthrombosen / Diagnostik & Therapie
- Bakterielle Meningitis
- Myasthene Krise

Inhalt

Neurologische Notfallmedizin

- Status epilepticus – Prähospitalphase, LL-Therapie

Neurologische Intensivmedizin

- Subarachnoidalblutungen – Delayed cerebral ischemia
- Zerebrale Sinus- oder Venenthrombosen / Diagnostik & Therapie
- Bakterielle Meningitis
- Myasthene Krise



> Seizure. 2021 Mar;86:1-5. doi: 10.1016/j.seizure.2020.12.014. Epub 2021 Jan 18.

Recognition and treatment of status epilepticus in the prehospital setting

Soraya Maier¹, Jana Godau¹, Julian Bösel¹, Johannes Rösche²

Affiliations + expand

PMID: 33485168 DOI: 10.1016/j.seizure.2020.12.014

Purpose: We performed this retrospective data bank analysis to evaluate the management of status epilepticus (SE) in the prehospital setting and the possible association of treatment delay or insufficient treatment approach with outcome.

Method: We evaluated all treatment episodes of a prehospital SE according to our hospital record system between January 1st 2014 and December 31st 2018. Classification according to the ILAE classification of 2015, Status Epilepticus Severity Score (STESS), Charlson Comorbidity Index (CCI) at admission and the Modified Rankin Scale (mRS) at discharge or in hospital death were recorded or calculated. Statistical analysis was performed with the Mann-Whitney-U test, the Chi-Square test and corrections of Yates and Bonferroni-Holmes where appropriate.

Results: There were 331 treatment episodes in 282 patients with a fatality rate of 7.6 %. Median age at treatment was 72 years. Patients who died were significantly older and had a higher STESS and CCI than patients who survived. SE was recognised in the prehospital setting in only 56.8 % of treatment episodes. Patients in treatment episodes with recognized SE were significantly younger than the others. Status epilepticus was more often recognized, when epilepsy was known. Overall in 48 % of treatment episodes with another SE type than generalized convulsive SE the diagnosis was missed. CCI was significantly higher in the episodes without recognized SE. Patients were more often discharged from hospital with a new deficit, when the SE was not recognized in the prehospital setting. In treatment episodes with initiation of a benzodiazepine (BZD) the patients were more likely to be discharged without a new deficit than others. After excluding cases with insufficient documentation of treatment steps 273 treatment episodes remained. In 178 of these treatment episodes epilepsy was known before, but in only 11.2 % of them a rescue medication was given by bystanders. In only 6.7 % of treatment episodes of SE in patients with known epilepsy a BZD was given in an appropriate way by bystanders. In nearly all treatment episodes with lorazepam (88.9 %) or midazolam (97.8 %) the dosage was below the recommended level.

Conclusions: Missing the SE in the prehospital setting was frequent and associated with a higher risk of developing a new neurological deficit. Treatment with BZD was associated with a lower risk of developing a new neurological deficit, but was underdosed in the vast majority of situations.

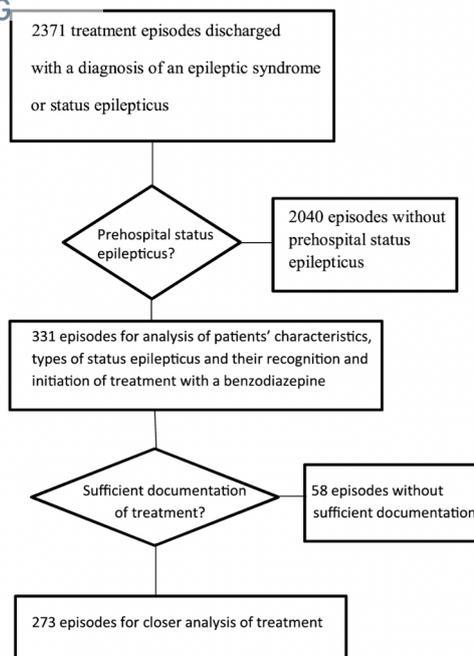


Fig. 1. Study population.

December 15, 2020; 95 (24) ARTICLE

Prehospital midazolam use and outcomes among patients with out-of-hospital status epilepticus

Elan L. Guterman, Joseph K. Sanford, John P. Betjemann, Li Zhang, James F. Burke, Daniel H. Lowenstein, S. Andrew Josephson, Karl A. Sporer
First published September 17, 2020; DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010913>

Abstract

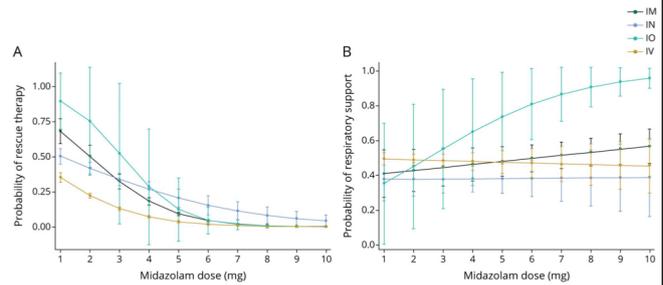
Objective To examine the use of benzodiazepines and the association between low benzodiazepine dose, breakthrough seizures, and respiratory support in patients with status epilepticus.

Methods In this cross-sectional analysis of adult patients with status epilepticus treated by an emergency medical services agency from 2013 to 2018, the primary outcome was treatment with a second benzodiazepine dose, an indicator for breakthrough seizure. The secondary outcome was receiving respiratory support. Midazolam was the only benzodiazepine administered.

Results Among 2,494 patients with status epilepticus, mean age was 54.0 years and 1,146 (46%) were female. There were 1,537 patients given midazolam at any dose, yielding an administration rate of 62%. No patients received a dose and route consistent with national guidelines. Rescue therapy with a second midazolam dose was required in 282 (18%) patients. Higher midazolam doses were associated with lower odds of rescue therapy (odds ratio [OR], 0.8; 95% confidence interval [CI], 0.7–0.9) and were not associated with increased respiratory support. If anything, higher doses of midazolam were associated with decreased need for respiratory support after adjustment (OR, 0.9; 95% CI, 0.8–1.0).

Conclusions An overwhelming majority of patients with status epilepticus did not receive evidence-based benzodiazepine treatment. Higher midazolam doses were associated with reduced use of rescue therapy and there was no evidence of respiratory harm, suggesting that benzodiazepines are withheld without clinical benefit.

Figure 2 Association between midazolam dose and rescue therapy or respiratory support



(A) Association between midazolam dose and rescue therapy. (B) Association between midazolam dose and respiratory support. Number of observations for each dose and route available from Dryad (appendix "Detailed emergency medical services midazolam administration by dose and route").²⁷ Five patients received a midazolam dose greater than 5 mg (3 intravenous, 2 intranasal, 0 intramuscular, 0 intraosseous).



Clinical Pathway – Status generalisiert tonisch-klonisch		FORTBILDUNG			
Basismassnahmen ▶ Lagerung (Schutz vor Selbstgefährdung, Freihalten der Atemwege) ▶ Entfernung von Zahnersatz (wenn möglich) ▶ Überwachung nach ABCDE-Schema, v.a.: ▶ Puls ▶ Atmung ▶ Pulsoxymetrie ▶ Blutdruck ▶ O ₂ -insufflation nach ABCDE-Schema, v.a.: ▶ Sättigung <95% ▶ Iv-Zugang mit 0,9% NaCl-Lösung, cave Kubitalkanüle (Dislokation bei Konvulsionen) ▶ Gezielte Einweisung planen mit Möglichkeit der (neurologischen) Intensiv-Überwachung ▶ Diagnostik s.u.	Stufen der antikonvulsiven Therapie Stufe 1 Initialbehandlung Dauer: ca. 10-20 min Stufe 2 Benzodiazepin-refraktärer SE, Intensivüberwachung Dauer: ca. 30-60 min Stufe 3 Refraktärer SE, Intensivtherapie mit Intubationspflicht Dauer: über 60 min, EEG-gesteuerte Intensivtherapie mit kontrollierter Beatmung Stufe 4 Superrefraktärer SE: SE persistiert trotz 24-stündiger Therapie nach Stufe 3 oder rezidiert bei Reduktion der Anästhetika-Dosen	◯ Hinweis auf Hypoglykämie ◯ Hinweis auf ethanolassozierten SGTXA ◯ Hypotonie ◯ Reduzierte Atmung / reduzierter Atemanstrieb, Zyanose ◯ Körpertemperatur > 37,5 °C (Rektum, Blase, Tympanon, Ösophagus)	Glucose 40 % 60 ml Iv. nach Thiamin (s.u.) ▶ Thiamin 100 mg Iv. ▶ Volumen/ Katecholamine Iv. ▶ Frühzeitige, evtl. präventive Intubation, stets Intubationsbereitschaft, ggf. Respiratoreinsatz ▶ Symptomatische Temperatursenkung (Ziel: Normothermie): ▶ initial 1g Paracetamol Iv. ▶ falls nötig, Oberflächenkühlung mit üblicher vegetativer Blockade	▶ Midazolam 0,2 mg/kg Iv. als Bolus, d.h. 50 kg KG → 10 mg 70 kg KG → 14 mg 100 kg KG → 20 mg Erhaltungsdosis EEG-gesteuert, ca. 0,1-0,5 mg/kg/h für 24 h oder ▶ Propofol 2 mg/kg Iv. als Bolus, d.h. 50 kg KG → 100 mg 70 kg KG → 140 mg 100 kg KG → 200 mg Erhaltungsdosis EEG-gesteuert, ca. 4-10 mg/kg/h für 24 h (cave Propofolinfusionsyndrom bei >5mg/kg/h für >48h Dosisreduktion durch Kombination mit Midazolam möglich) oder ▶ Thiopental 5 mg/kg, als Bolus, d.h. 50 kg KG → 250 mg 70 kg KG → 350 mg 100 kg KG → 500 mg Erhaltungsdosis EEG-gesteuert, cave kardiorespiratorische Depression	▶ erneute Überprüfung der Ätiologie ▶ v.a. autoimmunologische und entzündliche Ätiologie berücksichtigen ▶ Therapeutische: ▶ Therapeutische Verfahren mit geringer Evidenz können in Betracht gezogen werden ▶ Eine Thiopentalkomase kann erwogen werden ▶ Ketamin Iv. oder inhalatives Isofluran kann erwogen werden ▶ Der Einsatz der ketogenen Diät sollte erwogen werden ▶ In ausgewählten Einzelfällen kann eine elektrokonvulsive Therapie oder ein epilepsiechirurgischer Eingriff erwogen werden. ▶ Bei Nachweis von oder Verdacht auf eine Autoimmunlogie sollte eine immunsuppressive Therapie erwogen werden. ▶ Infektionen, vor allem der Atemwegs, sollen frühzeitig erkannt und behandelt werden ▶ Bei Fortführung oder Eskalation der intensivmedizinischen Therapie sollte der Patientenwille erlernt und das Vorliegen einer Patientenverfügung geprüft werden.
		i. Wahl: ▶ Lorazepam 0,1 mg/kg Iv. (max. 4mg/Bolusgabe, 2 mg/min, ggf. nach 5 Minuten tx wiederholen) Falls LPZ nicht verfügbar: ▶ Diazepam 0,15-0,2 mg/kg Iv. (max. 10mg/Bolusgabe, nach 5 Minuten ggf. tx wiederholen, max. ca. 30 mg) oder ▶ Conazepam 0,015 mg/kg Iv. (max. 1 mg/Bolusgabe, ggf. nach 5 Minuten tx wiederholen, max. ca. 2mg) oder ▶ Midazolam 0,2mg/kg Iv. (max. 10mg/Bolusgabe (<40kg 5mg), ggf. tx wiederholen)	i. Wahl: ▶ Levetiracetam 60mg/kg, max. 4500mg über 20min 50 kg KG → 3000 mg 70 kg KG → 4200 mg 100 kg KG → 4500 mg oder ▶ Valproat 40 mg/kg, max. 3000mg und max. 10mg/kg/min (cave Mitochondriopathie) oder ▶ Fosphenytoin 30mg/kg Iv. (cave höhergradiger AV-Block) (max. 150 mg/min, PHT-Ziel-Serumspiegel 20-35mg/l. (Derzeit in A, Ch oder D nicht verfügbar) oder 2. Wahl: ▶ Phenytoin 20 mg/kg Iv. (separater Zugang, cave höhergradiger AV-Block) (max. 50 mg/min, Ziel-Serumspiegel 20-25mg/l) oder ▶ Phenobarbital 15-20 mg/kg Iv., max. 100 mg/min (cave kardiorespiratorische Depression) oder ▶ Lacosamid 5mg/kg über 15-30 min. (cave AV-Block oder schwerer Herzrhythmus oder bereits Na-Kanalblockergabe erfolgt)	▶ Midazolam 10mg (<40kg-13kg 5mg) intramuskulär (Applikator) oder ▶ Diazepam 10-20 mg rektal (ggf. tx wiederholen, max. ca. 30mg) oder ▶ Midazolam 10mg (<40kg-13kg 5mg) intranasal oder buccal (ggf. tx wiederholen, max. ca. 20mg)	▶ Thiopental 5 mg/kg, als Bolus, d.h. 50 kg KG → 250 mg 70 kg KG → 350 mg 100 kg KG → 500 mg Erhaltungsdosis EEG-gesteuert, cave kardiorespiratorische Depression

Rosenow et al., LL © DGN 2020

Stufen der antikonvulsiven Therapie		Stufe 1 Initialbehandlung Dauer: ca. 10-20 min	Stufe 2 Benzodiazepin-refraktärer SE, Intensivüberwachung Dauer: ca. 30-60 min	Stufe 3 Refraktärer SE, Intensivtherapie mit Intubationspflicht Dauer: über 60 min, EEG-gesteuerte Intensivtherapie mit kontrollierter Beatmung	Stufe 4 Superrefraktärer SE: SE persistiert trotz 24-stündiger Therapie nach Stufe 3 oder rezidiert bei Reduktion der Anästhetika-Dosen
▶ Antikonvulsive Therapie	i.v.-Zugang verfügbar	1. Wahl: ▶ Lorazepam 0,1 mg/kg i.v. (max. 4mg/Bolusgabe, 2 mg/min, ggf. nach 5 Minuten 1x wiederholen) Falls LZP nicht verfügbar: ▶ Diazepam 0,15-0,2 mg/kg i.v. (max. 10mg/Bolusgabe, nach 5 Minuten ggf. 1x wiederholen, max. ca. 30 mg) oder ▶ Clonazepam 0,015 mg/kg i.v. (max. 1 mg/Bolusgabe, ggf. nach 5 Minuten 1x wiederholen, max. ca. 2mg) oder ▶ Midazolam 0,2mg/kg i.v. (max. 10mg/Bolusgabe (<40kg 5mg), ggf. 1x wiederholen)	1. Wahl: ▶ Levetiracetam 60mg/kg, max. 4500mg über >10min 50 kg KG → 3000 mg 70 kg KG → 4200 mg 100 kg KG → 4500 mg oder ▶ Valproat 40 mg/kg, max. 3000mg und max. 10mg/kg/min (cave Mitochondropathie) oder ▶ Fosphenytoin 20mg/kg i.v. (cave höhergradiger AV-Block) (max. 150 mg/min, PHT-Ziel-Serumspiegel 20-25mg/l. (Derzeit in A, Ch oder D nicht verfügbar) oder 2. Wahl: ▶ Phenytoin 20 mg/kg i.v. (separater Zugang, cave höhergradiger AV-Block) (max. 50 mg/min, Ziel-Serumspiegel 20-25mg/l) oder ▶ Phenobarbital 15-20 mg/kg i.v., max. 100 mg/min (cave kardiorespiratorische Depression) oder ▶ Lacosamid 5mg/kg über 15-30 min. (cave AV-Block oder schwer herzkrank oder bereits Natriumkanalblockergabe erfolgt)	▶ Midazolam 0.2 mg/kg i.v. als Bolus, d.h. 50 kg KG → 10 mg 70 kg KG → 14 mg 100 kg KG → 20 mg Erhaltungsdosis EEG-gesteuert, ca. 0,1-0,5 mg/kg/h für 24 h oder ▶ Propofol 2 mg/kg i.v. als Bolus, d.h. 50 kg KG → 100 mg 70 kg KG → 140 mg 100 kg KG → 200 mg Erhaltungsdosis EEG-gesteuert, ca. 4-10 mg/kg/h für 24 h (cave Propofolinfusionssyndrom bei >5mg/kg/h für >48h Dosisreduktion durch Kombination mit Midazolam möglich) oder ▶ Thiopental 5 mg/kg, als Bolus, d.h. 50 kg KG → 250 mg 70 kg KG → 350 mg 100 kg KG → 500 mg Erhaltungsdosis EEG-gesteuert, cave kardio-respiratorische Depression	Diagnostisch: ▶ erneute Überprüfung der Ätiologie ▶ v.a. autoimmunologische und entzündliche Ätiologie berücksichtigen Therapeutisch: ▶ Therapeutische Verfahren mit geringer Evidenz können in Betracht gezogen werden ▶ Eine Thiopentalnarkose kann erwogen werden ▶ Ketamin i.v. oder inhalatives Isofluran kann erwogen werden ▶ Der Einsatz der ketogenen Diät sollte erwogen werden ▶ In ausgewählten Einzelfällen kann eine elektrokonvulsive Therapie oder ein epilepsiechirurgischer Eingriff erwogen werden. ▶ Bei Nachweis von oder Verdacht auf eine Autoimmunätiologie sollte eine immunsuppressive Therapie erwogen werden. ▶ Infektionen, vor allem der Atemwege, sollen frühzeitig erkannt und behandelt werden ▶ Bei Fortführung oder Eskalation der intensivmedizinischen Therapie sollte der Patientenwille eruiert und das Vorliegen einer Patientenverfügung geprüft werden.
	i.v.-Zugang nicht verfügbar	▶ Midazolam 10mg (<40kg-13kg 5mg) intramuskulär (Applikator) oder ▶ Diazepam 10-20 mg rektal (ggf. 1x wiederholen, max. ca. 30mg) oder ▶ Midazolam 10mg (<40kg-13kg 5mg) intranasal oder buccal (ggf. 1x wiederholen, max. ca. 20mg)			

Rosenow et al., LL © DGN 2020



Diagnostik

- Epilepsie bekannt
 - ▶ Serumspiegel-Bestimmung der Antikonvulsiva möglichst vor Medikamentengabe
 - ▶ EEG
 - ▶ Ggf. Notfall-CT oder wenn verfügbar cMRT
- Epilepsie nicht bekannt oder SE therapierefraktär
 - ▶ Labor (sofort): BSG, BB, Diff.-BB, CRP, BZ, Elektrolyte, Leberenzyme, Nierenretentionswerte, CK, Myoglobin, Osmolalität
 - ▶ Labor (Routine): Schilddrüsenhormone, Kreatinin, Lipase
 - ▶ Labor (fakultativ): Vitamin B1, B6, B12, Folsäure, NH₃, Harnstoff, Blutgase, Toxikologie-Screening, Ethanol, Autoantikörper- und genetische Diagnostik
 - ▶ Notfall-CT oder cMRT (spätestens, wenn Ätiologie im Verlauf weiter unklar)
 - ▶ EEG

Rosenow et al., LL © DGN 2020

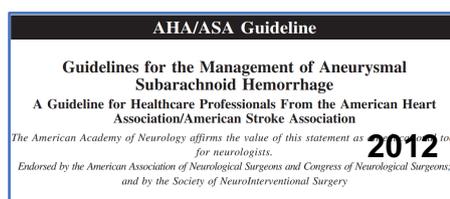
Inhalt

Neurologische Notfallmedizin

- Status epilepticus – Prähospitalphase, LL-Therapie

Neurologische Intensivmedizin

- **Subarachnoidalblutungen – Delayed cerebral ischemia**
- Zerebrale Sinus- oder Venenthrombosen / Diagnostik & Therapie
- Bakterielle Meningitis
- Myasthene Krise



- **Nimodipin:** einzige konstante Empfehlung (Klasse I, Evidenzgrad A)
- **Triple H:** Prophylaxe 1994 → Empfehlung 2005-2009 → nicht empfohlen wg. negativer Auswirkung der Hypervolämie → nun Euvolämie (moderate Evidenz, starke Empfehlung)
- **Induzierte Hypertonie:** anhaltende Empfehlung bei Vasospasmen und/oder DCI-Klinik, nicht prophylaktisch
- **Antikonvulsiva:** Standard-Prophylaxe 1994 → nur bei Anfällen 2011
- **Coiling:** experimentell 1994 → etablierte/bevorzugte Methode (Klasse I, Evidenzgrad B)
- **Zeitpunkt Aneurysmaversorgung:** unklar 1994 → so früh wie möglich 2009 (Klasse I, level B)

Gritti et al., Neurosurg Anesthesiol 2018

Diagnostik

Onur et al., NRP 2019
Fontera J et al., Neurosurgery 2006

Leitsymptom:
akuter (Donnerschlag-) Kopfschmerz ca. 75% der Fälle
ca. 85% aller nicht traumatischen SAB sind aneurysmatisch

Sensitivität CT (neueste Generation):
100% <6h, 87% >6h und zeitabhängig weiter fallend

Sensitivität Liquor: bei negativem cCT, Xanthochromie
ab 4-12h nach onset

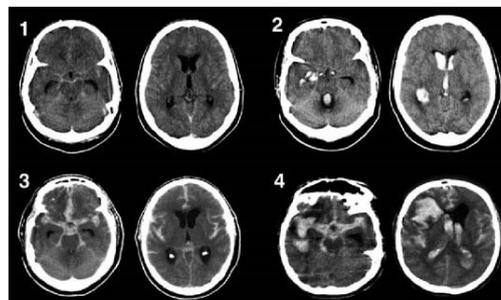


Table 2 Grading based on CT-scan as defined by the (modified) Fisher scale and associated risk for delayed cerebral ischaemia (DCI)

Grade	modified Fisher scale	DCI risk
0	absent SAH or intraventricular haemorrhage	minimal (0%)
1	focal or diffuse, thin (< 1 mm) SAH, no intraventricular haemorrhage	low (24%)
2	focal or diffuse, thin (< 1 mm) SAH, present intraventricular haemorrhage	moderate (33%)
3	focal or diffuse, thick (> 1 mm) SAH, no intraventricular haemorrhage	moderate (33%)
4	focal or diffuse, thick (> 1 mm) SAH, present intraventricular haemorrhage	high (40%)



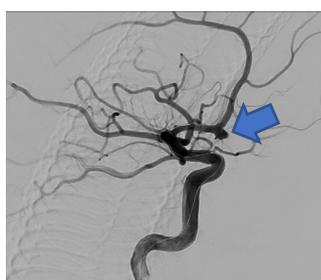
Diagnostik

Donmez H, et al., Eur. J Radiol. 2011
McKinney AM, et al., AJNR, Am J Neuroradiol. 2008
Connelly et al., Stroke, 2012
Diringer et al., Neurocrit Care, 2011
Steiner et al., Cerebrovasc Dis 2013



Sensitivität CT-Angio

>5mm: 95-100%
<5mm: 64-83%



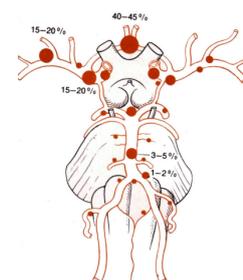
Sensitivität DSA
(Gold-Standard)

SAB-DSA negativ in
20-25%
Re-DSA in 1-2% positiv



Sensitivität MR-Angio

>5mm: 85-100%
<5mm: 56%



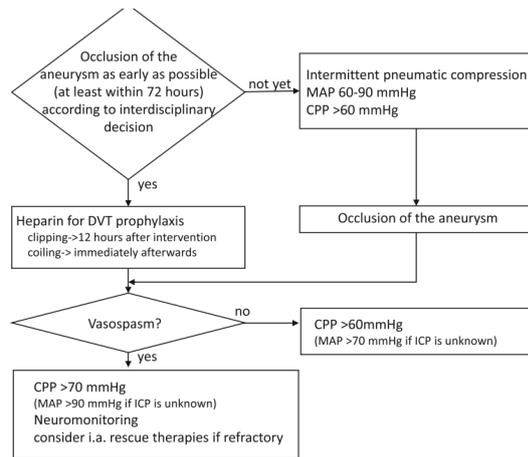
Re-Blutung

Steiner et al., Cerebrovasc Dis 2013
 Onur et al., NRP 2019
 Connelly et al., Stroke, 2012

Für unversorgte Aneurysmen höchstes Risiko in den ersten 72h

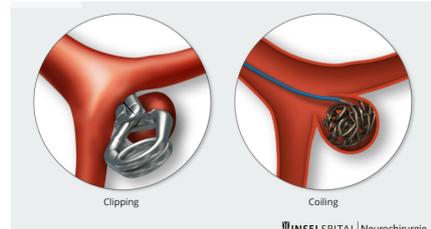
- Tag 1: 4-14%, nachfolgend 1-2%/d
- Risiko abhängig von Aneurysmagröße, RR, Symptomen (nur Kopfschmerz, Koma)

- Gerinnungsstörung beheben
- Blutdruck systolisch <140mmHg / <160mmHg / <180mmHg → LL uneinheitlich
- RR, MAD, CPP abh. von Aneurysmaversorgung, ICP und Vasospasmen/DCI



Aneurysmaversorgung

innerhalb 24h (max. 72h)



Die Zeichnung zeigt links Clipping und rechts Coiling eines einfachen, mit beiden Methoden gleich gut behandelbaren Aneurysmas.
 Bild: Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital Bern © CC BY-NC 4.0

- Coiling**
- + Basilarisspitzenaneurysma/hintere Zirkulation
 - + schmaler Aneurysmahals
 - + hoher WFNS - score
 - + Alter >70a

- Clipping**
- + MCA, A. pericallosa
 - + weiter Aneurysmahals, Arterienäste aus Aneurysma
 - + große Blutung

Coiling bevorzugt, wenn beide Techniken uneingeschränkt möglich
 → 7% besseres outcome nach 1-10a

Molyneux et al., Lancet 2002/2005 und Lancet Neurol. 2009, 2015
 Connelly et al., Stroke, 2012
 Diringer et al., Neurocrit Care, 2011
 Steiner et al., Cerebrovasc Dis 2013

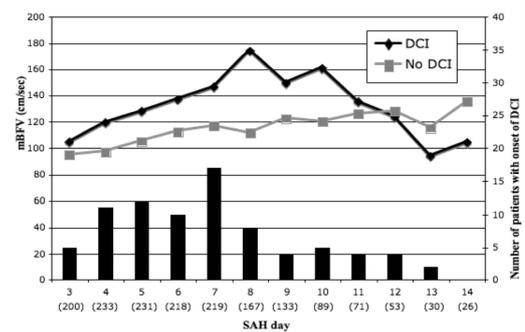
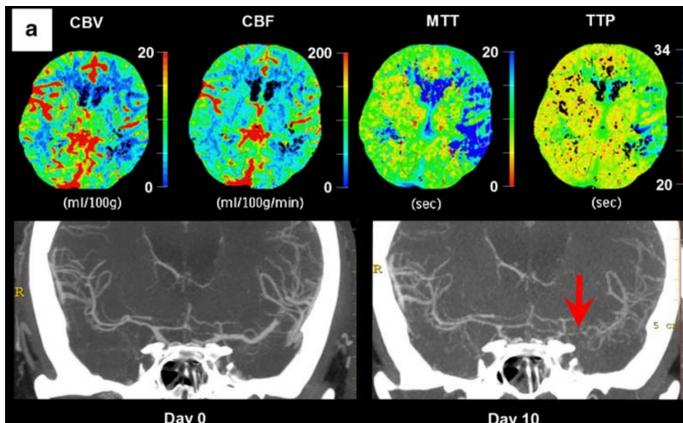
DCI – Delayed Cerebral Ischemia

- DCI 19-46%
- angiographisch gesicherter Vasospasmus (ohne Symptome) 50-70%
- symptomatischer Vasospasmus 20-40%
- **Maximum Tag 7-10**
- Prävention: Nimodipin 6x60mg p.o. Tag 0-21
- Euvolämie
- keine Hämodilution



DCI / Vasospasmen - Screening

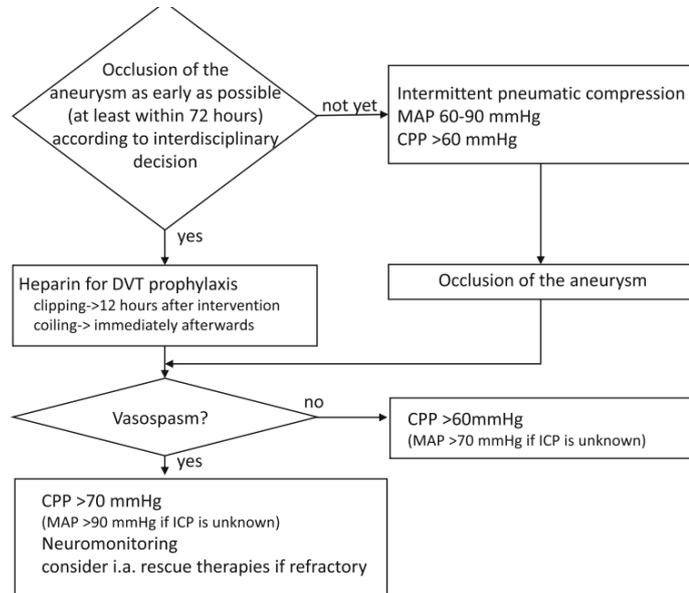
- klinisch – engmaschig
- TCD: meanCBFv > 200cm/s, Lindegaard-ratio>3
- CT-Angio/Perfusion
- DSA



Francoeur and Mayer Critical Care (2016)
 Dankbaar et al., Neurology (2009)
 Mir et al., AJNR Am J Neuroradiol 2014
 Malinova et al., J Neurosurg 2016

DCI - Therapie

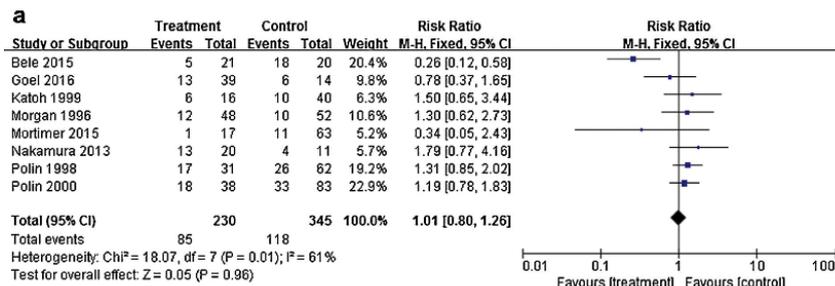
ICP / CPP / MAP – gesteuert



Onur et al., NRP 2019



DCI – Endovaskuläre Therapie



Endovaskuläre Therapie (Ballon, Medikamente: Nimodipin, Papaverin uvm.)

- Beseitigt angiographisch Vasospasmen erfolgreich
- Komplikationsraten divergent, aber gering und nicht letal
- kein Effekt auf outcome 3-6 Monate!
- genaue Methoden, Dosierungen, Protokolle in den Studien nicht angegeben

Zhong Yao et al., Journal of Neurology and Neurosurgery 2017

Anfälle und andere Komplikationen

Anfälle	Kardiopulmonal	Endokrin
<ul style="list-style-type: none"> ca. 10% erleiden epileptische Anfälle u./o. Status epilepticus – v.a. non konvulsiv serielles oder kontinuierliches EEG empfohlen SAFARI-score zur Prädiktion von konvulsiven Anfällen aber keine prophylaktische Gabe von Antiepileptika! 	<ul style="list-style-type: none"> Lungenödem - neurogen - kardiogen    <ul style="list-style-type: none"> Takotsubo Kardiomyopathie ST-Veränderungen / Trop-T +/- Myokardinfarkt Herzrhythmusstörungen Herzinsuffizienz Kardiogener Schock 	<ul style="list-style-type: none"> SIADH <ul style="list-style-type: none"> bis 15% d. Fälle Urinosm. deutlich erhöht eu-hypervoläm Volumenrestriktion, ggf. Diuretika, ggf. NaCl Cerebrales Salzverlustsyndrom <ul style="list-style-type: none"> Seltener Urinosm. leicht erhöht hypovoläm Volumengabe, Hydrokortison, ggf. NaCl Cave: Ausschluss NNR-Insuffizienz und Hypothyreose

<https://emcrit.org/ibcc/takotsubo/>



Stroke

Volume 51, Issue 8, August 2020, Pages 2287-2296
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029279>



CLINICAL TRIALS

Impact of Goal-Directed Therapy on Delayed Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

Randomized Controlled Trial

Aida Anetsberger, MD, Jens Gempt, MD, Manfred Blobner, MD, Florian Ringel, MD, Ralf Bogdanski, MD, Markus Heim, MD, Gerhard Schneider, MD, Bernhard Meyer, MD, Sebastian Schmid, MD, Yu-Mi Ryang, MD, Maria Wostrack, MD, Jürgen Schneider, MD, Jan Martin, MD, Maximilian Ehrhardt, and Bettina Jungwirth, MD

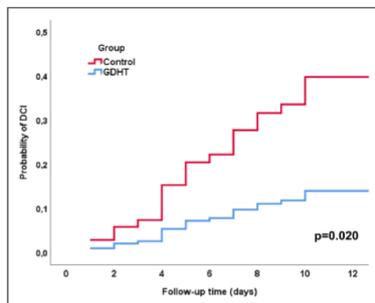
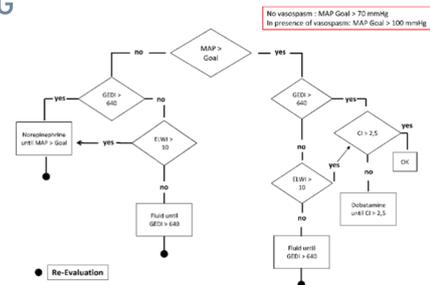


Figure 3. Cox proportional hazards model for goal-directed hemodynamic therapy (GDHT) vs control group. After adjustment for relevant risk factors in a forward (likelihood ratio) stepwise manner, GDHT was found to be superior compared with standard care (hazard ratio, 2.8 [95% CI, 1.18–6.86]; $P=0.02$).



Supplement Figure 1: Algorithm for goal-directed hemodynamic therapy group

MAP=mean arterial pressure, GEDI=global end-diastolic index, CI=cardiac index, ELWI=extravascular lung water index

Randomisierte Studie mit 108 Pat.
 Goal-directed-therapy-Algorithmus mittels hämodynamischem Monitoring per Thermodilution (PiCCO2) vs. Standardtherapie
 Ziel: Euvolämie, MAP und Cardiac-index angepasst an Vasospasmen
 → Weniger DCI
 → Besseres outcome nach 3 Monaten

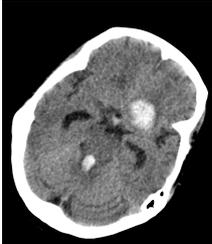
Table 3. Analysis of Primary and Secondary Outcomes

Outcome Events, n (%)	GDHT (n=54)	Control (n=54)	OR (95% CI)	P Value
Primary outcome				
DCI	7 (13)	17 (32)	0.324 (0.11–0.86)	0.021

Hydrozephalus

15-87%

okklusiv



malresorptiv



Shunt-Bedarf in 9% - 48% d. Fälle

EVD – Anlage

- Erweiterung der Ventrikel und
- Hunt Hess Scale ≥ 2 oder GCS $< 12-8$
- Neurologische Verschlechterung

überlappend ggf. kontinuierliche lumbale Drainage, wenn 3./4. Ventrikel frei

- Hinweise für weniger DCI und besseren outcome unter lumbaler Drainage
- Studien ausstehend

Tamini et al., Stroke, 2012
Connelly et al., Stroke, 2012



Inhalt

Neurologische Notfallmedizin

- Status epilepticus – Prähospitalphase, LL-Therapie

Neurologische Intensivmedizin

- Subarachnoidalblutungen – Delayed cerebral ischemia
- **Zerebrale Sinus- oder Venenthrombosen / Diagnostik & Therapie**
- Bakterielle Meningitis
- Myasthene Krise

Diagnostik

- CT vs DSA
- MRT vs DSA
- CT vs MRT

- Keine Überlegenheit einer Methode gegenüber einer anderen (Evidenzgrad gering):

LL:

- bei klinischem Verdacht auf CSVT muss unverzüglich eine bildgebende Diagnostik erfolgen
- DSA nur noch selten indiziert (Nachweis kortikaler Thrombosen)

	Vorteile:	Nachteile
CT ->	Breite Verfügbarkeit leicht durchführbar	Strahlenbelastung
MRT ->	Keine Strahlenbelastung Nachweis des Thrombus Brückenvenenthrombose (sulkale SAB) Stauungsinfarkte	Kontraindikationen instabiler Patient (ITS)



Diagnostik

- **D-Dimere**
- Metaanalyse, 14 Studien,
- 1134 Patienten
- Sensitivität 94%
- Spezifität 90%
- False-negatives bei:
 - isoliertem Kopfschmerz
 - prolongierter Klinik (> 1Wo.)
 - geringer Sinus-Beteiligung

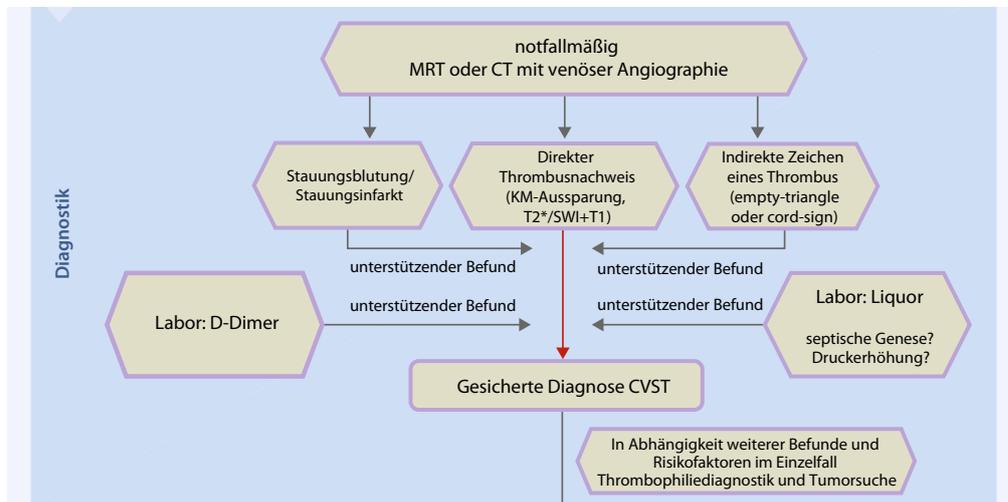
Table 1 Description of the studies included in the meta-analysis

Author	Study type	Total number of included patients	Included patients	Reference test	D-dimers: method cut-off
Fankiv <i>et al.</i> [22]	Retrospective	239	Patients with suspected CVT	MRV	Turbidimetric method ≥ 0.19 µg mL ⁻¹ *
Hilhamen <i>et al.</i> [23]	Retrospective	73	Patients with established CVT	CT venography	NS
Gouda and Sahay [25]	Prospective	104	Patients with suspected CVT	MRV and MRV	Immunoturbidimetric method (Sin Lutest, Diagnostica Stago, Parsippany, NJ, USA) ≥ 500 ng mL ⁻¹
Napson <i>et al.</i> [26]	Prospective	17	Patients with established CVT	CT and angioCT	NS
Mieze <i>et al.</i> [29]	Prospective	26	Patients with established CVT	MRV and MRV	LateX Agglutination Slide test (D&D Kit, Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France)
Ghaffarpour <i>et al.</i> [30]	Prospective	104	Patients with suspected CVT	MRV and MRV	Conventional ELISA (Aserachrom Dd; Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France) ≥ 500 ng mL ⁻¹
Pfefferkorn <i>et al.</i> [31]	Retrospective	8	Patients with established CVT	MRV	NS
Crausand <i>et al.</i> [15]	Retrospective	73	Patients with established CVT	MRV and MRV CT venography Angiography	Immunoturbidimetric method (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France) ≥ 500 ng mL ⁻¹
Cuchta <i>et al.</i> [13]	Prospective	31	Patients with suspected CVT	MRV Angiography	ELISA (VIDAS) and quantitative latex particle immunoassay (MDA; BioMérieux, Durham, NC, USA) ≥ 500 ng mL ⁻¹ (VIDAS) and ≥ 0.3 µg mL ⁻¹ fibrinogen equivalent units (MDA)
Kosinski <i>et al.</i> [14]	Prospective	343	Patients with suspected CVT	MRV Spinal CT venography Intra-arterial digital subtraction angiography	Quantitative latex assay (Tina-Quant D-Dimer; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ≥ 500 µg L ⁻¹
Lalve <i>et al.</i> [16]	Prospective	54	Patients with suspected CVT	MRV and MRV CT venography	ELISA (VIDAS; BioMérieux, Durham, NC, USA) ≥ 500 ng mL ⁻¹
Tardy <i>et al.</i> [18]	Prospective	52	Patients with suspected CVT	MRV Angiography	ELISA Conventional test (Aserachrom Dd; Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France); Rapid test (< 30 min; VIDAS; BioMérieux, Marny-la-Meuse, France) ≥ 500 ng mL ⁻¹
Talbot <i>et al.</i> [17]	Retrospective	5	Patients with established CVT	MRV and MRV	Quantitative latex particle immunoassay (MDA; Organon Teknica Corporation, Durham, USA) ≥ 500 ng mL ⁻¹
Wildberger <i>et al.</i> [40]		6	Patients with established CVT	MRV	Immunoassay ≥ 0.2 mg L ⁻¹

CT, tomography; CVT, cerebral vein thrombosis; MRV, magnetic resonance imaging; MRV, magnetic resonance venography; NS, not specified.
*A cut-off of 0.19 µg mL⁻¹ was used initially.

LL: Bildgebung nicht von den D-Dimere abhängig machen

Algorithmus



Onur & Fink, DGNeurologie 2019



Therapie

LL: vorzugsweise NMH statt UFH

- **Akut** - Niedermolekulares vs. unfractioniertes Heparin?
- Randomisierte Studie (Misra et al., 2012), 66 Patienten
 - UFH: Mortalität 19%, 3 schwere Blutungen
 - NMH: Mortalität 0%, keine schweren Blutungen
 - Mängel: nicht verblindet, UFH-Pat. bei Einschluss schwerer betroffen
- Observationsstudie (Coutinho et al., 2010)
 - geringere Blutungskomplikationen unter NMH
- Metaanalyse (Qureshi et al., 2017), 179 Pat. mit NMH, 352 Pat. mit UFH
 - kein Unterschied bezüglich Mortalität und funktionellem Outcome
- keine Daten zu septischer CVST

Therapie

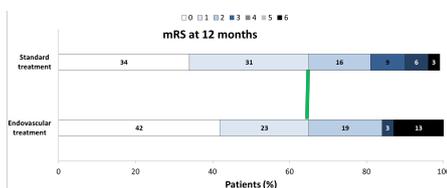
- **Akut** – Thrombolyse (invasiv, langsame Fibrinolyse über arterielle Seite mittels Mikrokatheter)?
- Review von Fallserien (Dentali et al., 2010)
 - 10% Blutungskomplikationen
 - 9% Mortalität
 - 95% Rekanalisation (partiell oder komplett)
- Interimsfazit: bessere Rekanalisationsraten, mehr schwere Blutungskomplikationen



Therapie

Akut – EVT (Thrombektomie, lokale Lyse) plus Standard-Care versus Standard-Care only (TO-ACT-Trial, Coutinho et al. JAMA Neurol 2020)

	Endovascular treatment (n=31)	Standard treatment (n=32)	Odds ratio (95% CI)
mRS 0-1	22 (65%)	22 (66%)	0.95 (0.34-2.68)



Pat. mit hohem Risiko für schlechtes Outcome
Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit gutem Outcome nach 12 Monaten (mRS 0-1)

Die Studie wurde nach der ersten Zwischenanalyse aus Gründen der Sinnlosigkeit abgebrochen.

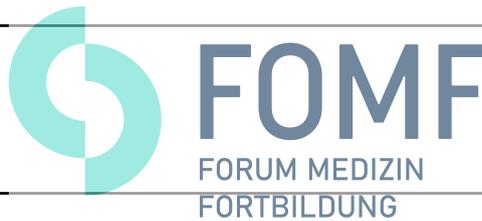
Authors' conclusion:

„...showed that EVT with standard medical care did not appear to improve functional outcome of patients with CVT.“

„Given the small sample size, the possibility exists that future studies will demonstrate better recovery rates after EVT for this patient population.“

Therapie

- **Akut** – Dekompression
- Keine RCTs, zahlreiche Fallserien (teilweise kontrolliert)
- Verringerung der Mortalität ohne Zunahme von Schwerstbehinderung



Therapie

im Verlauf - Marcumar vs. DOAK

- DGN und ESO: Datenlage nicht ausreichend
- RCT (Ferro et al., JAMA Neurology 2019):
 - 120 Patienten
 - 24 Wochen Marcumar vs. Dabigatran
- kombinierter Endpunkt: Thrombose oder Blutung
- keine neue CSVT in beiden Gruppen
- 1 gastrointestinale Blutung unter Dabigatran
- 2 intrakranielle Blutungen unter Marcumar

Sekundäre Analyse: vergleichbare Rekanalisationsergebnisse (Int J Stroke 2021)

JAMA Neurology | Original Investigation
Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis
 A Randomized Clinical Trial

José M. Ferro, MD, PhD; Jonathan M. Coutinho, MD, PhD; Francesco Dentall, MD; Adam Kobayashi, MD, PhD; Andrey Alashev, MD, PhD; Patricia Carhilo, MD, PhD; Denis Karpov, MD, PhD; Simon Nagel, MD; Laura Posthuma, MD; José Mário Roriz, MD; Jorge Carlo, MD; Mandy Frässdorf, PhD; Holger Hulsmann, MSc; Paul Reilly, PhD; Hans-Christoph Diener, MD, PhD; for the RE-SPECT CVT Study Group

IMPORTANCE Patients with cerebral venous thrombosis (CVT) are at risk of recurrent venous thrombotic events (VTEs). Non-vitamin K oral anticoagulants have not been evaluated in randomized controlled trials in CVT.

OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of dabigatran etexilate with those of dose-adjusted warfarin in preventing recurrent VTEs in patients who have experienced a CVT.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS RE-SPECT CVT is an exploratory, prospective, randomized (1:1, parallel) group, open-label, multicenter clinical trial with blinded end-point adjudication (PROBE design). It was performed from December 21, 2016, to June 22, 2018, with a follow-up of 25 weeks, at 51 tertiary sites in 9 countries (France, Germany, India, Italy, the Netherlands, Poland, Portugal, Russia, and Spain). Adult consecutive patients with acute CVT, who were stable after 5 to 15 days of treatment with parenteral heparin, were screened for eligibility. Patients with CVT associated with central nervous system infection or major trauma were excluded, but those with intracranial hemorrhage from index CVT were allowed to participate. After exclusions, 120 patients were randomized. Data were analyzed following the intention-to-treat approach.

INTERVENTIONS Dabigatran, 150 mg twice daily, or dose-adjusted warfarin for a treatment period of 24 weeks.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Primary outcome was a composite of patients with a new VTE (recurrent CVT, deep vein thrombosis of any limb, pulmonary embolism, and splanchic vein thrombosis) or major bleeding during the study period. Secondary outcomes were cerebral venous recanalization and clinically relevant non-major bleeding events.

RESULTS In total, 120 patients with CVT were randomized to the 2 treatment groups (60 to dabigatran and 60 to dose-adjusted warfarin). Of the randomized patients, the mean (SD) age was 45.2 (13.8) years, and 66 (55.0%) were women. The mean (SD) duration of exposure was 22.3 (6.16) weeks for the dabigatran group and 23.0 (5.20) weeks for the warfarin group. No recurrent VTEs were observed. One (1.7%; 95% CI, 0.0-8.9) major bleeding event (intestinal) was recorded in the dabigatran group, and 2 (3.3%; 95% CI, 0.4-11.5) (intracranial) in the warfarin group. One additional patient (1.7; 95% CI, 0.0-8.9) in the warfarin group experienced a clinically relevant non-major bleeding event. Recanalization occurred in 33 patients in the dabigatran group (60.0%; 95% CI, 45.9-73.0) and in 35 patients in the warfarin group (67.3%; 95% CI, 52.9-79.7).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE This trial found that patients who had CVT anticoagulated with either dabigatran or warfarin had low risk of recurrent VTEs, and the risk of bleeding was similar with both medications, suggesting that both dabigatran and warfarin may be safe and effective for preventing recurrent VTEs in patients with CVT.

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov identifier: NCT02913326

Supplemental content

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of the article.
Group Information: The members of the RE-SPECT CVT Study Group are listed at the end of the article.

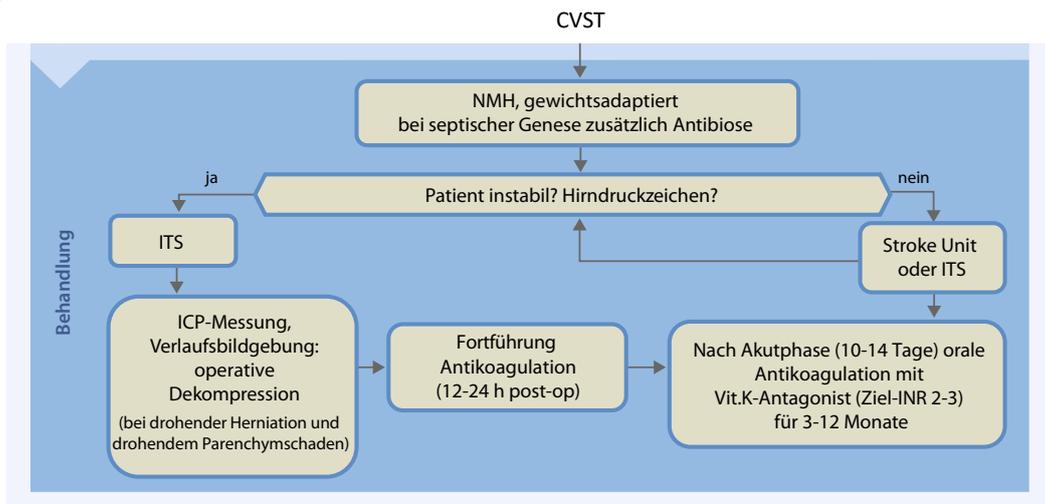
Therapie

LL: Eine OAK kann für 3 bis 12 Monate zur Prävention einer Rezidiv-CVST oder extrazerebralen Thrombose gegeben werden

- **im Verlauf - Wie lange?**
- Keine RCTs
- Retrospektive Studie mit 706 Pat. und medianem follow-up für 40 Mon. (Dentali et al., 2012)
 - Rezidiv bei 4.4%, Thrombembolien 6.5% nach Absetzen
- Observationsstudie mit 624 Pat. (Miranda et al., 2010)
 - Rezidiv bei 2.2%, Thrombembolien 4.3% (über die Hälfte waren antikoaguliert)
 - 63% im ersten Jahr, Anstieg des Risikos kumulativ unabhängig von Dauer der OAK
- EXCOA-CVT (Ferro et al.), über 1000 Pat., Rekrutierung abgeschlossen
 - 3-6 Monate vs. 12 Monate – Ergebnisse ausstehend (Stand 1.11.2021)



Algorithmus



Onur & Fink, DGNeurologie 2019

Inhalt

Neurologische Notfallmedizin

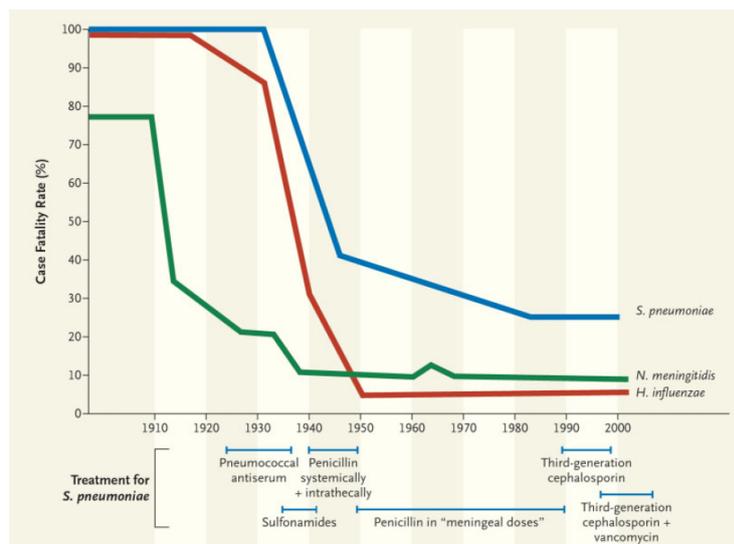
- Status epilepticus – Prähospitalphase, LL-Therapie

Neurologische Intensivmedizin

- Subarachnoidalblutungen – Delayed cerebral ischemia
- Zerebrale Sinus- oder Venenthrombosen / Diagnostik & Therapie
- Bakterielle Meningitis
- Myasthene Krise



Letalität-Senkung durch Behandlungsfortschritte



Swartz et al. N Engl J Med 2004

Erreger

- Pneumokokken (*Streptokokkus pneumoniae*), Letalität 15-20%
- Meningokokken (*Neisseria meningitidis*), Letalität 3-30%
- Listerien (*Listeria monocytogenes*), Letalität 20-30%
- Hämophilus influenzae, Letalität ca. 5%
- und Staphylokokken, gramnegative Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, seltener Kryptokokken (*Cryptokokkus neoformans*) und *M. tuberculosis*



Klinisches Bild & Risikogruppen



Risikogruppen mit ggf. atypischer klinischer Symptomatik:

- Z.n. Splenektomie, andere Immunsupprimierte
- Alkohol-oder Drogenabusus
- Maligne Erkrankungen
- Diabetes mellitus, chronische Nieren- oder Leberinsuffizienz

Diagnosestellung I

Serum:

Infektparameter, insb. Procalcitonin (Spezifität >90%, Sensitivität 80%)

Typische Parameter im Liquor bei Verdacht auf Meningitis.

Parameter im Liquor	Bakteriell	Viral	Tuberkulös
Zellzahl/ μ l	>1000	<1000	<1000
Zytologie	Granulozytär	Lymphozytär	Gemischtzellig
Liquor-Serum-Glucose-Index	Erniedrigt	Normal	Erniedrigt
Laktat (mmol/l)	>3,5	<3,5	>3,5
Gesamteiweiß (mg/dl)	>100	<100	>100
Blut-Liquor-Schranke	Schwer gestört	Normal bis leicht gestört	Schwer gestört
Intrathekale Ig-Synthese	Im Verlauf IgA, IgG	Im Verlauf IgG	Im Verlauf IgA

LL DGN 2016

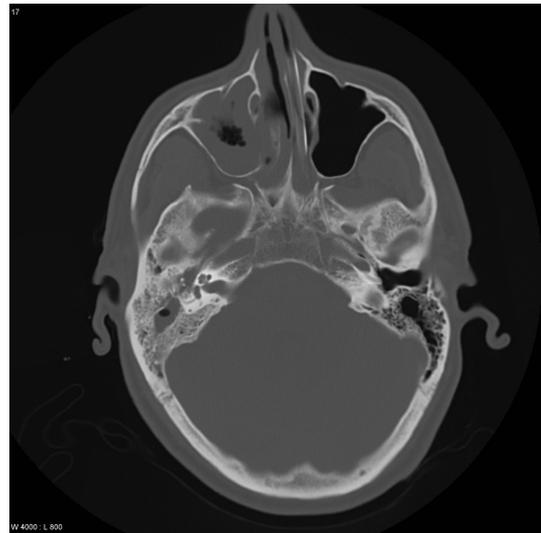


Zerebrale Bildgebung

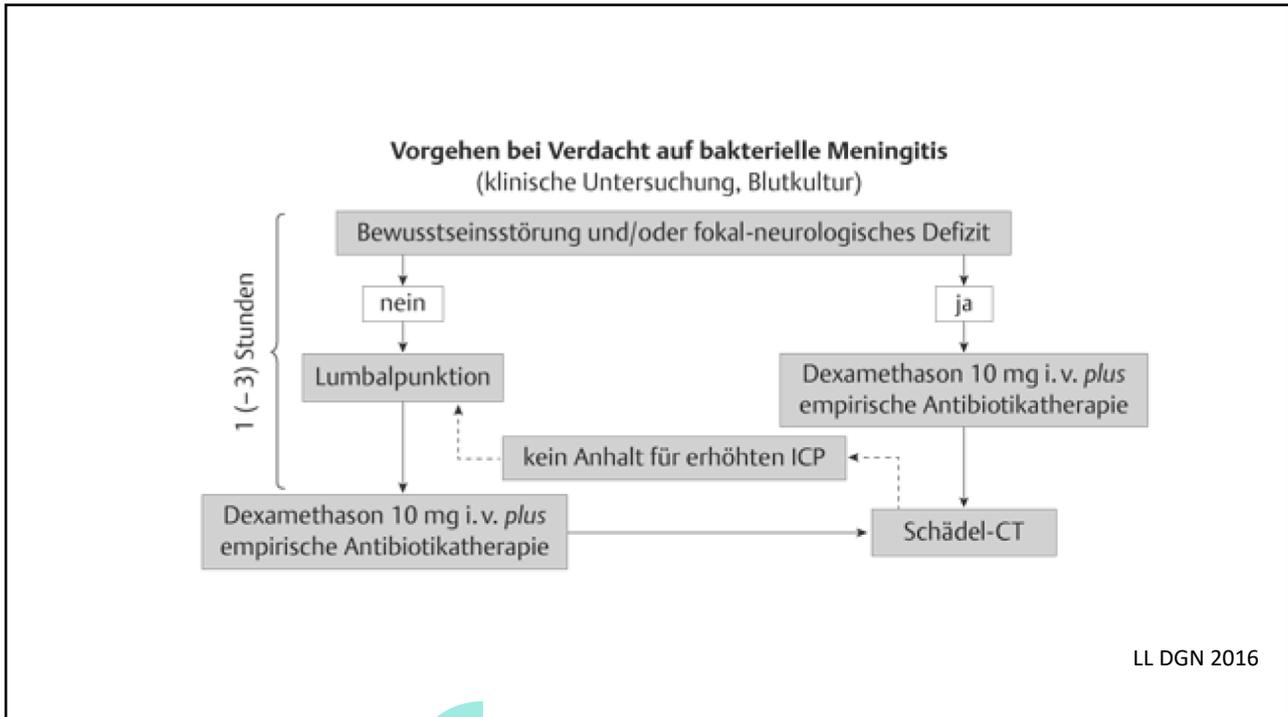
Bei erwachsenen Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis soll innerhalb von 24 h nach Aufnahme eine cerebrale Schnittbildgebung durchgeführt werden.

Die wesentlichen Ziele der Bildgebung sind die Suche nach

- möglichen intrakraniellen Komplikationen der Meningoenzephalitis (wie z.B. Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks)
- Hinweisen auf einen entzündlichen Fokus / eine Eintrittspforte



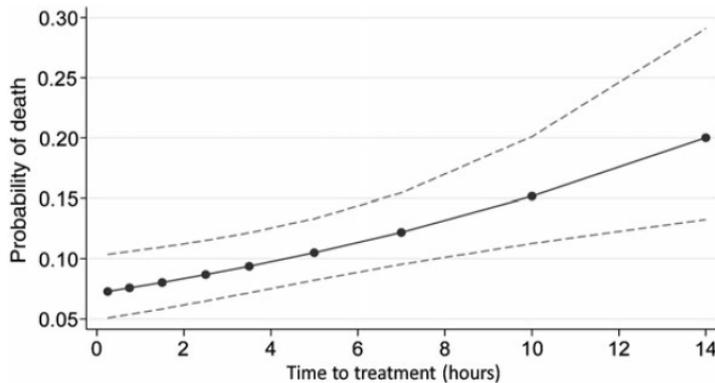
LL DGN 2016



Negative prognostische Faktoren

- Geringe Pleozytose
- Positive Blutkulturen
- Niedriger Glasgow coma scale
- Epileptische Anfälle
- Septischer Schock
- Zeitliche Latenz bis zu Beginn Antibiotikagabe
- Intrakranielle (insbes. Hydrozephalus) und/oder systemische Komplikationen
- Alter >60 Jahren

Time is brain - schnelle Antibiotikagabe essentiell



Wahrscheinlichkeit Tod in Abhängigkeit von der Zeit bis zum Beginn einer antibiotischen Therapie; mit 95% Konfidenzintervall

(Glimaker et al. Clin Infect Dis 2015)

Letalität sowie Rate Folgeschäden bei Antibiotikastart <3h signifikant niedriger

(Proulx, et al. 2005, Auburtin et al. 2006, Kjøster-Rasmussen et al. 2008)



Time is Brain <30 Minuten Start Antibiotika

SOP UK Köln Neurologie

Antibiotikagabe innerhalb der ersten 30 Minuten nach Eintreffen in der Klinik

Erkennen bzw. daran denken UND kommunizieren

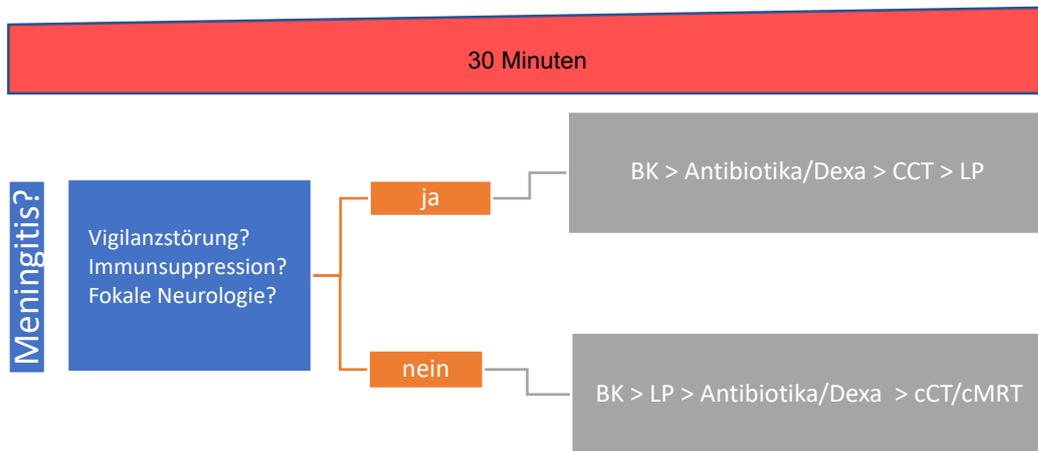
V.a. Meningitis = Notfall

Eigenschutz (Mundschutz, Isolation)

Verlegung als Risikofaktor

Handlungsplanung, Priming (LP, CT = Zeitfaktoren), standardisiertes Vorgehen

Diagnostisch-therapeutischer Ablauf



Diagnostisch-therapeutischer Ablauf - Antibiotikatherapie

Empirisch: **Ceftriaxon 2x2 g/d** (initial 4 g singleshot);
Resistenzraten 2010 bis 2013 0,4 % Cephalosporine Gruppe 3a)
+
Ampicillin 12 g/d (6x2 g oder 4x3 g) (Listerien)

bei nosokomialer Infektion

Vancomycin (!DANI) + Meropenem/Ceftazidim
! Dexamethason reduziert Liquorgängigkeit von Vancomycin
> **Rifampicin**

Diagnostisch-therapeutischer Ablauf – Therapiedauer

- Dauer antibiotische Therapie:
 - Meningokokken und Hämophilus 7-10 Tage
 - Pneumokokken 10-14 Tage
 - Listerien oder gramneg. Enterkokken 21Tage



Diagnostisch-therapeutischer Ablauf - Dexamethason

Dexamethason 10 mg i.v. (4 Tage 4x/d)
mit Magenschutz und Thromboseprophylaxe

- Senkung Letalität bei Pneumokokken-Meningitis (29,9 zu 36%), insgesamt bei allen Erregern (17,8 zu 19,9%)
- weniger Hörverluste/Hörstörungen (6,0 zu 9,3%/ 13,8 zu 19%) bei Hämophilus-Meningitis
- lediglich erhöhte Häufigkeit rezidiv. Fieber (28 zu 22 %)

Cochrane Analyse 02/15

**nur bei
Pneumokokken und
Hämophilus
fortführen**

Zerebrale Komplikationen der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen

Komplikationen	Häufigkeit
Hirnödem mit der Gefahr der Einklemmung	10–15%
Zerebrovaskuläre Beteiligung: <ul style="list-style-type: none"> [Zerebrale arterielle Gefäßkomplikationen: Arteriitis (Stenosen, Kaliberschwankungen), Vasospasmus, fokale kortikale Hyperperfusion, zerebrale Autoregulationsstörung [Septische Sinusthrombosen (überwiegend des Sinus sagittalis superior) und kortikale Venenthrombosen 	15–20%
Hydrozephalus	10–15%
Vestibulokochleäre Beteiligung (Hörstörungen, Vestibulopathie)	10–20%
Hirnnervenpareesen	ca. 10%
Zerebritis (Hirnhpneumonie)	<5%
Epileptische Anfälle und sekundäre Epilepsie	2-15%
selten als Folge der Meningitis: Hirnabszess, subdurales Empyem	

LL DGN 2016



Häufigste extrakranielle Komplikationen in der Akutphase der bakteriellen Meningitis

- septischer Schock
- Verbrauchskoagulopathie
- Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- Arthritis (septisch und reaktiv)
- Elektrolytstörungen wie Hyponatriämie
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- zerebrales Salzverlustsyndrom oder zentraler Diabetes insipidus
- Rhabdomyolyse
- Pankreatitis
- septische einseitige (selten beidseitige) Endophthalmitis oder Panophthalmitis
- spinale Komplikationen (z.B. Myelitis oder spinale Vaskulitis)

LL DGN 2016

Prophylaxe Kontaktpersonen

V.a. Meningokokken (gramneg. Kokken, Petechien, Schnelltest) > Meldung
 Inkubationszeit: ca. 3-4 Tage (2-10d); infektiös 7d präklinisch, Tröpfchenaerosole
 Definition Kontaktperson: enger körperlicher Kontakt in letzten 10d oder für 4h

Erwachsene

Ciprofloxacin 1x 500mg oder **Rifampicin** 600mg 1-0-1 für 2d

Kinder (<14J)

Rifampicin oder **Ceftriaxon** in Adaption an KG

Schwangere

Ceftriaxon 250mg i.v. oder i.m.

Postexpositions-Impfung in begründeten Fällen



Inhalt

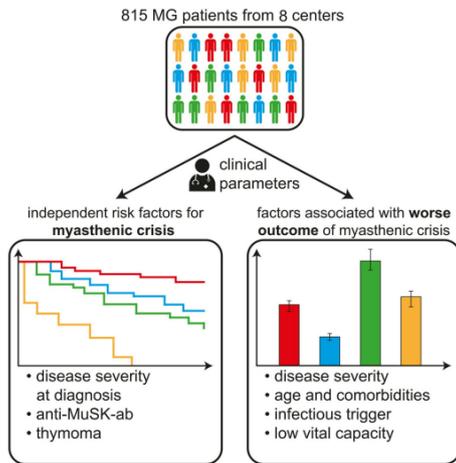
Neurologische Notfallmedizin

- Status epilepticus – Prähospitalphase, LL-Therapie

Neurologische Intensivmedizin

- Subarachnoidalblutungen – Delayed cerebral ischemia
- Zerebrale Sinus- oder Venenthrombosen / Diagnostik & Therapie
- Bakterielle Meningitis
- **Myasthene Krise**

Myasthenia gravis – Risiko für eine Krise



- MG: 150-200/1mio.
- >10% (bis 25%**) der MG erleiden mind. eine MC
- 13-20% der MC sind Erstmanifestation einer MG
- Mortalität ca. 5-10%

Narayanaswami P, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Neurology. 2021;96:114–22



Exazerbation vs. Krise

Definition Exazerbation

- **Zeitliches Kriterium**
Verschlechterung des myasthenen Syndroms in den letzten 30 Tage
- **Subjektives Kriterium**
Alltagsrelevante Einschränkung bulbo-pharyngealer Funktionen, der Kopfhaltmuskulatur oder der Extremitätenkraft
- **Objektives Kriterium**
QMG* von mindestens 8 Punkten, davon nicht mehr als 5 Punkte aus okulären Befunden

Definition Krise

- **Intubation +/- Notwendigkeit assistierter Atmung**
- **Notwendigkeit assistierter Ernährung**

QMG, qualitativer Myasthenia gravis Score. *Der QMG bezieht sich auf den klinischen Zustand ohne einen Effekt von Cholinesterasehemmern
Schroeter M, et al. Neurology International Open. 2018; 02(01):E10-E15

Trigger

- (gen./bulbäre) MG schlecht eingestellt
- Therapiefehler
 - Steroid dip
 - cholinerge NW
- Infektion (ca. 30% Pneumonie) / Sepsis
- Fieber
- Medikamente
- Stress: Operation, Trauma
- Schwangerschaft

TABELLE 3
Bei MG relativ kontraindizierte Medikamente*1

Substanzgruppe	Beispielsubstanz(en)
Analgetika	Morphine, Flupirtin
Antibiotika	Aminoglykoside, Makrolide, Ketolide, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide, Tetracykline, Penicilline (hochdosiert)
Antidepressiva	Trizyklika
Antirheumatika	D-Penicillamin, Chloroquin
Betablocker	Pindolol, Propanolol, Timolol
Calciumantagonisten	Verapamil, Diltiazem, Nifedipin,
Magnesium	Hochdosiertes Magnesium, z. B. zur Tokolyse
Muskelrelaxanzien	Curare-Derivate (max. 10–50 % der Normaldosis), Succinylcholin

Myasthene Krise

Mydriasis, Blässe, Tachykardie, Schläffer Tonus, Ateminsuffizienz, Schluck- sprachstörung, generalisierte Parese

Cholinerge Krise

Miosis, Lakrimation, Warme gerötete Haut, Schwitzen, Bradykardie, Hypersalivation, Diarrhoe, Koliken

Faszikulationen, Wadenkrämpfe, Tremor, Verwirrtheit, Koma, Atemlähmung

Schneider-Gold et al. Dtsch Arztebl 2007; 104(7): A 420–6. <https://emcrit.org/ibcc/myasthenia/>



Therapieprinzipien der MC

Intensivmedizin - symptomatisch		spezifisch
<p>Allgemein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trigger beseitigen, Medikation prüfen • Infektion → Sepsistherapie, Antibiose (Cephalosporine) • Delir/Schmerz → ABCDE-bundle, (Clonidin, Benzo, Risperdal, Opiode) • Autonome Störung <ul style="list-style-type: none"> • Hypersalivation: Scopolamin, Pirenzepin, Glykopyrrolat • HRST → Pacer, Atropin, beta-Blocker (Thrombose, Physio, Logo, Ernährung) 		<p>IA / PLEX 3-10 Zyklen</p> <p>IVIg 0.4mg/kg/d für 5d</p> <p>Steroide 1mg/kg (Dip!)</p> <p>Immunsuppression</p>
<p>Ventilation</p> <p>NIV vs. Intubation weaning vs. TK</p>	<p>AchE-I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perfusor • Drug holiday? 	

Aktualisierung der S2k-Leitlinie „Hypersalivation“ AWMF-Registernummer 017-075; Lizarraga et al. Semin Neurol 2016;36:615–624; Schroeter M et al. Myasthenia Gravis – Exacerbation. Neurology International Open 2018; 2: E10–E15 Stetefeld and Schroeter Neurological Research and Practice (2019) 1:19

Weaning – SBT

(spontaneous breathing trial)

Who Is Safe to Extubate in the Neuroscience Intensive Care Unit?

Julian Bösel, MD, FNCS^{1,2}

¹Department of Neurology, Kassel General Hospital, Kassel, Germany
²Medical Faculty, Heidelberg University, Heidelberg, Germany

Address for correspondence: Julian Bösel, MD, FNCS, Director, Department of Neurology, Kassel General Hospital, Münchebergstr. 41-43, 34125 Kassel, Germany (e-mail: julian.boesel@klinikum-kassel.de)

Semin Respir Crit Care Med 2017;38:830-839.

Neurocritical ICU, especially GBS and MG patients

Resolution of the medical condition that led to MV

Hemodynamic stability (BPM < 135/min, 90 < systolic arterial pressure < 160 mmHg with no need for vasopressors)

Patient awake or easily aroused (RASS between 1 and -2) and sedation stopped

Patient able to cough effectively

Adequate secretion clearance (cough strength)

SpO₂ > 90% with FIO₂ < 40% or PaO₂/FIO₂ > 150 and PEEP < 8 cm H₂O

RR < 35/min

pH > 7.35

Normal blood gases

Forced vital capacity (FVC) > 10 mL/kg (or 15 or improvement of more than 4 mL/kg)

Maximal inspiratory pressure > -20 cm H₂O

Maximal expiratory pressure > 40 cm H₂O

Reintubation 25-40%
Tracheostomie 10-50%

Weiss. Neurocrit Care (2021) 34:371-374; Wu et al., Neurocrit Care (2009) 10:35-42; Seneviratne et al. Arch Neurol. 2008;65(7):929-933; Neumann et al.; 2019. Neurology 94(3):10



Rescue - Therapie

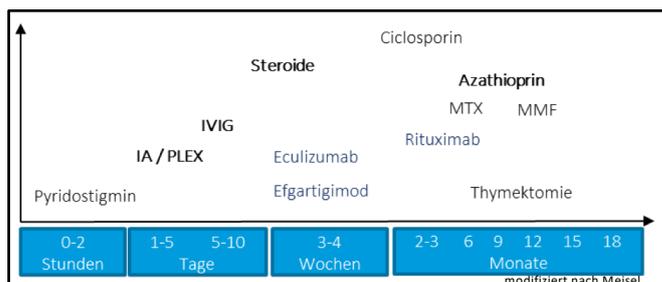
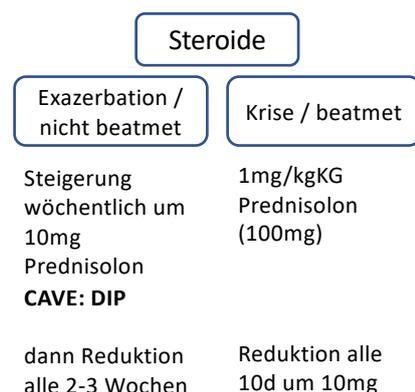


Table 1 Studies of PLEX and IVIg including patients in myasthenic crisis

Study	Design	MG severity	Treatment	Primary endpoints	Results
Cajdos et al. 1997 ³²	RCT	MG exacerbation and/or crisis	PLEX vs. IVIg	MMS	No difference
Qureshi, 1999 ³³	Retrospective	Myasthenic crisis	PLEX vs. IVIg	QMGS after 7 d, ventilatory status at 2 wk, functional outcomes at 1 mo, requirement for 2nd treatment	Better outcomes but longer total hospital stay with PLEX
Renager et al. 2001 ³⁴	RCT	MG exacerbation and/or crisis	IVIg followed by PLEX vs. PLEX followed by IVIg	QMGS on day 7 after each treatment	No difference
Cajdos et al. 2005 ³¹	RCT	MG exacerbation and/or crisis	IVIg: 1 g/kg vs. 2 g/kg	MMS on day 15	No difference
Barth et al. 2011 ³⁵	RCT	MG exacerbation and/or crisis	PLEX vs. IVIg	QMGS on day 14	No difference

Abbreviations: IVIg, intravenous immunoglobulin; MG, myasthenic crisis; MMS, myasthenic muscle score; PLEX, plasma exchange; QMG5, Quantitative Myasthenia Gravis Score; RCT, randomized control trial.



Lizarraga et al. Semin Neurol 2016;36:615-624; Nelke et al. Journal of Neuroinflammation (2022) 19:89; Schroeter M et al. Myasthenia Gravis – Exacerbation. Neurology International Open 2018; 2: E10-E15

Nally et al. Journal of Neuroinflammation (2022) 19:29
https://doi.org/10.1186/s12974-022-02444-4

Journal of Neuroinflammation

RESEARCH Open Access

Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients

815 MG patients from 8 centers

independent risk factors for myasthenic crisis

- disease severity at diagnosis
- anti-MuSK-ab
- thymoma

factors associated with worse outcome of myasthenic crisis

- disease severity
- age and comorbidities
- infectious trigger
- low vital capacity

Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation

A multicenter analysis of 250 cases

Bernhard Neumann, MD, Klemens Angswurm, MD, Philipp Mergenthaler, MD, Siegfried Kohler, MD, Silvia Schöneberger, MD, Julian Boel, MD, Ursula Neumann, PhD, Arnette Wöhl, Hagen B. Hübner, MD, Robert T. Garner, MD, Andrea Thoma, MD, Andreas Steinbacher, MD, Julian Dörfler, MD, Christian Roth, MD, Hauke Schröder, MD, Erik Schimmel, MD, Hannah Fuhrer, MD, Christine Fährendorf, MD, Anke Alberty, MD, Jan Zinke, MD, Andreas Meisel, MD, Christian Döhmen, MD, and Henning R. Steefeld, MD* for The German Myasthenic Crisis Study Group

Neurology® 2020;94:e299-e313. doi:10.1212/WNL.0000000000000868

Correspondence: Dr. Steefeld, henning.steefeld@fomf.de

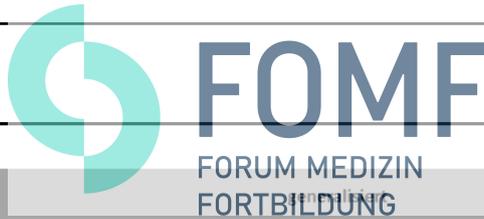
Median: Beatmungszeit 12d

Prolongierte (>15d) Beatmung häufiger bei:

- Alter (69a vs. 62a mean)
- Komorbidität (>3)
- MGFA vor Aufnahme (IV)
- Sepsis (Pneumonie)

Mortalität ca. 5-10%

*Damian et al., Intensive Care Med (2013); *Wendell LC, Levine JM. Neurohospitalist. 2011;1(1):16.; Berrouscho J, et al., Crit Care Med. 1997 Jul;25(7):1228-35.; Rabinstein AA, Mueller-Kronast N: Neurocrit Care. 2005;3(3):213. ;O’Riordan JI, et al. Eur J Neurol. 1998 Mar;5(2):137-142; *Spillane et al., European Journal of Neurology 2013; *Thomas et al. NEUROLOGY 1997;48: 1253-1260; *Alsheklee, et al. Neurology 2009;72:



		AChR-Ak positiv ^a				MuSK-Ak positiv	
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl		
Verlaufsmodifizierende Therapie	okulär						
		<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide ^a und/oder Azathioprin Mycophenolat-Mofetil ^c Ciclosporin A Methotrexat 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide ^a und/oder Azathioprin Thymektomie ^b 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide ^a und/oder Mycophenolat-Mofetil ^c Ciclosporin A Tacrolimus Methotrexat 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide ^a und/oder Azathioprin 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide ^a und/oder Mycophenolat-Mofetil ^c Ciclosporin A Methotrexat Tacrolimus 	
Krise/Krisenhafte Verschlechterung		<ul style="list-style-type: none"> Korrektur-OP 	<ul style="list-style-type: none"> Eculizumab ^d CD20 Antikörper (z.B. Rituximab) Thymektomie ^b 	<ul style="list-style-type: none"> IVIg ^e Plasmapherese/Immunadsorption AHSC, Bortezomib, Cyclophosphamid ^f 	<ul style="list-style-type: none"> CD20 Antikörper (z.B. Rituximab) 	<ul style="list-style-type: none"> IVIg ^e Plasmapherese/Immunadsorption AHSC, Bortezomib, Cyclophosphamid ^f 	
			+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere				
		<ul style="list-style-type: none"> IVIg Plasmapherese/Immunadsorption Steroidpulstherapie ^f 					

Inhalt

Neurologische Notfallmedizin

- Status epilepticus – Prähospitalphase, LL-Therapie

Neurologische Intensivmedizin

- Subarachnoidalblutungen – Delayed cerebral ischemia
- Zerebrale Sinus- oder Venenthrombosen / Diagnostik & Therapie
- Bakterielle Meningitis
- Myasthene Krise

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



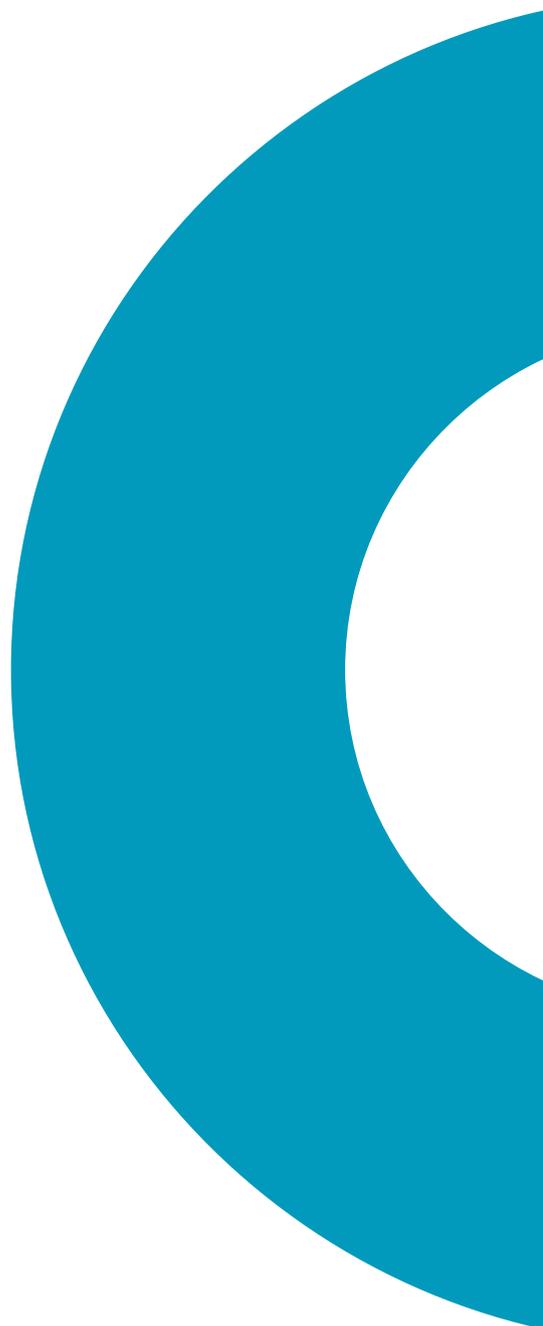
Tag 2

Block C



FOMF

FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG



SARS-CoV-2 bedingte neurologische Erkrankungen

Peter Berlit, Berlin

Covid-19 ist eine virale Infektion der Luftwege mit Multiorganbeteiligung durch das SARS-CoV-2-Virus. Etwa 5 % aller Patienten müssen stationär behandelt werden; die Prognose hängt von Alter und Geschlecht ab. Neurologische Symptome erhöhen die Mortalität. Eine Metaanalyse von 350 Studien zeigt folgende Prävalenzen neurologischer Symptome: Fatigue 32%, Myalgien 20%, Geschmackstörung 21%, Riechstörung 19%, Kopfschmerzen 13%, Schlaganfall 2% und im Alter ≥ 60 Jahre Verwirrtheit-Delir 34%. Das Auftreten einer Anosmie oder Ageusie wird als pathognomonisch für die SARS-CoV-2-Infektion eingeordnet.

Obwohl das SARS-CoV-2-Virus ins ZNS gelangen kann, entstehen die meisten neurologischen Manifestationen indirekt - über die Entzündungsreaktion mit Zytokinsturm, eine Koagulopathie und Endotheliopathie mit erhöhter Thromboseneigung und über Autoantikörperbildung.

Ein Post-COVID-19 Syndrom liegt vor, wenn klinische Symptome und pathologische Untersuchungsbefunde während oder nach einer COVID-19-Erkrankung auftreten und für mindestens 12 Wochen nach der Akutinfektion andauern und nicht durch andere Diagnosen erklärt werden können. Ein Drittel der Patienten, die während der stationären Behandlung verwirrt und agitiert waren, zeigen bei Entlassung ein Dysexekutivsyndrom. Aber auch nach mildem Covid-19-Verlauf können Symptome fortbestehen. Metaanalysen zeigen, dass mindestens ein Symptom aus den Bereichen Fatigue, persistierende respiratorische Probleme oder kognitive Beeinträchtigungen bei 6,2 % aller Betroffenen vorliegen: Persistierende respiratorische Probleme bei 3,7%, Fatigue-Symptomatik bei 3,2%, und kognitive Beeinträchtigungen bei 2,2%. Post-Covid-Symptome sind häufiger bei Frauen (63 %) und bei vorbestehenden psychischen Erkrankungen. Symptome, die subjektiv einer stattgehabten SARS-CoV-2-Infektion zugeschrieben werden, korrelieren nicht mit dem serologischen Nachweis der Infektion; nur die persistierende Anosmie ist mit einem positiven PCR-Test korreliert. Andererseits zeigen Daten der in der Präpandemie-Ära begonnenen UK-Biobank mit cMRT-Befunden vor und nach COVID-19 bei denselben Personen Gewebeveränderungen in Hirnregionen, die funktionell mit dem primären Riechkortex verbunden sind und kognitive Einschränkungen erklären können.

Die am häufigsten geklagten Beschwerden nach der COVID-19-Impfung sind Kopfschmerzen und Muskelschmerzen. In seltenen Fällen kann es zu einer zerebralen Sinusvenenthrombose, einer Enzephalomyelitis, einer akuten inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie oder Fazialispareesen kommen. Die neurologischen Folgen nach COVID-19 Impfung sind um ein Vielfaches seltener als die neurologischen Manifestationen einer COVID-19 Infektion.



Erregerbedingte ZNS Erkrankungen

Prof. Datin Seri Laila Jasa Dr.med. Uta Meyding-Lamadé



Von Deutschland nach Brunei und Sambia



Offenlegung

Chefärztin der neurologischen Klinik,

Direktorin Institut für Telemedizin und internationale Medizin, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt

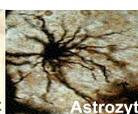
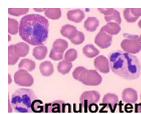
Geschäftsführerin der Meyding-Lamadé Med Gmbh

Mitgliedschaften: Mitarbeit bei der DGN Leitlinie „Virusenzephalitiden“, Mitglied der ISWE (intern. scientific working group for tick borne encephalitis), Mitglied des nationalen Komitees zur Polioeradikation am Robert-Koch Institut

Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung: Almirall, Bayer Vital, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Genzyme, Ipsen, Janssen Pharma, Lilly, Merck Serono, Mylan, Novartis, Pfizer, Sanofi, Teva

Erregerbedingt ZNS Erkrankungen

- **Erreger:**
 - Bakterien
 - Parasiten
 - Pilze
 - Viren
- **Lokalisation**
 - Meningitis
 - Pachymeningitis
 - Leptomeningitis
 - Enzephalitis
 - Polio-, Leuko-, Panenzephalitis
- **Eintrittspforten**
 - Traumatisch
 - Iatrogen
 - Rhinogen
 - Otogen
 - Hämatogen
 - Neural
- **Histologie**
 - Akute exsudative Entzündungsreaktion
 - Granulozytär
 - Lymphozytär
 - Chronisch granulomatöse Entzündungsreaktion
 - Gliöse Reaktion
 - Astrozyten
 - Mikroglia



Vektorenübertragene Erkrankungen („Vector-borne diseases“)

Zecken	Mücken / Mosquitos			Sandfliegen						
Ixodes, Dermacentor, Hyalomma	Aedes ssp.	Anopheles ssp.	Culex ssp.	Phlebotomine	TseTse Fliege	Schwarze Mücken (Kriebelmücken)	Läuse	Käfer	Flöhe	Aquatische Schlangen
Frühsommer-Meningo-enzephalitis, Russ. Frühsommer-Meningo-Enzephalitis, Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber, Borreliose, Rückfallfieber, Tularämie	Chikungunya, Dengue Fieber, Gelbfieber, Zika, lymphatische Filariose, Rift Valley Fieber	Malaria, lymphatische Filariose	Japanische Enzephalitis, West-Nil Fieber, lymphatische Filariasis	Leishmanien, Oroya-Fieber/ Peru-Warzen, Pappataciefieber, Hautkrankheit Harara	Schlafkrankheits (afrikan. Trypanosomiasis)	Onchozerkose (Flussblindheit)	Typhus, Läuse Rückfallfieber	Chagas Krankheit (amerikan. Trypanosomiasis)	Plague, Rickettsiose	Schistosomiasis



Nicht vollständige Tabelle



Klinische Symptome bei bakterieller & viraler Meningitis

Bakterielle Meningitis¹

- n= 1.816 Patienten
- Kopfschmerzen 81%
- Fieber (>38°C) 87%
- Meningismus 76%
- Vigilanzminderung (GCS<14) 80%
- Aphasie 32%
- Paresen 12%
- Hirnnervenparese 11%
- Ausschlag 3%

Virale Meningitis²

- n= 121 Patienten
- Kopfschmerzen 100%
- Nackensteife 53%
- Fieber >38°C 52%
- GCS < 14 49%
- Übelkeit/Erbrechen 50%
- Fokale Zeichen 16%
- Hautveränderungen 18%



¹Koelman DLH, et al. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):e1099-e1107.

²Jarrin I, et al. Etiologies and Management of Aseptic Meningitis in Patients Admitted to an Internal Medicine Department. Medicine (Baltimore). 2016 Jan;95(2):e2372.

SOP: Notfalldiagnostik bei Patienten mit V.a. bakterielle Meningitis

Dyckhoff-Shen et al. *Neurological Research and Practice* (2021) 3:2
<https://doi.org/10.1186/s42466-020-00098-6>

Neurological Research and Practice

STANDARD OPERATING PROCEDURE

Open Access

SOP: emergency workup in patients with suspected acute bacterial meningitis

Susanne Dyckhoff-Shen¹, Uwe Koedel¹, Hans-Walter Pfister¹ and Matthias Klein^{1,2*}



Abstract

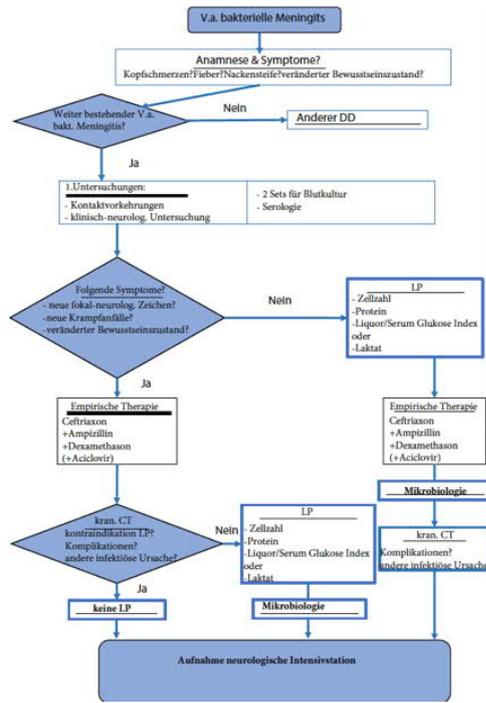
Introduction: Despite antibiotic therapy, adjunctive treatment with dexamethasone, and care on modern intensive care units, bacterial meningitis remains a life-threatening disease with a high mortality and morbidity. One of most critical factors that influences outcome is a targeted quick but profound workup and early initiation of therapy in the Emergency Department. This standardized operating procedure was designed to guide physicians through the workup of patients with suspected acute bacterial meningitis.

First steps: In patients with suspected community-acquired bacterial meningitis, the first steps aim at establishing a diagnosis and at starting empiric therapy without delay. Therefore, physicians need to seek for an early lumbar puncture that can be done safely without prior imaging if clinical signs that point at contraindications of a lumbar puncture are absent. Immediately after lumbar puncture, empiric therapy with ceftriaxone, ampicillin and dexamethasone should be started. In regions with a critical resistance rate of pneumococci against third generation cephalosporines, vancomycin or rifampicin need to be added.

Comments: Clinical signs that are associated with intracranial conditions that are a contraindication for a lumbar puncture are severely decreased consciousness, new onset focal neurological signs, and epileptic seizures. If any of these clinical signs are present, cerebral imaging is recommended before lumbar puncture. Whenever lumbar puncture is delayed, empiric therapy needs to be begun before cerebrospinal fluid is obtained.

Conclusion: Suspected acute bacterial meningitis is an emergency and requires attention with high priority in the emergency department to ensure a quick workup and early start of therapy.

Keywords: Meningitis, SOP, Bacteria, CSF, Antibiotics



Time is brain!

empirische Therapie nach dem vorliegenden klinischen Bild

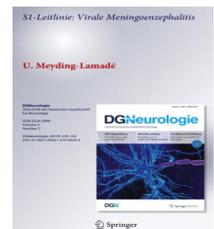
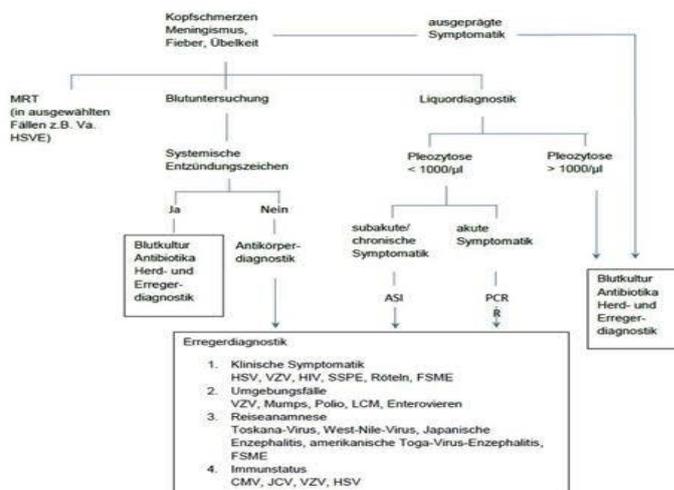


Dyckhoff-Shen, S., Koedel, U., Pfister, HW. et al. SOP: emergency workup in patients with suspected acute bacterial meningitis. *Neurol. Res. Pract.* 3, 2 (2021). <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00098-6>



S1- Leitlinie: Virale Meningoenzephalitis

Abbildung 1
 Diagnostisches Stufenschema bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen



Meyding-Lamadé U. et al., Virale Meningoenzephalitis, S1-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online seit 20.12.2018: www.dgn.org/leitlinien

Typische Liquorbefunde

	Bakteriell	Viral	Tuberkulöse Meningitis
Zellzahl (/µl)	> 1000	< 1000	5- 1.000
Zytologie	Granulozyten > Lympho	Vorwiegend Lymphoz. (Frühphase Granuloz.)	lymphogranulozytär
Gesamtweiweiss (mg/dl)	> 20	< 10	45-250
Albumin-Quotient (x 10 ⁻³)	> 20	< 20	> 20
Glucose Quotient	< 0,5	> 0,6	95% < 0,5
Lactat (mmol/l)	> 3,5	< 3,5	5-10
Ausnahmen	Apurulente Meningitis: - frühe oder späte sept. Phase - Immunsuppression/ Splenektomie/ ältere Menschen - antibiot. Vorbehandlg.	ZZ wie bei viraler Meningitis: Tuberkulöse und mykot. Meningitis, Neuroborreliose, Neurosyphilis, Hirnabszess	

Liquoranalytik mod. nach Wildemann, Tumani 2019

Parameter

- Erregerspezifische Antikörperindizes
 - Infektionen (HSV,VZV,CMV)
 - PCR zum direkten Erregernachweis (HSV,CMV,VZV,EBV,Enteroviren)
- Immunzytologie/
Durchflusszytometrie

Referenzwerte

- AI < 1,5 (pathogenspezifische intrathekale IgG-Synthese nicht nachweisbar)
- PCR: Negativ
- Differenzierung maligner/ blastärer Zellen

Erregernachweis bei zerebralen Virusinfektionen in 50-75%

Fallbeispiel:



fulminante Krankheitsbilder Waterhouse- Friderichsen/
Purpura fulminans

- in 70-80% durch N. meningitidis

- auch durch andere invasive Erreger! Streptococcus pn.,
Haemophilus, Staph. aureus

bei **75% der Pat. mit Meningokokkenmeningitis**
Hautveränderungen nachweisbar, meist in **Form**
makulopapulöser oder petechialer Exantheme

Bei anderen bakt. Erregern → kleine rote oder bräunliche
Hautveränderungen durch Einblutungen

Herpetiformes, oft hämorrhagisches Ekzem typisch für
Pneumokokkenmeningitis

Empirische Therapie bakt. Meningitis

- Ambulant erworben
 - Negative Reiseanamnese
 - Cephalosporine 3. Generation bpws. Ceftriaxon + Ampicillin + Dexamethason (+Aciclovir)
 - Positive Reiseanamnese
 - Ceftriaxon + Ampicillin + Vancomycin (oder Rifampicin) + Dexamethason (+Aciclovir)
- Nosokomial oder Shunt-Infektion
 - Meropenem + Vancomycin oder Ceftazidim + Vancomycin

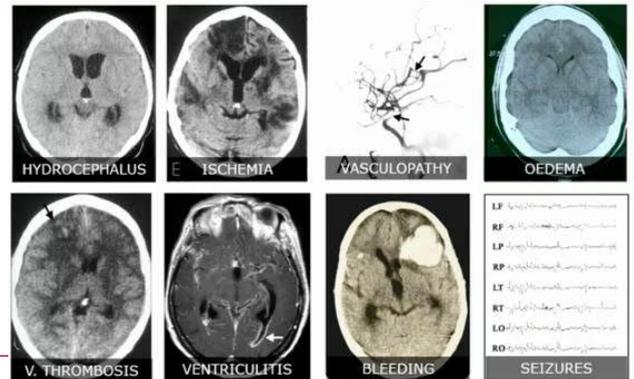
Meningitis - Komplikationen

Zerebrale Komplikationen

- 50% in der Akutphase (→ Intensivstation!)
 - Hirnödem (10-15%)
 - Arteriitis/ sept. SVT (bis 20%)
 - Hydrozephalus (10-15%)
 - vestibulocochleäre Beteiligung (10-20%)
 - Hirnnervenparesen (10%)
 - Hinabszess (5-10%)

Extrazerebrale Komplikationen

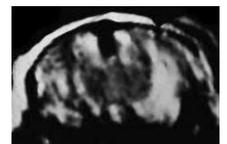
- septischer Schock
- Verbrauchskoagulopathie
- ARDS
- Arthritis
- Elektrolytstörungen (Hyponatriämie, SIADH, zentraler Diabetes insipidus)



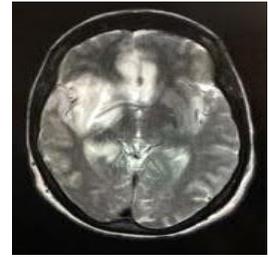
Ausgewählte Erreger virale Enzephalitis

Erreger	Klinisches Syndrom
Enteroviren	
Enterovirus 71	Hand-Mund-Fuß-Krankheit, Rhombenzephalitis
Echoviren	Herpangina, aseptische Meningitis, Meningoenzephalitis, selten mit Paresen
Coxsackie A	Häufiger Befall des ZNS mit schlaffen Paresen, Myokardbeteiligung, Herpangina, fieberhaftes Exanthem
Coxsackie B	Aseptische Meningitis, Pleurodynie, fieberhaftes Exanthem, Perikarditis
Polio-Virus Typ 1-3	Poliomyelitis, biphasischer Verlauf mit katarrhalischer Vorphase und pralytisch-meningitischem Stadium
Pockenvirus	Meist parainfektöse Enzephalomyelitis mit zyklischem Verlauf (Fieber, Exanthem)
Herpesviren	
HSV-1	Häufigster Erreger der HSVE in immunkompetenten Patienten, Meningoenzephalitis mit frontobasaler Lokalisation, schwerer Verlauf häufig
HSV-2	Bei immunkompetenten Patienten gutartige Meningoenzephalitis, bei Säuglingen und immunsupprimierten Patienten diffuse Erkrankung mit schwerem Verlauf
VZV	Meningoenzephalitis bei immunsupprimierten Patienten
CMV	Chorioretinitis und Meningoenzephalitis bei HIV Patienten
EBV	Infektiöse Mononucleose mit seltenem Befall des ZNS
Paramyxoviren und Kinderkrankheiten	
Mumps	Parotitis, Orchitis, Pankreatitis, meist gutartige Begleitmeningitis
Masern	Parainfektöse Enzephalitis, Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)
Röteln (Rubella-Virus)	Retroaurikuläre Lymphknoten, Exanthem, Meningoenzephalitis mit Blickrichtungsnystagmus

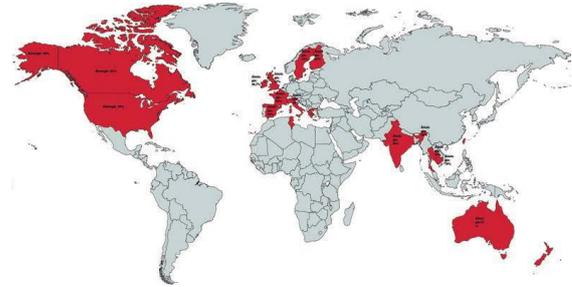
Arboviren	
Flaviviren	
Frühsommer-Meningoenzephalitis	Meningitis, Meningoenzephalitis
Chikungunya-Virus	Seltene neurologische Komplikationen
Dengue-Virus	Dengue-Trias (Fieber, Kopf-Muskel- und Gelenkschmerzen, Exanthem), Enzephalitis (10%)
Japanische Enzephalitisvirus	Enzephalitis (häufig), Meningomyeloenzephalitis (selten, einzelne Fallberichte)
West-Nil-Virus	80% asymptomatische Verläufe, 1% Meningitis oder Enzephalitis, 13% Akute schlaffe Paresen (ähnl. Poliomyelitis)
Zika-Virus	Guillain-Barré-Syndrom, kongenitale Mikrozephalie, kongenitale multiple ZNS-Maformationen
Adenoviren	Konjunktivitis, Lymphadenopathie, Pharyngitis, Fieber
LCM-Virus	Lymphozytäre Choriomeningitis mit langem Prodromalstadium
Rabies (Rhabdoviren)	Tollwut; Hydrophobie, Aerophobie, schlaffe Paresen, Koma, Atemlähmung



Herpes-Simplex-Virus-Enzephalitis



- Weltweit häufigste sporadische Enzephalitis
- Unterschiedliche Viren: VZV, EBV, CMV, HHV6, HSV-1, HSV-2
- 5-10% der sporadischen Enzephalitiden weltweit
- V.a HSVE: Aciclovirgabe
- Letalität 20%
- Labortests: PCR und AI
- Aktuelle Studienergebnisse



Weltkarte epidemiologischer Studien mit HSVE-Ätiologie >40 % der sporadischen Enzephalitiden

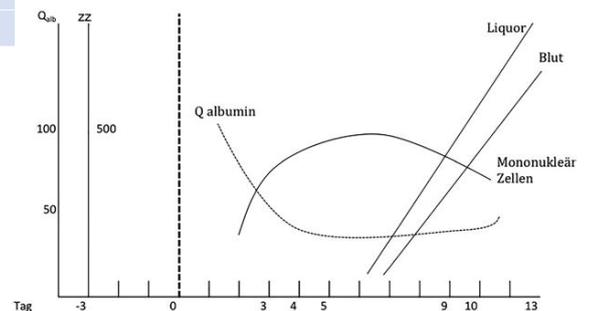


1. Meyding-Lamadé U. et al. (2021) Enzephalitis. In: Meyding-Lamadé U., Stangel M., Weber J. (eds) Neuroinfektiologie. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61669-7_7
 2. Gnann JW Jr, Whitley RJ; Herpes Simplex Encephalitis: an Update; Curr Infect Dis Rep. 2017 Mar;19(3):13. doi: 10.1007/s11908-017-0568-7.



Herpes-Enzephalitis – klinischer Verlauf

	Tag -3-0	Tag 0-4	Tag 5-9	Tag 10-13
Klinik	Prodromalstadium, grippeähnliche Erkrankung	Kopfschmerzen, Fieber, Bewusstseinsstörungen Fakultativ: fokale neurologische Zeichen, fokale neuropsychologische Symptome	Fakultativ: schwere Bewusstseinsstörung	fakultativ: erhöhter intrakranieller Druck, Hirnstammzeichen aufgrund Mittelhirnkompression
EEG		Abnormal, epileptische Aktivität. Allgemeinveränderungen	Abnormal, epileptische Aktivität. Temporallappen	Beispielsweise periodische Komplexe, fokale multifokal generalisiert
Kraniales CT		Kann normal sein uni- oder bilaterale Hypodensitäten	Oft bitemporale Läsionen	Zeichen einer Nekrose, Zeichen erhöhten Hirndrucks beispielsweise ipsilateral kranialen Zisterne vergrößert
Kraniales MRT		Früh im kranialen MRT Auffälligkeiten	Bevorzugt im limbischen System betroffen, Einblutungen möglich	Zeichen der Nekrose, Zeichen erhöhten Hirndrucks
Liquor	HSVE-AK-Index (AI)	Im Frühstadium negativ	In ca. 23 % der Fälle innerhalb der 1. Woche positiv	In 85 % der Fälle positiv
	HSV-DNA	PCR: positiv im Frühstadium	Positiv	Wird im Verlauf wieder negativ



Meyding-Lamadé U. et al. (2021) Enzephalitis. In: Meyding-Lamadé U., Stangel M., Weber J. (eds) Neuroinfektiologie. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61669-7_7

Rickettsien Fleckfieber



Hyalomma
marginatum

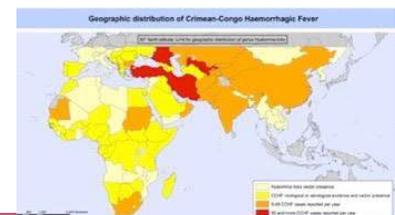
- Fleckfieber auch Kriegsppest, Läusefieber, Läusefleckfieber, Lazarettfieber oder Faulfieber
- Klinik:
 - Inkubationszeit 4-10 Tage
 - Leitsymptome: hohes Fieber, makulo-papulöses Exanthem (nach 4-7 Tagen)
 - Möglich Somnolenz, Stupor
 - Sekundärinfektionen: Meningitis, Pneumonie, Myokarditis
 - DD: Typhus, inf. Mononukleose, Syphilis, Leptospirose, Meningokokken, Masern, Rückfallfieber
- Therapie
 - Doxycyclin (2x100mg tgl. für 7-10Tage) oder andere Tetracycline oder Chloramphenicol
- Prognose
- Unbehandelt: Mortalität bis zu 40%

Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber (CCHF)

- Zecken übertragenden Viruserkrankung (mehr als 30 Arten von Hyalomma marginatum), aber auch Blut oder Fleisch erkrankter Tiere, Von Mensch zu Mensch durch Blut, Kot, Speichel möglich)
- Familie Bunyavirales Gattung: Nairoviren
- Vorkommen: Afrika, Asien, Bulgarien, Ungarn, Türkei, Afghanistan, Syrien, Irak, Iran, Krim
- Asymptomatischer Verlauf oder nur geringe Krankheitserscheinungen
- Oft akuter Beginn Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, vergrößerte Lymphknoten
- Typisch: Gesichtsrötung und Schwellung, Bindehaut- und Rachenrötung
- Schwere Verläufe mit Todesfolge in 2- 50% (Prognose hängt sehr vom Virusstamm und von med. Versorgung ab)
- Im Verlauf kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen
- Neurologische Manifestation: Enzephalitis
- Therapie: Ribavarin



Hyalomma
marginatum



Q-Fieber (englisch query...), Queensland Fieber, Balkanfieber, Kretafieber, Krimfieber, Pneumorickettsiose, Schlachthausfieber, Wüstenfieber, 7-Tage-Fieber, Ziegenrippe, D:2021:98 Fälle



Hyalomma marginatum

- Erreger *Coxiella burnetti*, intrazellulärer Erreger (Erreger kann in Staub lange überleben, in D v.a. Schafe durch die Auwaldzecke, dann über Kot oder Inhalation des Staubs; Mensch zu Mensch selten)
- Neurologische Symptome: Kopfschmerzen, Benommenheit, Stimmungsschwankungen, Depression
- Therapie: Tetracycline (zB Doxycyclin) + MakrolidAntibiotika (Ciprofloxacin)+Chinolon (zB Levofloxacin)

Vergleich der FSME Virustypen und ihrer Klinik

	Europäischer Subtyp	Sibirischer Subtyp	Fernöstlicher Subtyp
Vektor	<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>
Prodromale Symptome	oft	selten	selten
Symptom onset	subakut	akut	akut
Typischer Verlauf	biphasisch	monophasisch	monophasisch
Chronischer Verlauf	nicht bekannt	ca. 2%	wahrscheinlich nicht
Altersdisposition	selten bei Kindern; erhöht mit Lebensalter	bei Kindern häufig	bei Kindern häufig
Letalität	< 2 %	5%	15 -20 %
Fälle/ Jahr	ca. 3.000	ca. 11.000	ca. 1.500

Liquor:

- anfangs granulozytäre, später lymphozytäre Pleozytose
- 60% mäßige Störung der Blut-Liquorschranke
- 2-3 Wochen nach Erkrankungsbeginn Erhöhung des Antikörper Index bei > 95% der Pat.

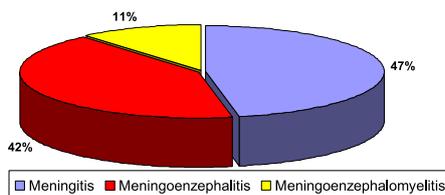
Antikörper spezifischer Index (ASI)

$$ASI = \frac{Q_{spez} (Liquor/Serum)}{Q_{ges} (IgG, IgM, IgA)(Liquor/Serum)}$$

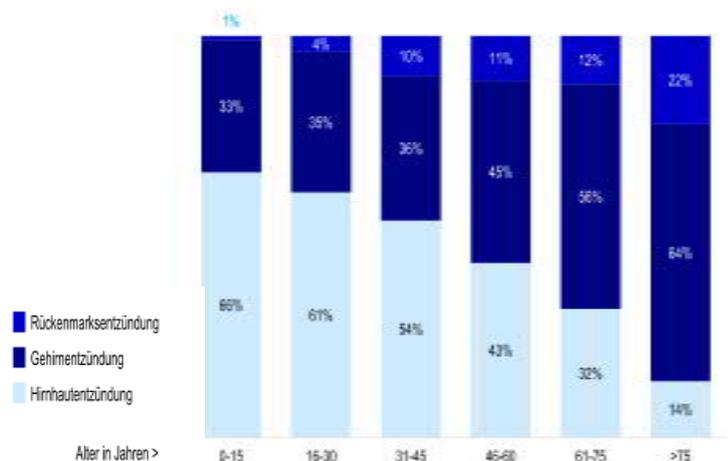
- Referenzbereiche: pathologisch > 1.4
- Normalwerte: 0,7-1,3
- Falls ohnehin eine intrathekale AK-Synthese stattfindet,
- muss er korrigiert werden - sonst falsch negative Befunde!!

Reiber u. Lange 1991

FSME - Verläufe



- Letalität insg. 1-2%
- mit zunehmendem Alter schwerere Verläufe
- 30-40% anhaltende Funktionsstörungen (symptomatische Epilepsie, Paresen, Ataxie, kognitive Defizite)
- Therapie: neurologische Intensivmedizin



Borreliose



- Häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in D
- Borrelia burgdorferi sensu stricto (Gelenke), B. Garinii und bavariensis . Spielmanii (Haut)
- USA Borrelia sensu stricto, Asien alle außer B. Sensu stricto
- Süddeutschland Infektionsrate <1% der Larven, 10% der Nymphen, 20-40% der Adulten)
- 2012: Rückgang um 20-30% auf ca. 24/100.000 Einwohner (insgesamt geschätzt ca. 100.000 Patienten pro Jahr)

Lyme Connecticut 1975

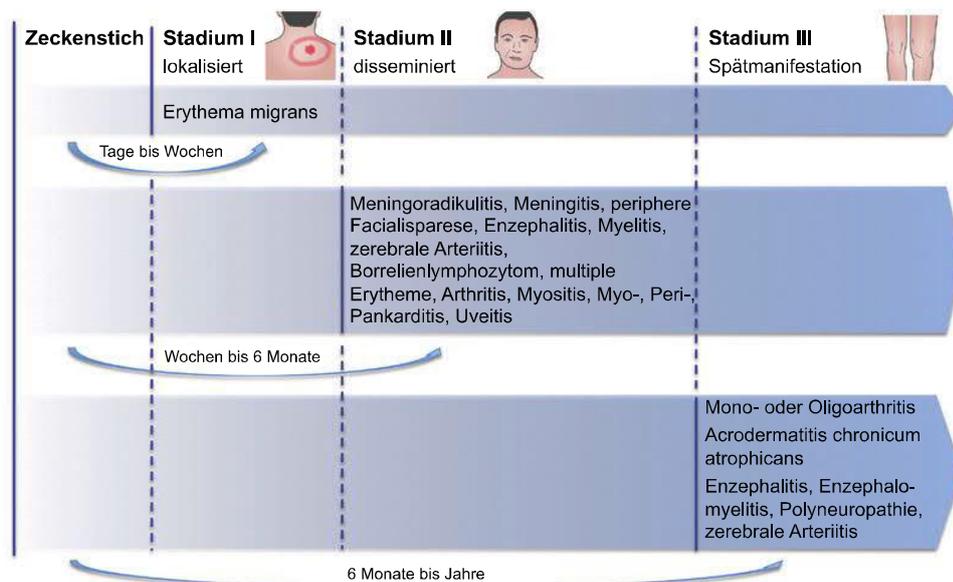
- Uneinheitliche Meldepflicht
- FSME bundesweit Erkrankungsfälle meldepflichtig



- Massenhaftes Auftreten von Gelenksbeschwerden bei Kindern
- Diagnose: juvenile rheumatoide Arthritis
- Medizinische Laien bezweifelten die Diagnose
- Epidemiol. Studie - Charakteristika Arthropoden - Erkrankung
- 1905 erstmals beschrieben im Zusammenhang
- 1981 Erregernachweis Borrelia Burgdorferi



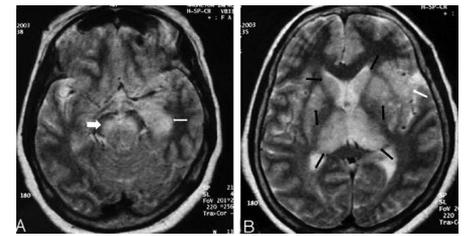
Borreliose als entzündliche Multisystemerkrankung



Emerging viruses

- Arbovirosen
 - Alphaviridae
 - Chikungunya Virus
 - Flaviviridae
 - Dengue Virus
 - Frühsommer-Meningoenzephalitis Virus
 - Japanische Enzephalitis B Virus
 - West-Nile-Virus
 - Zika Virus
- Paramyxoviridae
 - Nipah Virus

- Kein Bezug virale Taxonomie
- Einzige Gemeinsamkeit Übertragungsweg durch Gliederfüßler (arthropod-borne viruses)
- über 350 bekannt, ca. 100 humanpathogen
- neurotrope Eigenschaften



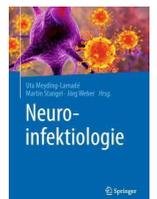
Japanische Enzephalitis

Zusammenfassung

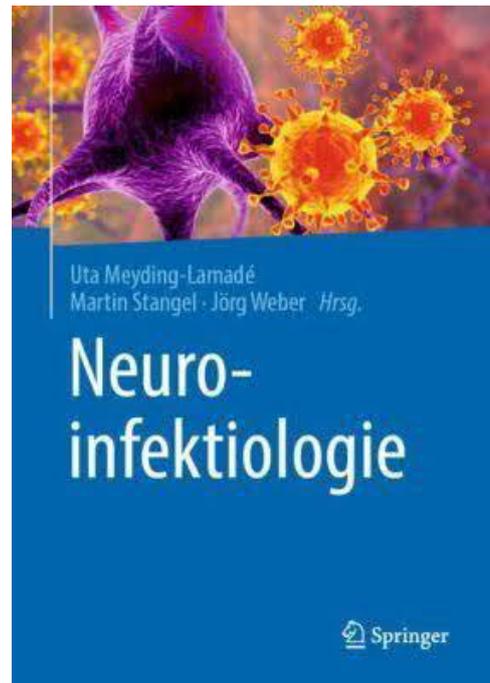
- Patienten mit qualitativer und/oder quantitativer Bewusstseinsstörung
→ Begleitsymptomatik beachten (bspw. Fieber und Hautveränderungen)
- Reiseanamnese!!
- akute Bewusstseinsstörung mit Fieber und epileptischen Anfall nach Aufenthalt Tropen → zerebrale Malaria, virale Enzephalitis, akute bakterielle Meningitis als Differenzialdiagnose miteinbeziehen

“Infectious diseases have no geographic boundaries no matter whether a country is rich or poor these diseases can still arrive. ”

LaJolla, 2011



Weiterführende Literatur



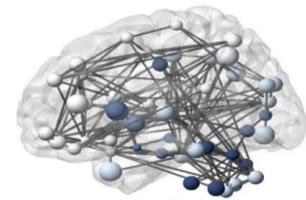
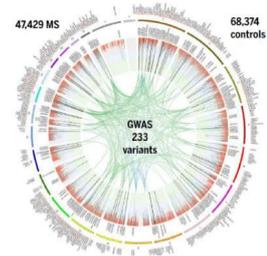
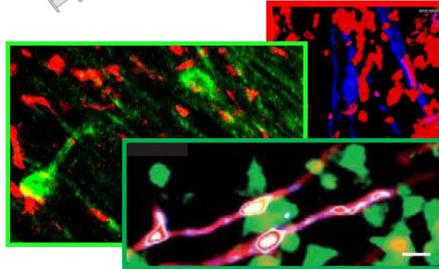
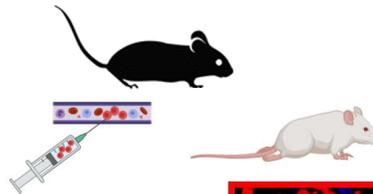


Multiple Sklerose

Prof. Dr. med. Frauke Zipp



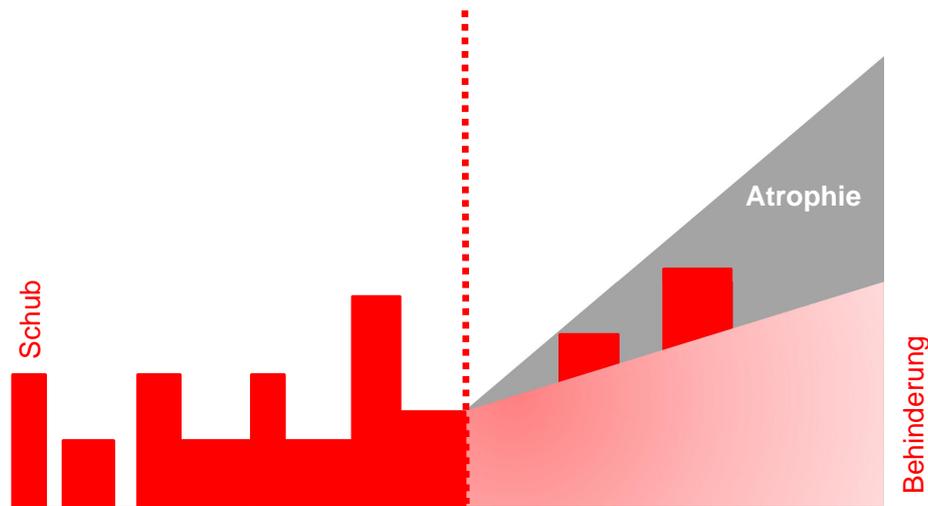
Multiple Sklerose



See reviews and preview:

Cell 2021; Brain 2021; Nat Rev Neurol 2019, Nat Rev Neurol 2018; Trends Neurosci 2016; JAMA Neurol 2013; Nat Rev Neurol 2013; Nat Med 2012; Trends Neurosci 2010

Multiple Sklerose



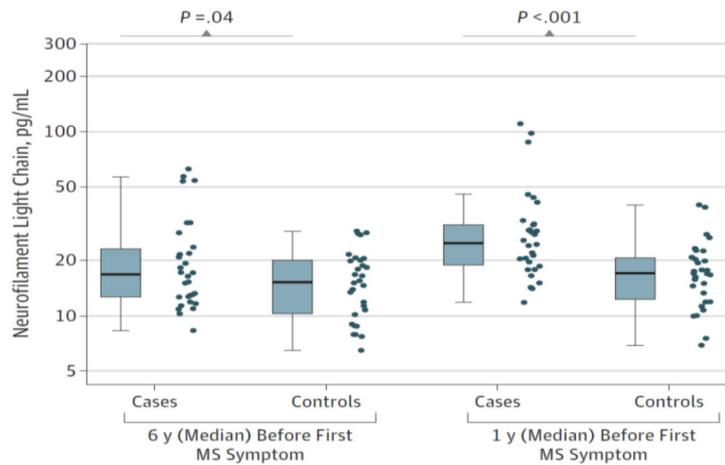
See reviews and preview:

Cell 2021; Brain 2021; Nat Rev Neurol 2019, Nat Rev Neurol 2018; Trends Neurosci 2016;
JAMA Neurol 2013; Nat Rev Neurol 2013; Nat Med 2012



- “vor” “Krankheitsbeginn”
- langsamerer schleichenderer Prozess als durch die Schübe vermutet?

Prä-symptomatische Progression

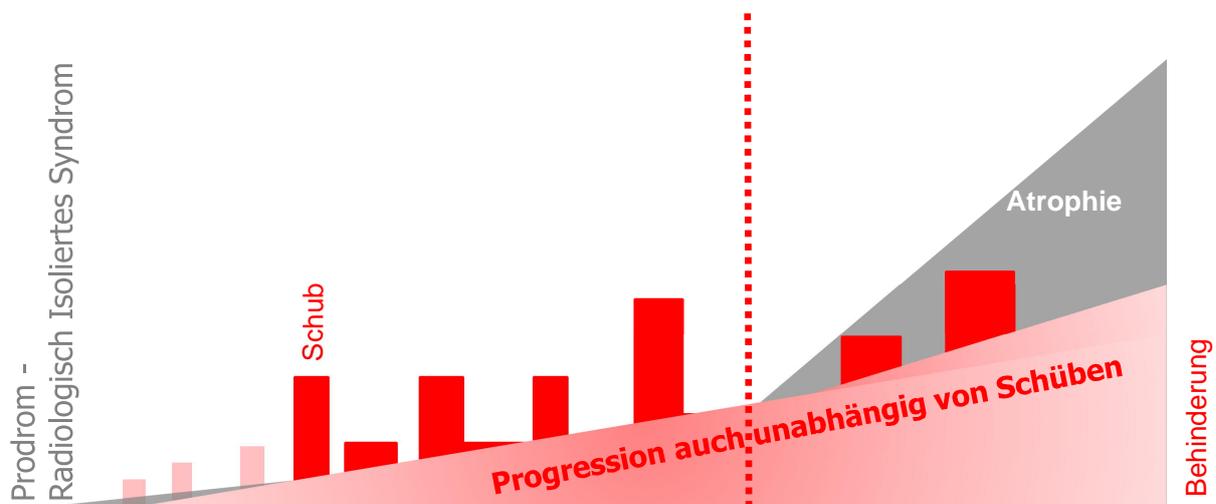


Ist jede MS (in unterschiedlichem Ausmaß) eine progrediente MS?

From Bjornevik et al., JAMA Neurol 2019



Multiple Sklerose



See reviews and preview:

Cell 2021; Brain 2021; Nat Rev Neurol 2019, Nat Rev Neurol 2018; Trends Neurosci 2016; JAMA Neurol 2013; Nat Rev Neurol 2013; Nat Med 2012

MSTKG Therapieempfehlungen

		McDonald MS: Relapsierende MS (RMS)		Progrediente MS (PMS)	
	KIS	RRMS	SPMS	PPMS	
Verlaufsmodifizierende Therapie		(Hoch-) aktiv⁵ Erst- sowie Zweitlinientherapie Gepulste Therapien <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Cladribin • Ocrelizumab Kontinuierliche Therapien <ul style="list-style-type: none"> • Natalizumab³ • Ofatumumab • S1P-Modulatoren (Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod) 	mit Schüben <ul style="list-style-type: none"> • Cladribin • Interferon-b-1b s.c. • Ocrelizumab • Ofatumumab • Ponesimod • Siponimod • (Mitoxantron²) 	ohne Schübe, aber mit MRT-Aktivität <ul style="list-style-type: none"> • Siponimod 	mit klinischer / MRT-Aktivität <ul style="list-style-type: none"> • Ocrelizumab
	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon-b-1a i.m. • Interferon-b-1a s.c. • Interferon-b-1b s.c. 	Mild / moderat <ul style="list-style-type: none"> • Dimethylfumarat • Glatirameracetat⁵ • Interferone⁴ • Teriflunomid • (Azathioprin¹) 			

Wiendl, Gold, ... Zipp
Nervenarzt und Ther Adv Neurol Disord 2021

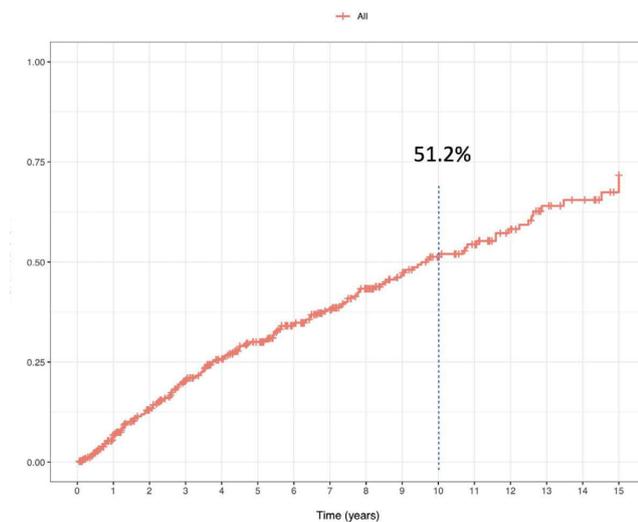


Ergebnisse einer weltweiten RIS (Radiologisch Isoliertes Syndrom)-Kohorte

Generelles Risiko bei RIS, eine MS zu entwickeln:

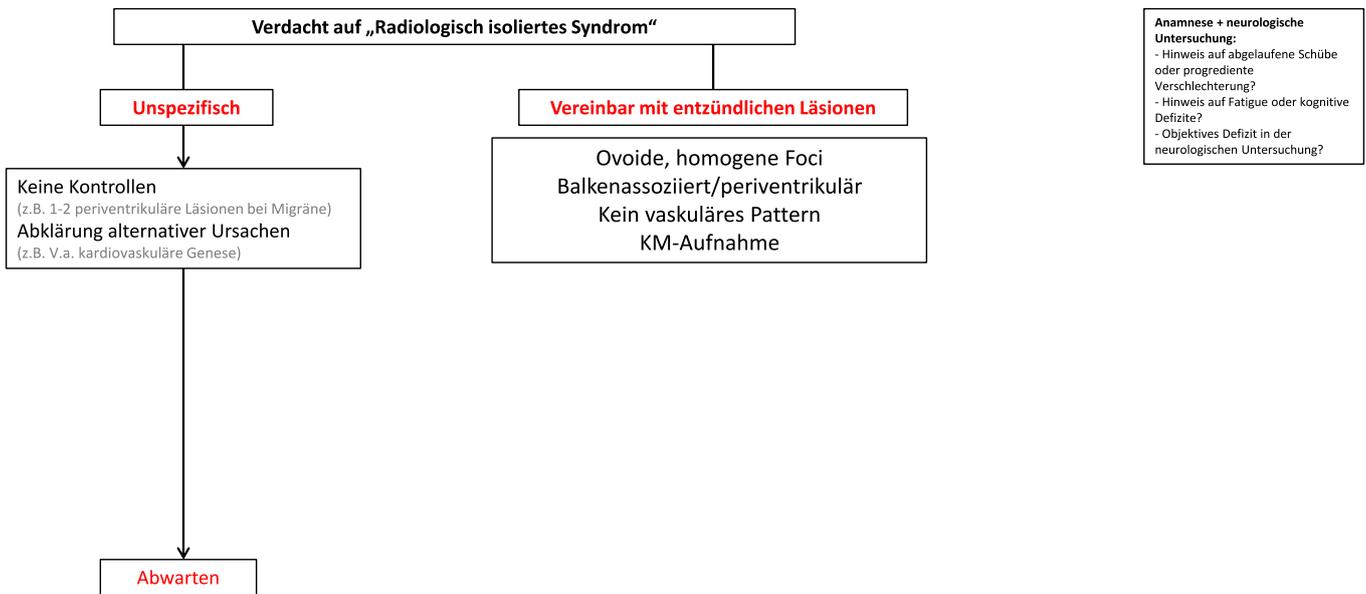
5 Jahre 34% Risiko

10 Jahre 50% Risiko



From Lebrun-Frenay et al, Ann Neurol 2020

Vorgehen bei Verdacht auf Radiologisch Isoliertes Syndrom (RIS)



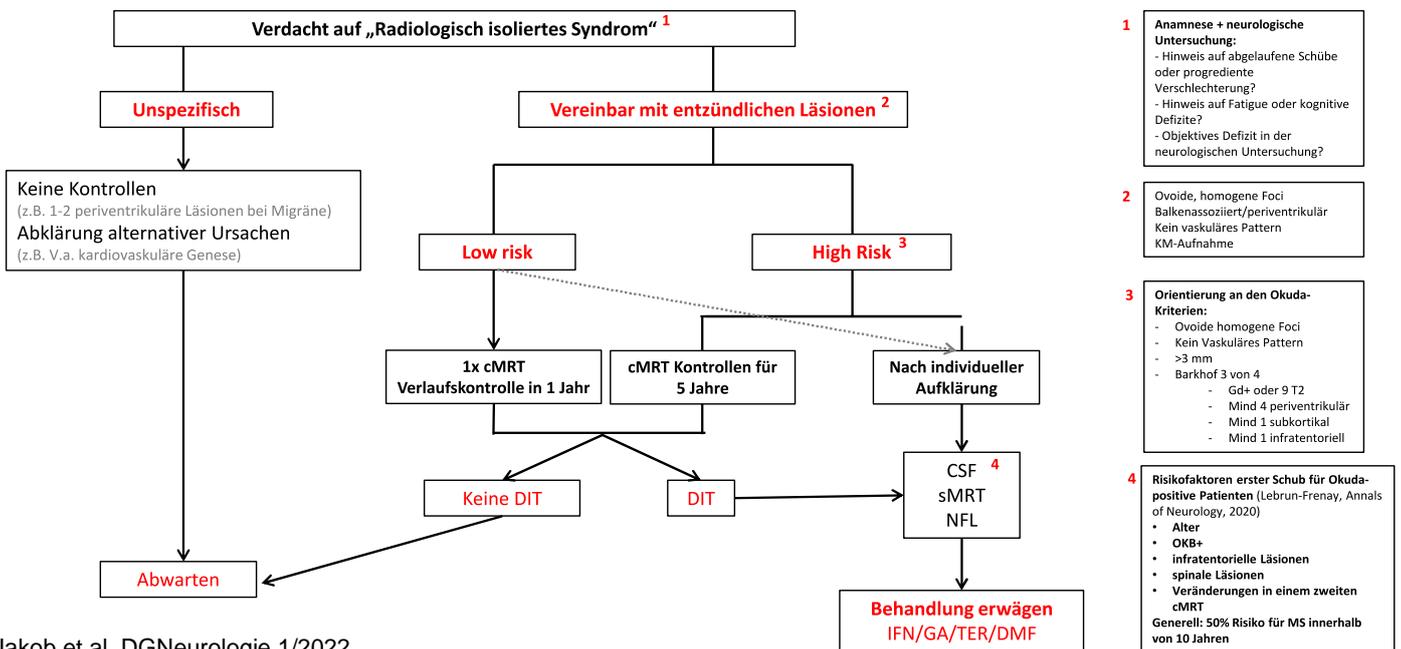
Anamnese + neurologische Untersuchung:

- Hinweis auf abgelaufene Schübe oder progrediente Verschlechterung?
- Hinweis auf Fatigue oder kognitive Defizite?
- Objektives Defizit in der neurologischen Untersuchung?

Jakob et al, DGNeurologie 1/2022



Vorgehen bei Verdacht auf Radiologisch isoliertes Syndrom



1 Anamnese + neurologische Untersuchung:

- Hinweis auf abgelaufene Schübe oder progrediente Verschlechterung?
- Hinweis auf Fatigue oder kognitive Defizite?
- Objektives Defizit in der neurologischen Untersuchung?

2 Ovoide, homogene Foci
Balkenassoziiert/periventriculär
Kein vaskuläres Pattern
KM-Aufnahme

3 Orientierung an den Okuda-Kriterien:

- Ovoide homogene Foci
- Kein vaskuläres Pattern
- >3 mm
- Barkhof 3 von 4
 - Gd+ oder 9 T2
 - Mind 4 periventriculär
 - Mind 1 subkortikal
 - Mind 1 infratentoriell

4 Risikofaktoren erster Schub für Okuda-positive Patienten (Lebrun-Frenay, Annals of Neurology, 2020)

- Alter
- OKB+
- Infratentorielle Läsionen
- spinale Läsionen
- Veränderungen in einem zweiten cMRT

Generell: 50% Risiko für MS innerhalb von 10 Jahren

Jakob et al, DGNeurologie 1/2022

ARISE Trial results presented first time at ECTRIMS October 28th 2022

Methods: Key Inclusion, Exclusion Criteria

Inclusion Criteria

- Males and females ≥ 18 years meeting 2009 RIS criteria¹
- MRI anomalies suggestive of demyelinating disease dated ≥ 2009
- Primary reason for the acquired MRI unrelated to multiple sclerosis
- MRI anomalies do not account for clinically apparent neurological impairments
- Centralized MRI reading of DIS entry criteria (adjudicated consensus)

1. Okuda DT et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology 2009; 72(9): 800-5

Exclusion Criteria

- Women who are pregnant or nursing
- Incomplete medical history or radiological data
- History of remitting symptoms typical of multiple sclerosis
- History of paroxysmal symptoms related to multiple sclerosis
- CNS MRI anomalies better accounted for by another disease process
- Subject is unwilling or unable to comply with study requirements
- Exposure to a multiple sclerosis disease modifying therapy with the past 3 months
- Exposure to glucocorticosteroids within the past 30 days



ECTRIMS 2022

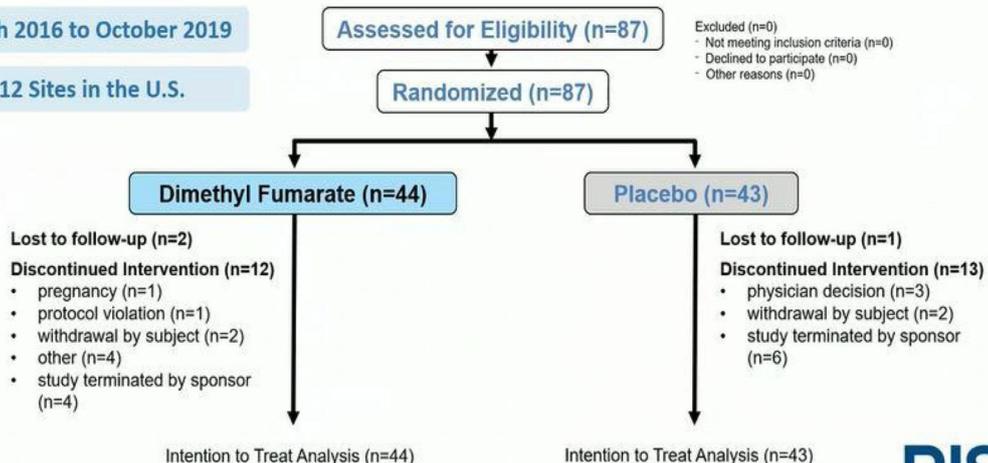


ARISE Trial results presented first time at ECTRIMS October 28th 2022

Results: Patient Disposition

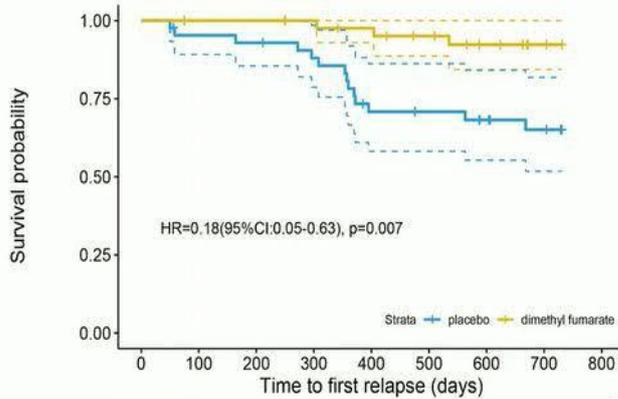
March 2016 to October 2019

12 Sites in the U.S.



ECTRIMS 2022

Results: Risk of First Clinical Demyelinating Event



	Day	0	100	200	300	400	500	600	700	800
Placebo		43	40	39	36	28	27	24	21	0
Dimethyl fumarate		44	43	43	41	39	36	31	27	0

Primary Endpoint

- Following treatment with DMF, the risk of a first clinical demyelinating event during the 96-week study period was highly reduced in the unadjusted Cox proportional-hazards regression model (hazard ratio (HR)=0.18, 95% confidence interval (CI)=0.05-0.63, p=0.007).
- Adjusted analysis*: HR=0.07 (0.01-0.45), p=0.005

*Adjustment for Sex, Age at the time of RIS diagnosis, MS family history, EDSS, T2-weighted hyperintense lesion volume (log-transformed) and presence of gadolinium enhancing lesions (Gd+) at baseline



ECTRIMS 2022

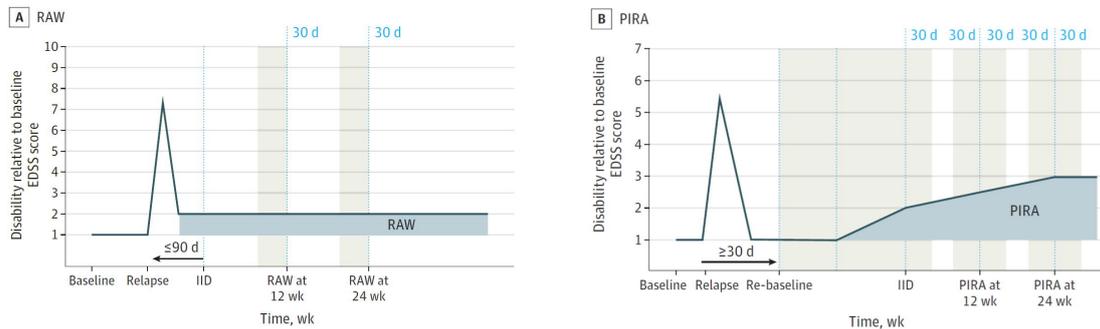


Conclusions

- This is the **first** randomized clinical trial demonstrating the benefit of a disease-modifying therapy in preventing a first acute clinical event in people with RIS
- In this 96-week study, treatment with DMF resulted in over **80% risk reduction** relative to placebo in the prevention of a first clinical event related to CNS demyelination
- The observed safety profile with DMF treatment was consistent with known outcomes reported in prior pivotal studies
- These findings support the benefit of early intervention in the MS disease spectrum
- Additional research involving longer-term follow-up is needed to understand the impact on future disability outcomes



Disease progression independent of relapse activity (PIRA)



In a post-hoc analysis of cCDP in >800 patients with RMS, **88.0% of confirmed disability accumulation was associated with PIRA**, challenging the current clinical distinction of RMS and PMS

cCDP, composite confirmed disability progression; EDSS, Expanded Disability Status Scale; IID, initial increase of disability; PMS, progressive multiple sclerosis; RAW, composite relapse-associated worsening; RMS, relapsing multiple sclerosis

From Kappos et al, JAMA Neurol 2020



Progressive MS - „smoldering“ instead of „burned out“

> Acta Neuropathol. 2018 Apr;135(4):511-528. doi: 10.1007/s00401-018-1818-y. Epub 2018 Feb 13.

Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis

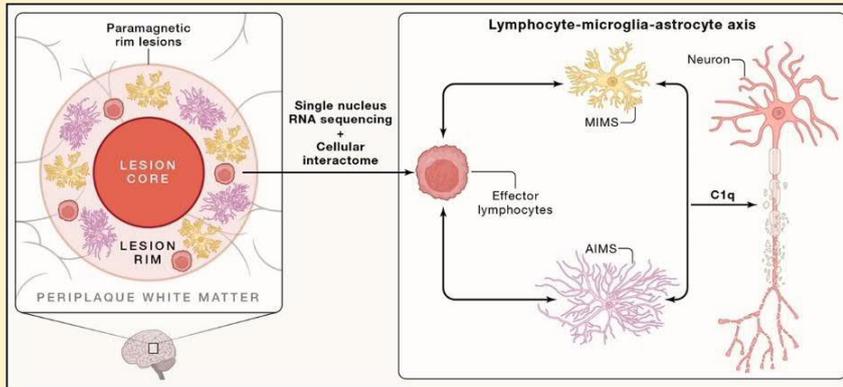
Sabina Luchetti¹, Nina L Fransen¹, Corbert G van Eden¹, Valeria Ramaglia^{1,2}, Matthew Mason¹, Inge Huitinga³

=> in **progressive MS**, with a mean disease duration of 28.6 ± 13.3 years (mean \pm SD), there is **substantial inflammatory lesion activity at time to death**. 57% of all lesions were either active or mixed active/inactive and 78% of all patients had a mixed active/inactive lesion present

From Luchetti et al., Acta Neuropathologica 2018
From Frischer et al, Ann Neurol. 2015

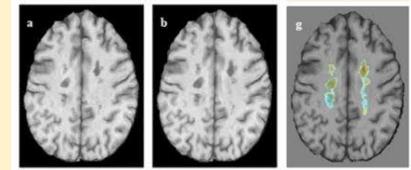
Novel imaging marker smoldering inflammation

Better understanding



From Absinta et al., Nature 2021
Bittner and Zipp, Cell 2021

Better detection



Slowly expanding lesions (SEL)

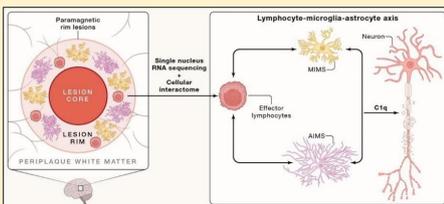
- * ~30% of T2 lesions in SPMS are SEL
- * SEL are associated with clinical progression

From Calvi et al., Neurology 2022



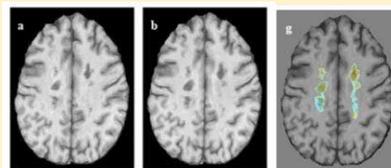
Why is smoldering inflammation becoming a hot topic in 2022?

Better understanding



From Absinta et al., Nature 2021
Bittner and Zipp, Cell 2021

Better detection



SEL/PRL in MRI

From Calvi et al., Neurology 2022

Potential treatment target

Table 1 | BTK inhibitors in clinical development

Drug	Phase
Evobrutinib	3
Tolebrutinib	3
Fenebrutinib	3
Rilzabrutinib	3
Remibrutinib	2
Tirabrutinib	2
Branibrutinib	2
Orelabrutinib	2

From Dolgin, Nat Biotechnol 2021

Einfluss- Faktoren
für die Therapieentscheidung

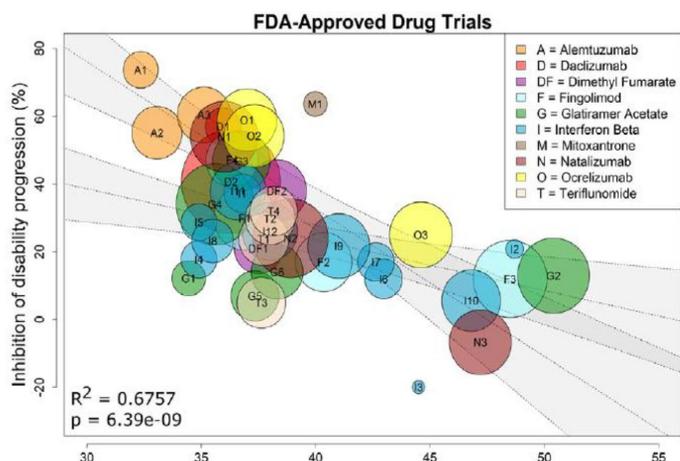


Age and disability accumulation in
multiple sclerosis

Die Entwicklung einer SPMS ist entscheidend für
die langfristige Behinderung

From Scalfari et al, Neurology 2011

Risiko und Therapie bei jungen Patienten

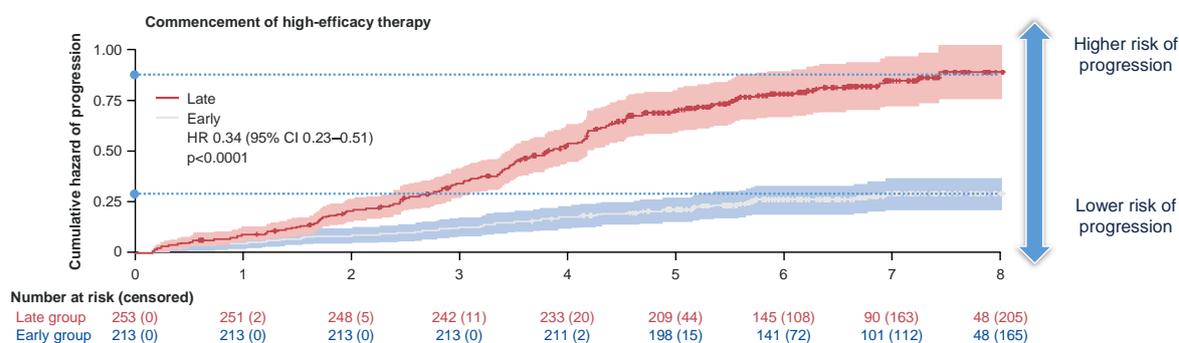


- Aktuell zugelassene Therapien wirken umso besser, je jünger Patienten sind (starke Betonung der fokalen Inflammation)
- Junge Patienten haben eine höhere Remyelinisierungskapazität und zeigen oft bessere Erholung nach fokaler Schubaktivität
- Trotzdem: Bei früherem Beginn langfristig erhöhtes Risiko für SPMS-Konversion => konsequente Therapie

From Weidemann et al., Front Neurol 2017



Delaying initiation of high-efficacy therapy increases the risk of disease progression in patients with RMS (MSBase study)



'High-efficacy therapy' refers to ocrelizumab, rituximab, mitoxantrone, alemtuzumab or natalizumab within this study.

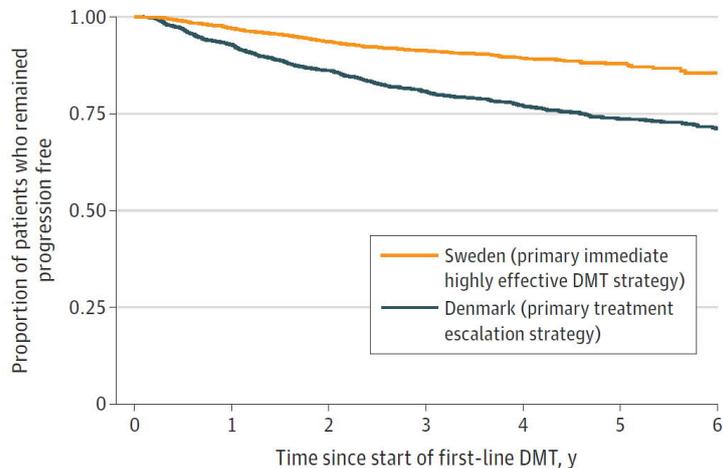
EDSS, Expanded Disability Status Scale; RMS, relapsing MS

From He A, et al, Lancet Neurol 2020

Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Data From 2 Different National Strategies

Tim Spelman, PhD, MD; Melinda Magyari, PhD, MD; Fredrik Piehl, PhD, MD; Anders Svenningsson, PhD, MD; Peter Vestergaard Rasmussen, PhD, MD; Matthias Kant, PhD, MD; Finn Sellebjerg, PhD, MD; Hanna Joensen, BScScientBibl, GradDipB; Jan Hillert, PhD, MD; Jan Lycke, PhD, MD

JAMA Neurol. 2021;78(10):1197-1204. Published online August 16, 2021.



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6
Denmark	2161	1941	1745	1459	1029	587	256
Sweden	2700	2378	2047	1434	860	368	57

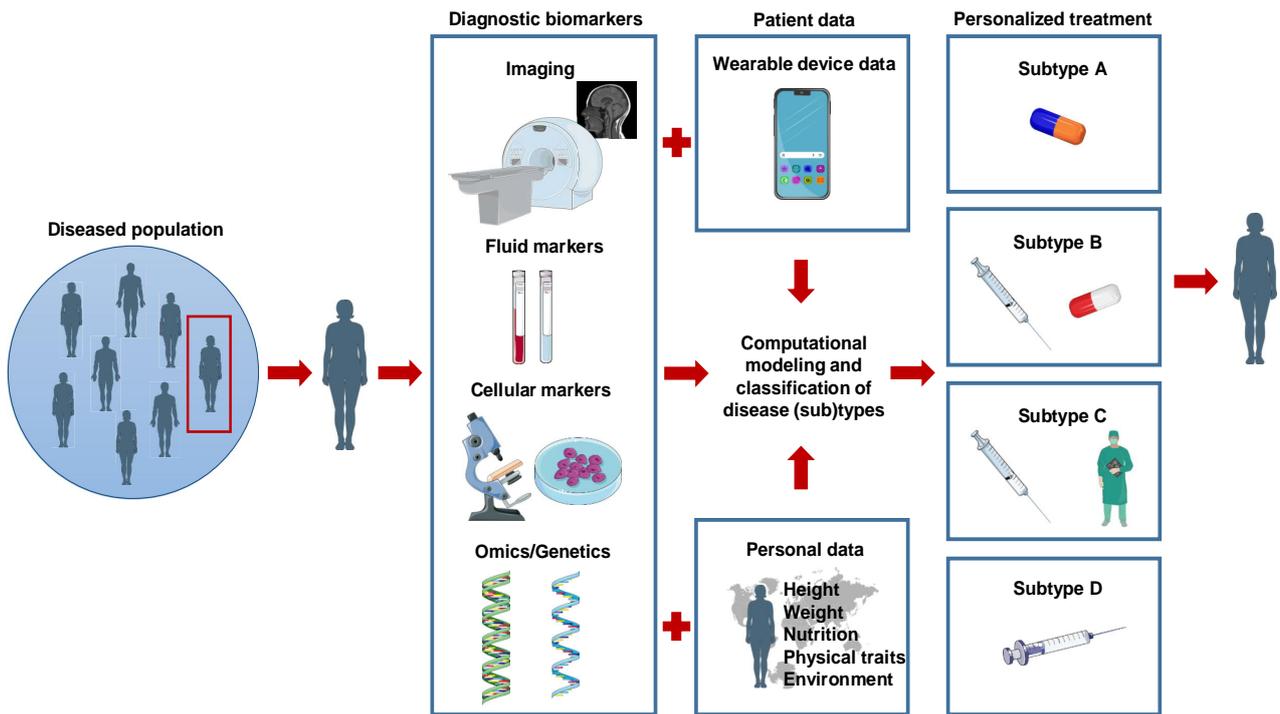


Wann beginnt die Therapie der Behinderung oder SPMS?



Reparatur Strategien

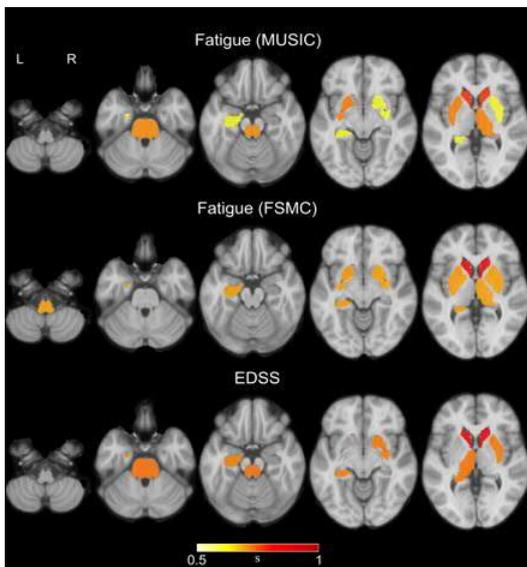
Precision medicine



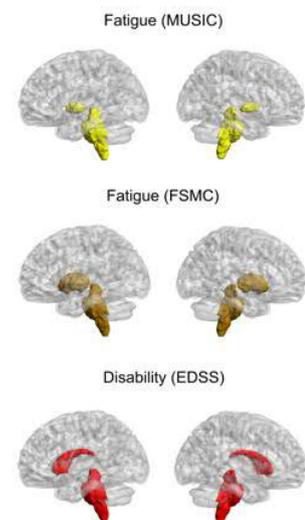
created with <https://smart.servier.com/>



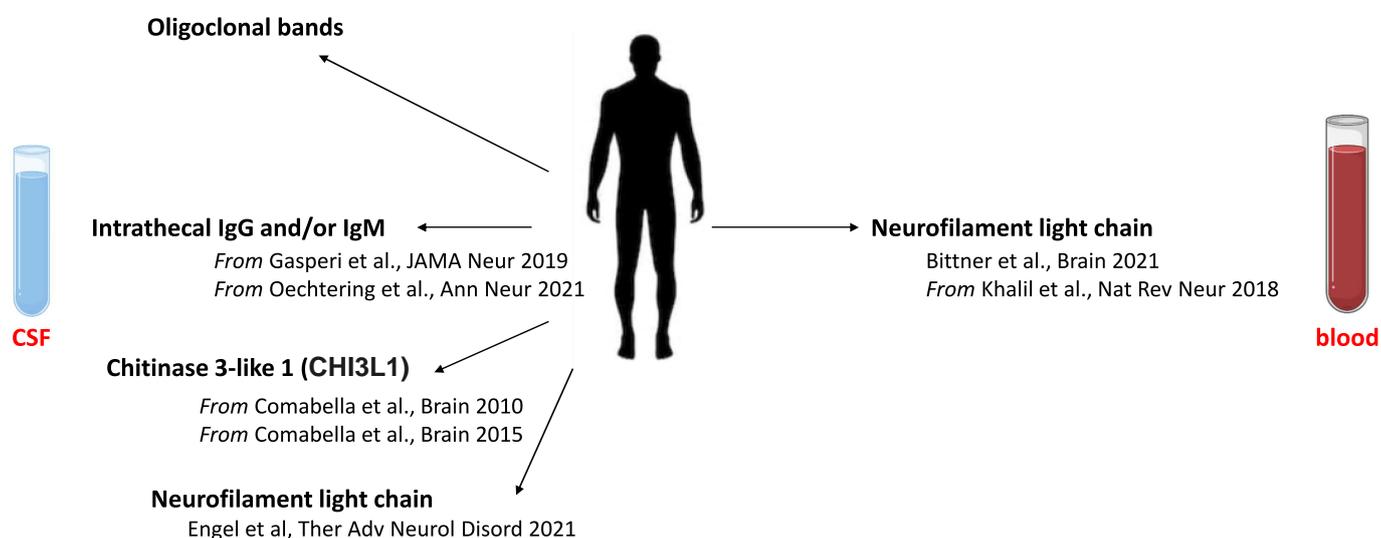
Subcortical Volumes as Early Predictors of Fatigue in Multiple Sclerosis



Predictive causal modeling identified caudate, putamen and pallidum as prognostic factors for fatigue severity and co-localized with network hubs of 4 year progression



CSF/blood (serum) biomarkers



Preanalytic variability of NFL

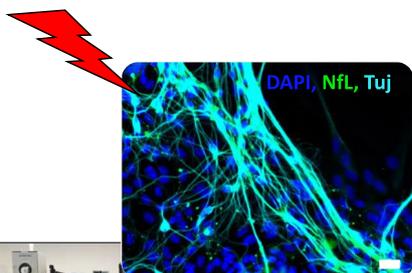
Table 1. Factors influencing preanalytical and analytical variability of blood NfL.

Factor	Type of test	Platform	Number of samples	Influence on NfL levels	References
Freeze-thaw cycles	5 freeze-thaw cycles	ECL	4	-	[12]
	4 freeze-thaw cycles		3	-	[28]
	4 freeze-thaw cycles	SIMOA® HD-1	12	-	[30]
	3 freeze-thaw cycles		6	-	[27]
	1,2,3 freeze-thaw cycles		5	Increase, $P < 0.05$	[29]
Exposure to room temperature	1 to 8 days at 4°C	ECL	4	-	[12]
	1 to 8 days at RT		4	-	[12]
	8 days at RT		3	-	[28]
	1 to 7 days at RT	SIMOA® HD-1	241	-	[25]
	5 days at 4°C		5	Increase, $P < 0.05$	[29]
	5 days at RT		5	Increase, $P < 0.05$	[29]
	3 or 5 days at RT		12	-	[27]

+ Can be measured in **serum or plasma, very stable**

+ **Simpler to conduct** than MRI or OCT

Neurofilament in einer Kohorte von Betroffenen mit beginnender MS

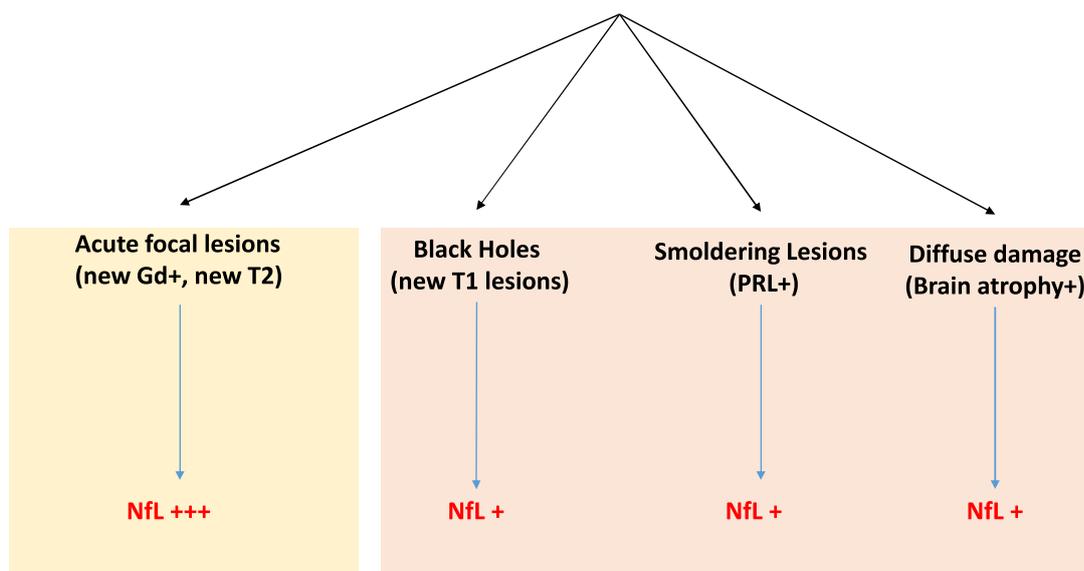


Neurofilament verbessert die Genauigkeit der Diagnose, hat prognostischen Wert, reflektiert Therapieentscheidungen und erlaubt die Prädiktion von PIRA nach 6 Jahren

Bittner et al, EBioMedicine 2020
Uphaus et al, EBioMedicine 2021
Bittner et al, Brain 2021



Serum NfL Increase



Numerous studies, reviewed in Bittner et al, Brain 2021 and Benkert et al, Lancet Neurol 2022

Steffen et al, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022

e.g., Maggi et al, Neurology 2021

e.g., Uphaus et al., Ebiomedicine, 2021
Studies reviewed in Kapoor et al, Neurology 2020

Infektionen unter hochaktiven Therapien

- Schwedische Kohortenstudie:
 - 3260 Rituximab
 - 1588 Natalizumab
 - 1535 Fingolimod
 - 2217 IFNb/GA
 - 42645 Vergleichskohorte

Key findings:

- Infektionsrisiko MS gegenüber Normalbevölkerung erhöht
- Schwere Infekte (→ stationäre Behandlung) unter Rituximab deutlich erhöht (HR 1,7)
- Fingolimod und Natalizumab: häufiger virustatische Herpesmedikation (HR 1,82 bzw 1,71)

From Luna et al., JAMA Neurol 2019



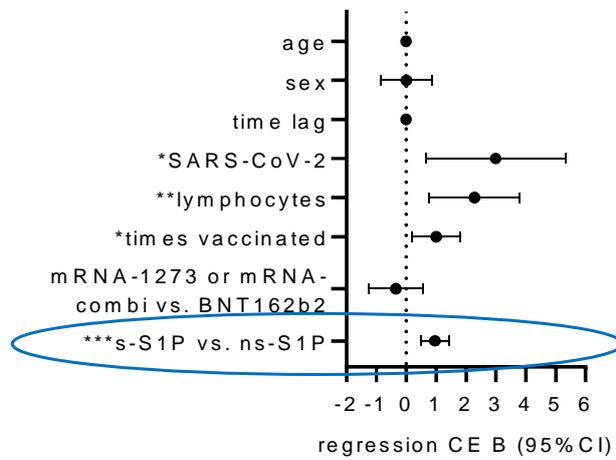
SARS CoV 2 Impfung

Keine Besonderheiten unter Interferon, Glatirameracetat, Teriflunomid, Fumaraten, Natalizumab

Impfeffekt kann verringert sein unter einigen DMTs, daher:

- S1P Modulatoren → wenn mögl. 2-4 Wo vor Initiierung
- Cladribin → wenn mögl. 2-4 Wo vor Initiierung
- Alemtuzumab → wenn mögl. 4 Wo vor Beginn; 6 Monate nach letzter Injektion
- Ocrelizumab → wenn mögl. 4 Wo vor Beginn; 3-4 Monate nach Gabe

Effekt von selektiven versus non-selektiven S1P modulatorischen Medikamenten auf die Impf-Antwort



Anti-spike-SARS-CoV-2 Titer (log10) sind erhöht in Patienten nach Behandlung mit selektiven s-S1P (Sphingosin-1-Phosphat) im Vergleich zu nicht selektiven ns-S1P modulatorischen Medikamenten

Schraad et al, EBioMedicine. 2022



Wirksamkeit von Impfungen unter Immuntherapie/Abstände

Wirkstoff Zeit nach letzter Gabe	Kontinuierlich	0-4 Monate	4-6 Monate	6-12 Monate (bei Impulstherapien)	> 12 Monate (bei Impulstherapien)
Dimethylfumarat	Green				
IFN - beta	Green				
Teriflunomid	Light Green				
Glatirameracetat	Light Green				
Natalizumab	Light Green				
Fingolimod/Ozanimod/Siponimod	Yellow				
Ocrelizumab		< Abstand 4 Monate	Yellow		
Cladribin Tabletten		Yellow	*	Green	Green
Alemtuzumab		< Abstand 4 Monate	Yellow	Light Green	Green
Mitoxantron	Red	in Abhängigkeit BB	in Abhängigkeit BB	in Abhängigkeit BB	in Abhängigkeit BB
ahST	Red	Red	Min. erste 6 Monate	in Abhängigkeit BB	in Abhängigkeit BB



AKTUELL: Gripeschutzimpfung

Generell:

- Influenza führt bei MS-Patienten zu einer verdoppelten Hospitalisierungsquote
- Erhöhtes Schubrisiko durch Influenza-Infektion
- De Keyser et al., J Neurol Sci 1998: 180 Patienten → 33% mit Schüben durch Influenza

STIKO-Empfehlung:

Influenza-Impfung bei allen MS-Patienten empfohlen (insbesondere falls schon einmal ein Schub auf eine Infektion mit viralem Erreger folgte)

„Impfungen können eine Multiple Sklerose auslösen.“

NEIN

„Impfungen erhöhen das Schubrisiko.“

NEIN (bis auf wenige Lebendimpfungen)

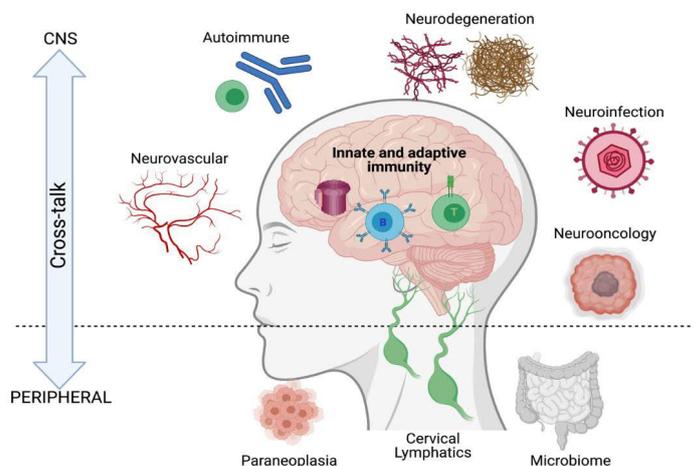
„Infekte erhöhen das Schubrisiko.“

JA



Eine nicht beantwortete Frage:

Was passiert mit den gutartigen/notwendigen Immunprozessen im Gehirn unter immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapie?



Irani, Nath, Zipp, Brain 2021

zipp@uni-mainz.de





Interessenskonflikte

- Advisory Boards und Vorträge: Allergan, Lilly, Teva, Amgen, Novartis, Hormosan, Lundbeck, Zuellig Pharma
- Gründerin Headacy





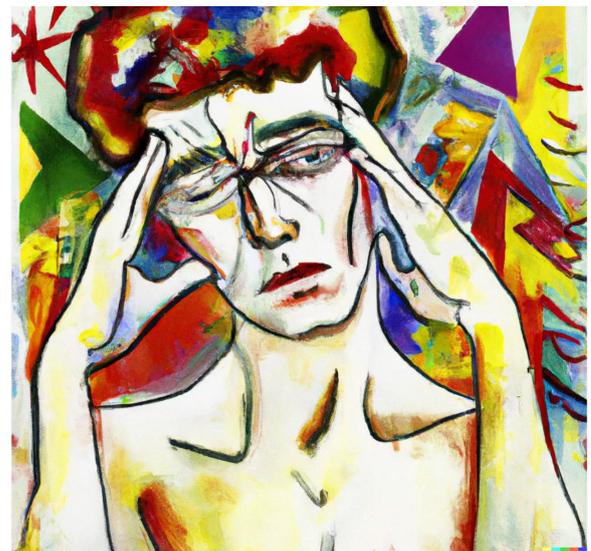
Worum soll es gehen?

- Wie komme ich zur Diagnose bei Kopfschmerzen?
- Welche Diagnostik ist notwendig?
- Wie therapiere ich Kopfschmerzen?



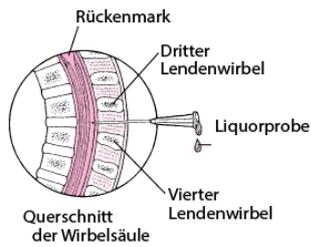
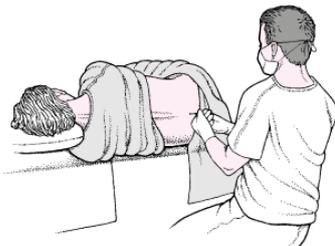
Fall Nr.1

- 25j Frau
- Stellt sich in der Notaufnahme mit stärksten Kopfschmerzen seit 6 Stunden vor
- Kopfschmerz holocephal , begleitet von Übelkeit und Rhinorrhö rechtsseitig
- Keine relevanten Vorerkrankungen
- Medikation: Orale Kontrazeption





Und nun?



<https://www.msmanuals.com/de-de/profi/neurologische-krankheiten/neurologische-tests-und-verfahren/lumbalpunktion-liquorpunktion>
<https://www.alta-klinik.de/mrt/kopf/>
<https://www.gesundheitsfrage.net/frage/starke-obere-hws-beschwerden>

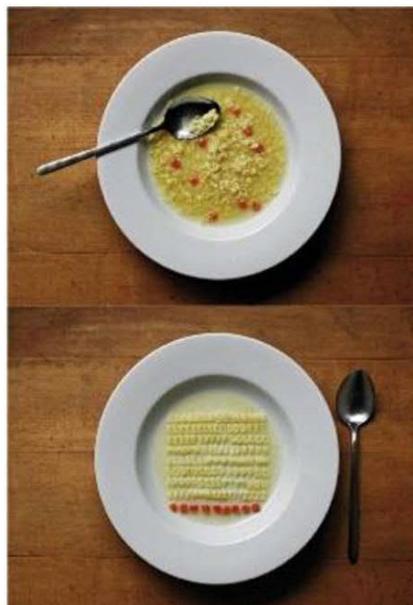
<https://medizin-aspekte.de/wie-finde-ich-einen-guten-augenarzt-und-worauf-muss-ich-achten-113837/>
<https://naturheilpraxis-osteopathie-luebeck.de/osteopathie/was-ist-osteopathie>





FOMF

FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG



Ursus Werhli. Die Kunst Aufzuräumen



1 Ausschluss symptomatischer Kopfschmerz



- Pathologischer neurologischer Untersuchungsbefund
- Neu aufgetretener Kopfschmerz bei älteren Patienten
- Zunehmende Frequenz und Intensität der Kopfschmerzen
- Plötzlicher Beginn der Kopfschmerzen
- Neu-aufgetretener Kopfschmerz bei bestehenden Risikofaktoren wie HIV oder Krebs
- Kopfschmerz mit Zeichen einer systemischen Erkrankung (z.B. Fieber, Meningismus, Ausschlag)
- Papillenödem
- Wiederholtes Kopftrauma
- Corona-Impfung



Zurück zu Fall Nr.1: Hinweise für symptomatischen Kopfschmerz?



- 25j Frau
- Stellt sich in der Notaufnahme mit stärksten Kopfschmerzen seit 6 Stunden vor
- Kopfschmerz holocephal , begleitet von Übelkeit und Rhinorrhö rechtsseitig
- Keine relevanten Vorerkrankungen
- Medikation: Orale Kontrazeption



2 Anamnese

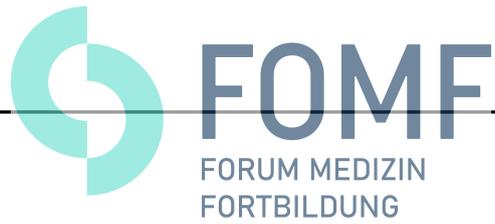


Aber was soll ich fragen?





<https://openai.com/dall-e-2/>



Sekunden



- Trigeminusneuralgie



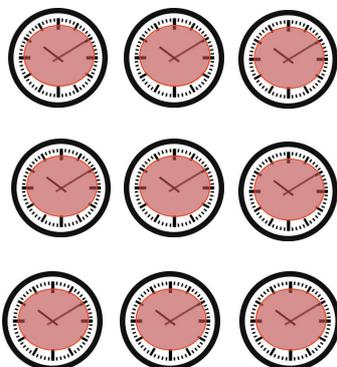
Minuten bis zu 3 Stunden



- Clusterkopfschmerz



Mindestens 4 Stunden



- Migräne





Sonderform: streng einseitiger Kopfschmerz



Trigeminoautonome Kopfschmerzen

Dauerkopfschmerz	Attacken-Dauer		
Hemicrania Continua	Cluster-Kopfschmerz	Paroxysmale Hemicranie	SUNCT/SUNA
Kontinuierlicher Schmerz	15 – 180 min 0,5 – 8/Tag	2 – 30 min 5 – 15/Tag	5 – 600 Sekunden >100/Tag
			Frequenz





DEUTSCHE MIGRÄNE-
UND KOPFSCHMERZ-
GESELLSCHAFT

Kopfschmerz-Kalender



Bitte vermerken Sie Ihre Medikamente, die Sie bei Kopfschmerzen einnehmen:

A _____
B _____
C _____

Schmerzstärke:
X stark I mittel ✓ leicht

Dauer:
 weniger als 6 Stunden
 7-12 Stunden
 länger als 12 Stunden

Psychische und körperliche Auslöser

1. Aufregung/Stress
2. Erholungsphase
3. Änderung im Schlaf/Wach-Rhythmus
4. Menstruation
5. Ihr persönlicher Auslöser _____

6. Ein weiterer persönlicher Auslöser _____

Nahrungsmittel/Getränke als Auslöser

- A. Käse
- B. Alkoholische Getränke
- C. Schokolade
- D. Kaffee, Cola
- E. Ihr persönlicher Auslöser _____
- F. Ein weiterer Auslöser _____

Bitte tragen Sie Symbol, Zahl oder Buchstabe ein.

MONAT _____																				
Tag	Schmerzzeit und Ort		Begleitsymptome					Anzahl der			Hat Ihnen das Mittel geholfen									
	Stärke	Dauer	plötzlich/ plötzl. drückend	Einseitig	Beidseitig	Erschmen	Übelkeit	Lärmichau	Lichtichau	Schläunngen	Tag	Auslöser	Medikamente	Tropfen	Tabletten	Zapfchen	ja	nein	erung	
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				
9																				
10																				
11																				
12																				
13																				
14																				
15																				
16																				
17																				
18																				
19																				
20																				
21																				
22																				
23																				
24																				
25																				
26																				
27																				
28																				
29																				
30																				
31																				



Zurück zu Fall Nr.1: Diagnose?

- 25j Frau
- Stellt sich in der Notaufnahme mit stärksten Kopfschmerzen seit **6 Stunden** vor
- Kopfschmerz holocephal , begleitet von Übelkeit und **Rhinorrhö rechtsseitig**
- Keine relevanten Vorerkrankungen
- Medikation: Orale Kontrazeption





Zusatzsymptome ändern nichts an der Hauptdiagnose



Trigeminoautonome oder vegetative Begleitsymptomatik



Clusterkopfschmerz



Migräne





Unruhe oder Ruhebedürfnis



Clusterkopfschmerz

Migräne



Die Sache mit dem Nacken...



Nackenschmerz ist ein typisches Symptom der Migräne



207 Patienten mit Nackenschmerzen wurden untersucht

- Der Schmerz wurde durch Wetterveränderungen ausgelöst
- Die Erkrankung liegt in der Familie
- Der Schmerz begann im Nacken
- Sie hatten andere Symptome wie Schwindel und Benommenheit
- Die Nackenschmerzen traten vor anderen Symptomen auf
- Sie hatten mit Übelkeit und Erbrechen zu kämpfen

→ **91% der Patienten litten unter einer Migräne**

Viana et al. When cervical pain is actually migraine: An observational study in 207 patients. Cephalalgia 2018.



Muss ich eine Bildgebung machen bei primären Kopfschmerzen?





Einziges Symptom: Neuer Kopfschmerz

- Große, prospektive Studie (General Practitioner Research Database)
- Auswertung von 21.758 neu aufgetretenen klinischen primären Kopfschmerzen und 63.921 neu-aufgetretenen klinisch nicht zuordenbaren Kopfschmerzen

Risiko maligner Hirntumor bei primären Kopfschmerzen: **0,045%**

Risiko maligner Hirntumor bei mit nicht klassifizierbaren Kopfschmerz: **0,15%**

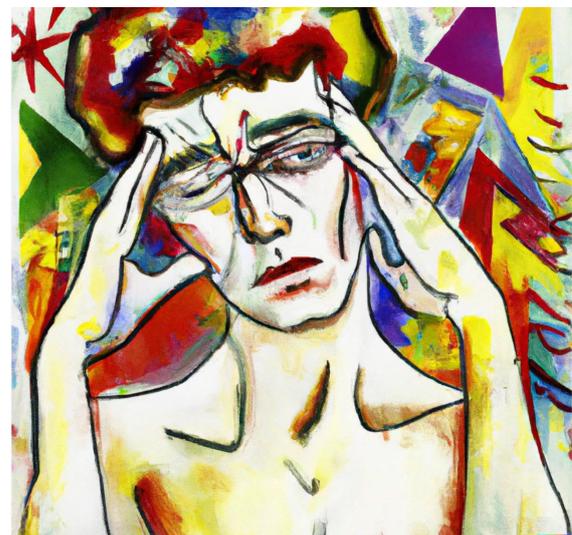
Risiko maligner Hirntumor im Alter > 50 Jahren: **0,28%**

Kernick D et al. What happens to new-onset headache presented to primary care? A case-cohort study using electronic primary care records, Cephalalgia. 2008; 28(11):1188-95.



Fall Nr.1

- 25j Frau
- Stellt sich in der Notaufnahme mit stärksten Kopfschmerzen seit 6 Stunden vor
- Kopfschmerz holocephal , begleitet von Übelkeit und Rhinorrhö rechtsseitig
- Keine relevanten Vorerkrankungen
- Medikation: Orale Kontrazeption



Akuttherapie der Migräne



- Das was hilft
- Möglichst frühzeitig
- Passende Applikationsform

- Keine Opiate!
- Nichtmedikamentöse Maßnahme!
- Realistische Erwartungen!
- Nicht zu häufig!



Triptane: 5HT_{1B/1D}-Rezeptor Agonisten



Almotriptan	12,5mg
Eletriptan	20-40mg
Frovatriptan	2,5mg
Naratriptan	2,5mg
Rizatriptan	10mg
Sumatriptan	50-100mg p.o. 25mg Suppositorium 10/20mg Nasenspray 3, 6mg s.c.
Zolmitriptan	2,5mg p.o. 5mg nasal

persönliche Sicht der Referentin



Medikamentöse Prophylaxe der Migräne



- Für die Patienten, deren Lebensqualität durch Migräne beeinträchtigt ist
- Bei Gefahr der Chronifizierung
- Bei Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch
- Immer auf nicht-medikamentöse Maßnahmen hinweisen

persönliche Sicht der Referentin



Substanzen der Wahl



- **Metoprolol** 50-200mg/d
- Propranolol 40-240mg/d
- Flunarizin 5-10mg/d
- (Valproinsäure 500-1200mg/d, off label)
- **Topiramate** 25-100mg/d
- **Amitriptylin** 10-50mg/d
- Onabotulinumtoxin A (chronische Migräne)
- CGRP-Antikörper (Therapierefraktäre Migräne)

AWMF Leitlinien Therapie der Migräne





Leitliniengerechte Akuttherapie von Clusterkopfschmerzen



Wirkstoff	EBM-Kriterien	Wirkung/Bemerkungen	Darreichung u. Dosierung
Sumatriptan	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> • Med. Mittel der ersten Wahl zur Attackenkupierung • In >75% der Pat. Innerhalb von 5-20 Minuten sicher Beschwerdefreiheit • Orale Triptane wirken zu spät (meist erst nach der Attacke) • In Langzeitstudien keine nachlassende Wirksamkeit bei häufiger Gabe • Unproblematisch in Kombination mit Lithium, Corticoiden oder Kalziumantagonisten 	6 mg s.c. mit Autoinjektor, bei Spritzenphobie od. starken NW 20 mg als Nasenspray möglich
Zolmitriptan	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> • Zwei Studien zur Wirksamkeit 	5 mg als Nasenspray
Sauerstoff	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> • Bei frühzeitiger anwendung effektive und schnell wirksame Intervention zur Attackenkupierung • Vorbeugend nicht wirksam • Wirkung zu Attackenbeginn am größten • Erfolg u.a. vom Alter des Patienten abhängig, insgesamt etwa 60-80% 	>8-15 Liter 100%igen O ₂ über 15-20 Min. über non-breather Gesichtsmaske
Lidocain	↑	<ul style="list-style-type: none"> • Erfolg etwa bei 25-30% ebenfalls innerhalb weniger Minuten • Ausschaltung der peripheren (parasympthischen) Endstrecke der CKS-Symptome durch Nervenblockade • Versuch vor allem für Patienten mit KI für Triptane 	1 ml 4-10%ige Lidocain-Lsg. In das ipsilaterale Nasenloch bei 45 Grad nach hinten rekliniertem und 30-40 Grad zur ipsilateralen Seite geneigtem Kopf



Cluster Kopfschmerz Akuttherapie



- 1. Wahl:
 - 100% Sauerstoff
über Non-Rebreather Maske
von 12l/min über
15-20 Minuten



Paroxysmale Hemikranie,
Hemicrania continua

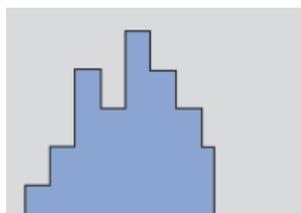


SUNCT/SUNA

- Lamotrigin



Cluster Kopfschmerz - Prophylaxe - 1. Wahl



Verapamil

Prednison

Tag	
1	40-40-40mg
2	40-40-80mg
3	80-80-80mg
4	80-80-120mg
bis	3x120mg
ggf.	bis 960mg/d

Tag	
1-5	100mg
6-8	80mg
9-11	60mg
12-14	40mg
15-17	20mg



Cluster Kopfschmerz Prophylaxe 2. Wahl und Alternativen



- 2. Wahl:
 - Lithium 600-1500mg/d (Serumspiegel 0,6-0,8ml/l)
 - Topiramate (100-200mg/d)
- Alternativen
 - Valproat
 - Occipitalis Blockade
 - Ketamin i.v.
 - Botox
 - Dihydroergotamin i.v.
 - Kurzzeitprophylaxe (Frovatriptan/Naratriptan/Ergotamin)
 - Galcanezumab



LSD schüttelt das Gehirn einmal durch. | NZZ



Kopfschmerz vom Spannungstyp





Hinterfragen Sie die Diagnose!



Neue Medikamente

- Lasmiditan
- Rimegepant
- Atogepant





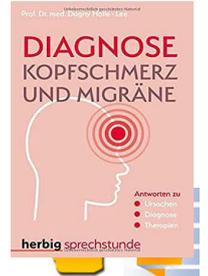
 headacy

<https://www.headacy.com/>

Migräne Doc



migraene_doc



 **FOMF**
FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG

Hirntumoren

Ulrich Herrlinger

Sektion Klinische Neuroonkologie

Klinik für Neurologie und Centrum für Integrierte Onkologie

Universitätsklinikum Bonn

FOMF Neurologie, Köln 2023



Hirntumorentitäten

Primäre Hirntumoren

(Auswahl)

Sekundäre Hirntumoren

Neuroepitheliale Tumoren

Gliome:

- Astrozytäre Tumoren
- Oligodendrogiale Tumoren

• Ependymom

andere:

- Medulloblastom
- Neuronale/Glioneuronale Tumoren

Meningeale Tumoren

- Meningeom

Keimzelltumoren

Lymphome (PZNSL)



Metastasen

Lokalisation

Primärtumor:

- Niere
- Lunge
- Darm
- Haut
- Brust

Primäre Hirntumoren

(Auswahl)

Inzidenz: 19,4 / 100000 Ew pro Jahr; 3,5 % aller Tumorerkrankungen

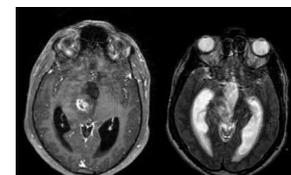
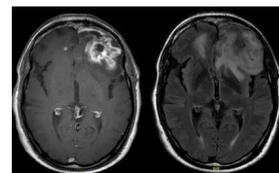
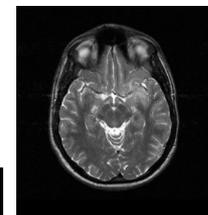
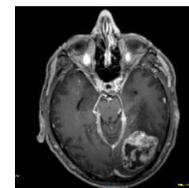
	Inzidenz/10 ⁵ Ew	Häufigkeit	med. Alter
Gliome:	6,6	34%	53
Glioblastom:	3,2	17%	64
Anaplastisches Astrozytom:	0,4	2,1%	51
Anaplastisches Oligodendrogliom:	0,6	0,1%	46
Astrozytom / Oligodendrogliom:	0,7	3,7%	47/45
PNET/Medulloblastom:	0,2	1%	9
Meningeom:	6,6	36%	63
Lymphome (PZNSL):	0,46	2,4%	60

CBTRUS 2011



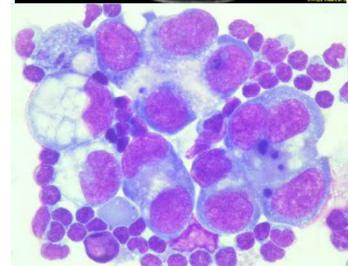
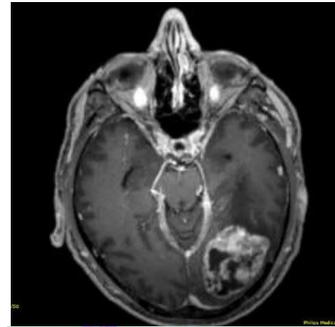
Symptomatik bei Hirntumoren

- **fokal-neurologische Defizite**
 - sensomotorische Hemiparese, Hemianopsie
- **epileptische Anfälle**
 - fokal oder sekundär generalisiert
- **organisches Psychosyndrom**
 - Verlangsamung, reduzierte Kritikfähigkeit, Aggressivität, Konzentrationsstörungen
- **Hirndrucksymptome**
 - Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen



Diagnostik bei Hirntumoren

- Bildgebung inclusive Kontrastmittel, vorzugsweise Kernspintomographie
- Liquoruntersuchung bei Tumoren, die häufig im Liquorraum metastasieren (Medulloblastom, ZNS-Lymphom)
- (Teil)Resektion oder stereotaktische Biopsie zur histologischen Sicherung

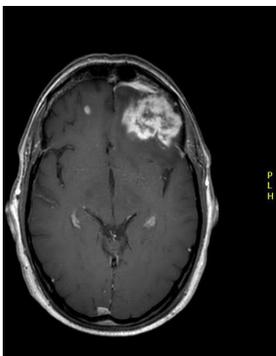


Aus:
Strik und
Prömmel,
Nervenarzt 2010

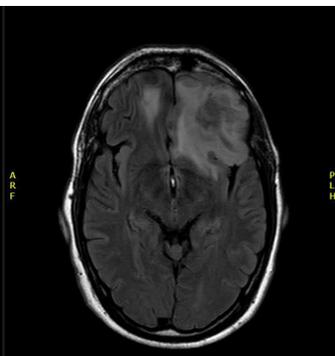


MR-Diagnostik: Standard

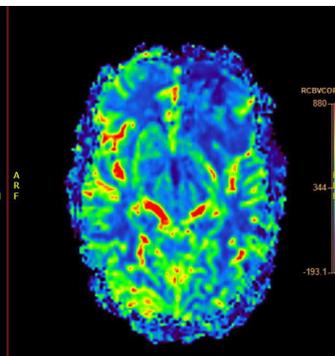
Advanced Imaging



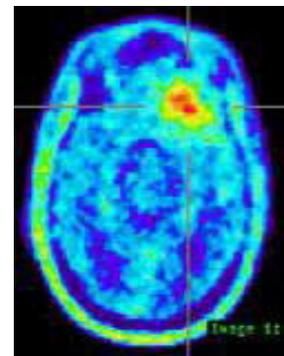
T1 +
Kontrastmittel
(Zentrum aggressiven
Wachstums)



FLAIR/T2
(Infiltration, Ödem)

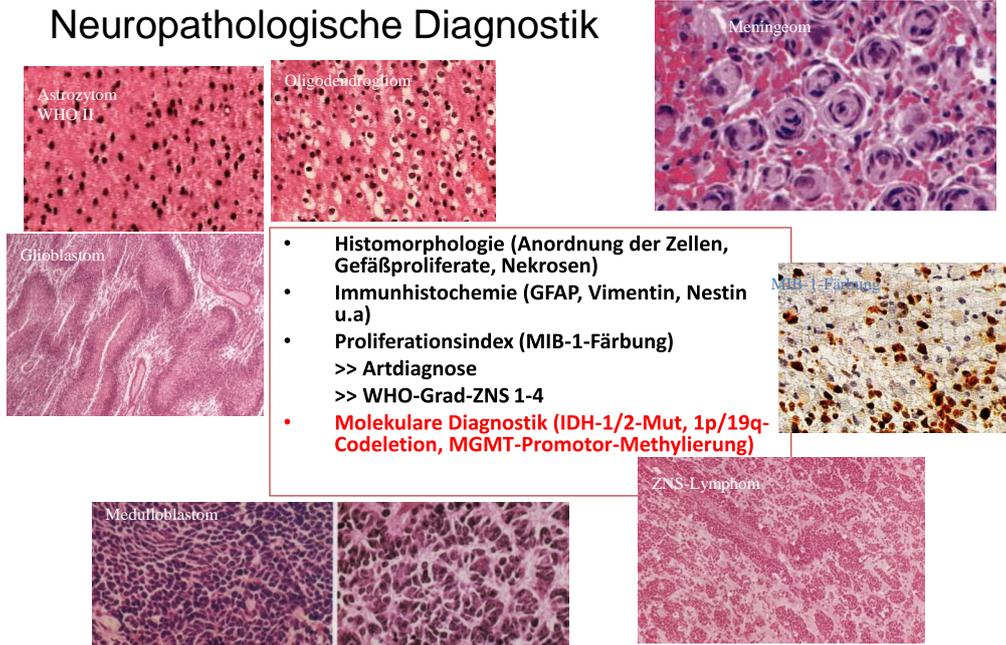


MR-Perfusion
(Hyperperfusion)

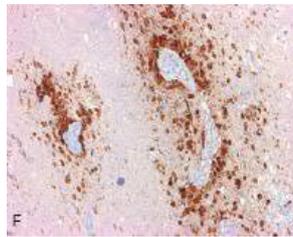


FET-PET
(Hypermetabolismus)

Neuropathologische Diagnostik



1. GLIOME

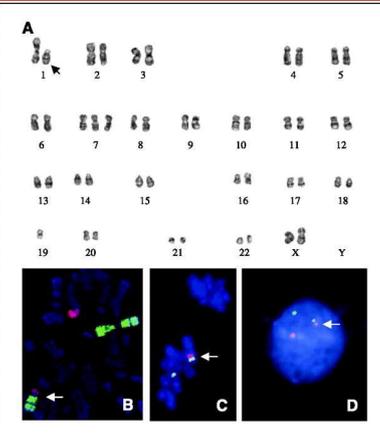


IDH-1/2 Mutation
 - Mutationsspez AK
 - Sequenzierung

 >>> Grad II/III Astrozytome Oligodendrogliome positiv

1p/19q Codeletion
 - FISH, MLPA

>>> differenziert Oligodendrogliome (+) von Astrozytomen (-)

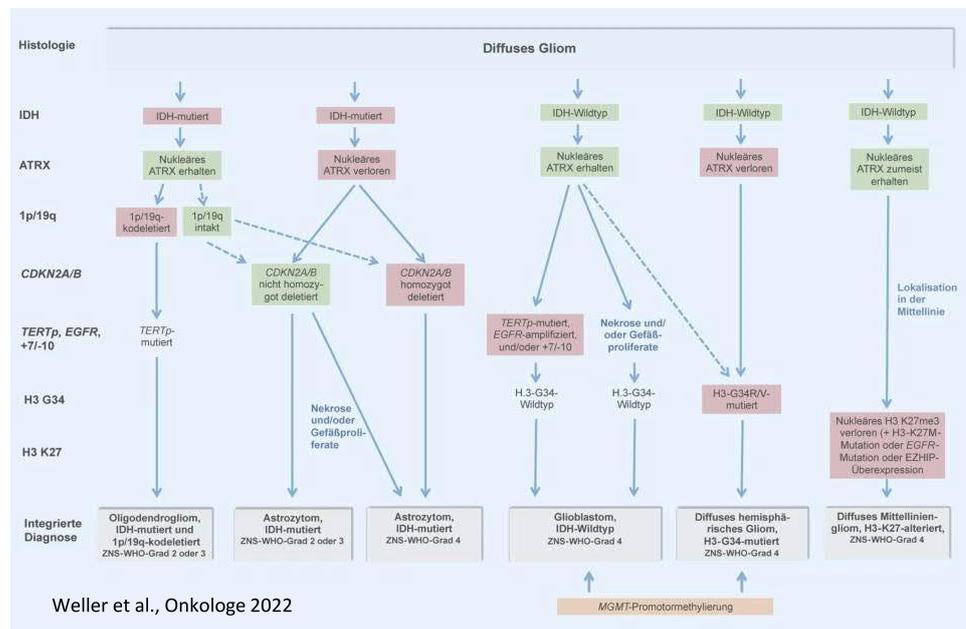


MGMT-Promotor-Methylierung
 - Pyrosequenzierung
 >>> Hypermethylierung ist prädiktiv für Ansprechen auf alkylierende Chemo und prognostisch für längeres Überleben

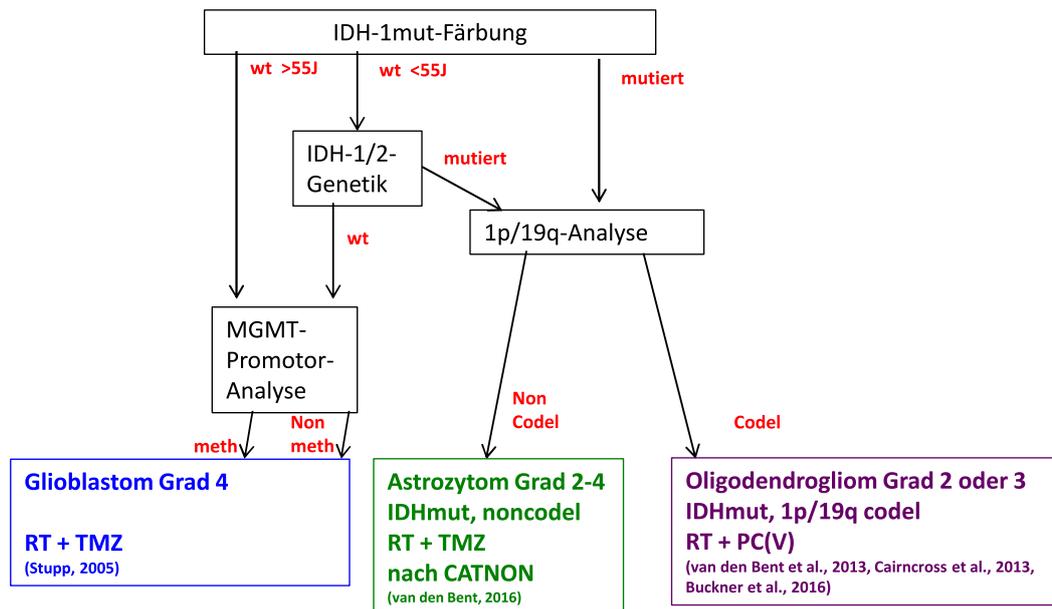
O⁶-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT, AGAT), ein DNA-Reparaturenzym, hebt die Wirkung von Alkylantien auf:



Diagnose in Verbindung aus histologischen und molekularen Befunden



Gliom-Diagnose nach WHO 2021 ist unmittelbar therapierelevant....



...und essentiell für die Abschätzung der Prognose bei Gliomen

WHO ZNS Grad 2

- Oligodendrogliom IDH-mutiert, 1p/19q codel
- Astrozytom IDH-mutiert, 1p/19q non-codel

Med. Überleben

14 Jahre
>10 Jahre

WHO ZNS Grad 3

- Oligodendrogliom IDH-mutiert, 1p/19q codel
- Astrozytom IDH-mutiert, 1p/19q non-codel

>10 Jahre
4-10 Jahre

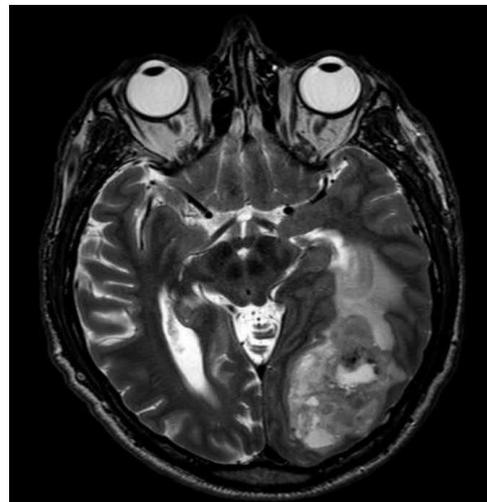
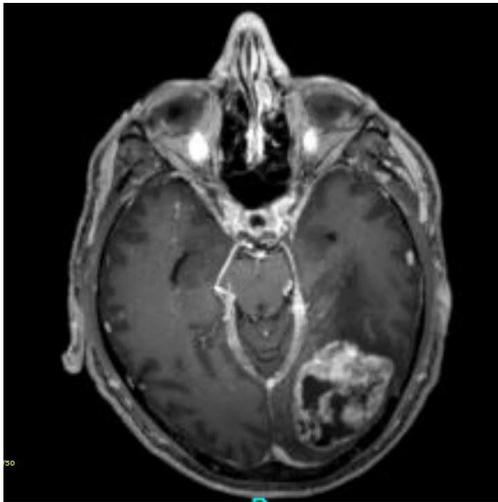
WHO ZNS Grad 4

- Astrozytom IDH-mutiert, ZNS Grad 4
- Glioblastom IDH-wt, MGMT-Promotor methyliert
- Glioblastom IDH-wt, MGMT-Promotor nichtmethyliert

>26 Monate
26-48 Monate
17 Monate

Fallbeispiel 1

03/2017: 58-jähriger Patient, keine Vorerkrankungen, seit 3 Monaten Konzentrationsstörung, rückblickend wohl auch in den letzten Tagen Wortfindungsstörungen, hat mit dem Auto parkende Autos rechts touchiert

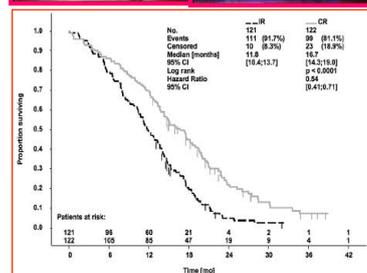


Resektion bei Glioblastom

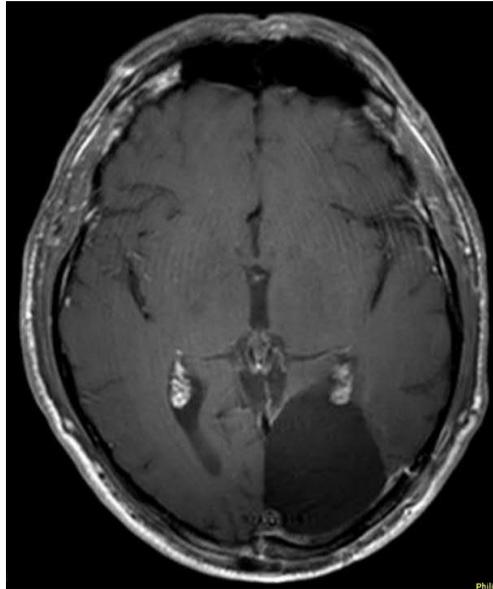
- Resektion: so viel wie möglich ohne zusätzliches Defizit
- 5-ALA erhöht die Rate an makroskopischen Kompletresektionen
- Kompletresezierte Patienten haben eine längere Überlebenszeit (Stummer et al., 2009)



Stummer et al., 2009



Postoperatives MRT



Histologie:

GBM WHO Grad IV, IDH-Wildtyp, MGMT-Promotor nicht methyliert

Therapie:

Kombinierte Radiochemotherapie auf Temozolomid-Basis

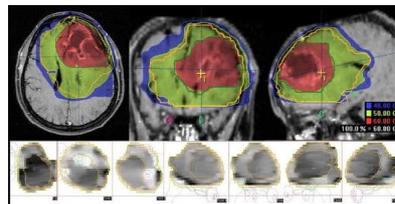


Erstdiagnose Glioblastom: wichtige Punkte für die Patientenführung

- Aufklärung über unheilbare Erkrankung (mit Angehörigen!)
 - MGMT-nichtmethyliert: Überlebenszeit Median 18 Monate
 - MGMT-methyliert: Überlebenszeit im Median 24-48 Monate
- Angebot Psychoonkologie und Palliativmedizin
- Weitere Fragen: Versorgung (Sozialdienst), Berufstätigkeit, Autofahren, längere Reisen möglich, zukünftige Schwangerschaft ?
- Begleittherapie: Thromboseprophylaxe nötig? Antiepileptika?
- Tumorthherapie (RT/Chemo) verbessert in der Regel die Symptome nicht, Stabilisierung ist ein Erfolg. Besserung kommt durch Reorganisation (z.B. bei SMA-Symptomatik)/Training und Adaptation im Alltag (Physio, Ergo, Reha...)
- Bei symptomatischem Ödem Besserung durch Steroidtherapie (Dexamethason bis zu 3 x 8 mg/d, im Notfall 40 mg als Kurzinfusion)

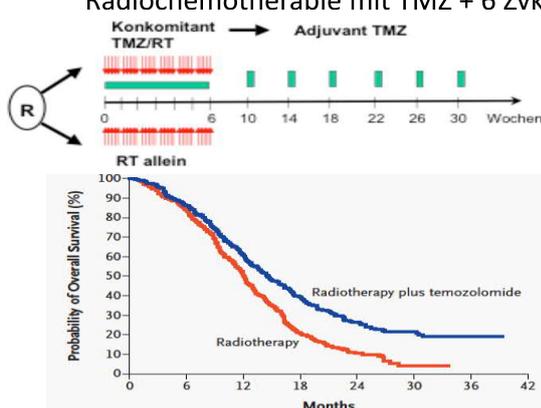
Radiotherapie bei Glioblastom

- Radiotherapie der Tumorregion: Photonen, 60 Gy in 30 2 Gy-Fraktionen (>70 Jahre: 10 x 3.4 Gy)
- Keine Überlegenheit neuer Strahlentherapieverfahren (Schwerionen, Protonen) oder besonderer Feldplanungen (Gamma-Knife, Cyberknife)
 - Protonentherapie mit höherer Rate an kognitiven Verschlechterungen (59 vs. 37 %; Chung et al., SNO 2017)

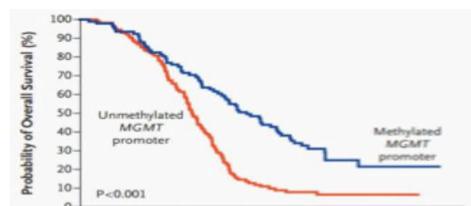


Glioblastom-Standard: Radiochemotherapie mit Temozolomid

- Standardchemotherapie definiert durch EORTC26981-Studie (Stupp et al., 2005)
 - Resektion + konkomitante Radiochemotherapie mit TMZ/RT
 - Adjuvant TMZ

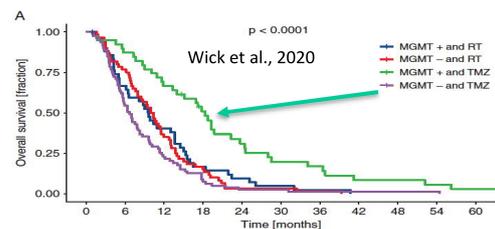
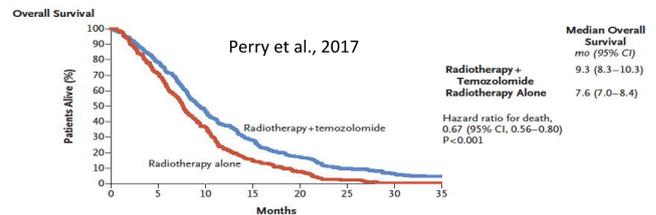


- Kein weiterer Benefit durch intensivierete (Gilbert et al., 2013) oder längere Chemotherapie (>6 Zyklen; Blumenthal et al., 2017)
- längere Überlebenszeit mit methyliertem MGMT-Promotor (Hegi et al., 2005)



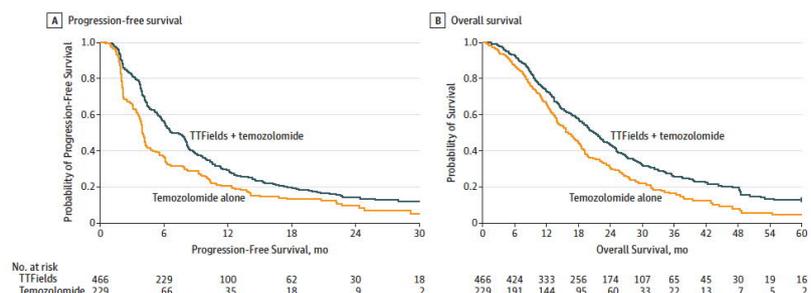
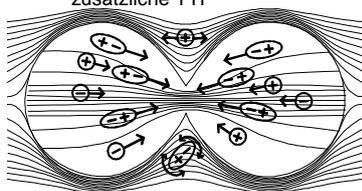
Temozolomidtherapie auch bei älteren Patienten

- TMZ analog Stupp (mit 3-Wochen-RT) verlängert das Überleben (9.3 vs 7.6 Monate; Perry et al., NEJM 2017)
- MGMT-Methylierte: immer TMZ
 - Überlebensvorteil mit RT + TMZ signifikant ($p < 0.001$) und bedeutsam (13.5 vs. 7.7 Mo.)
 - Excellente Ergebnisse aber auch mit reiner TMZ-Therapie (mOS 18 Mo.; Wick et al., 2020)
- MGMT-NichtMethylierte: reine RT möglich, TMZ verfehlt Signifikanz ($p = 0.055$)



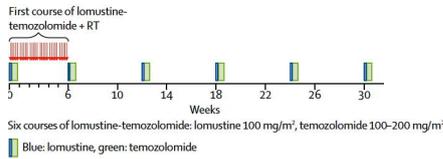
Tumorbehandlungsfelder

- Therapie mit schwachen alternierende elektrischen Wechselfeldern („tumor treating fields (TTF)“)
- Zusätzlich zur RT/TMZ-Therapie in der Primärtherapie des Glioblastoms untersucht
- Moderater Überlebensvorteil durch zusätzliche TTF



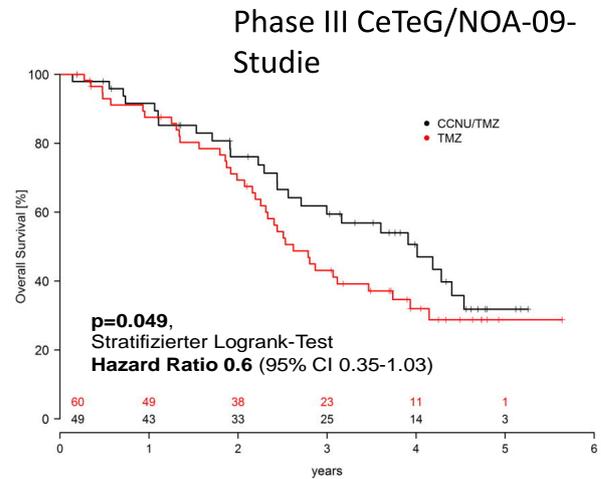
Stupp et al., JAMA 2017

MGMT-Methylierte: Experimentelle Therapie mit CCNU/TMZ



- Keine schwere Organtoxizität, keine therapieassoziierten Todesfälle
- Lebensqualität und neurokognitive Funktion langfristig in beiden Armen gleich (Weller et al., Lancet Oncol 2019)
- Probleme/Diskussionspunkte: vergleichsweise kleine Fallzahl (n=129), komplizierte Statistik

>>> kombinierte CCNU/TMZ ist eine (experimentelle) Option für die Ersttherapie von MGMT-Meth GBMs



Herrlinger et al., Lancet 2019

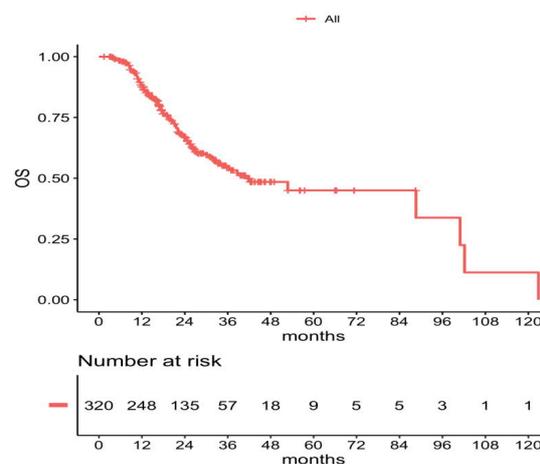


Off-study Anwendung von CeTeG: D-A-CH Real Life-CCNU/TMZ-Kohorte

- 320 Patienten in NO-Zentren aus Deutschland/Österreich/Schweiz
- Nur GBM IDHwt
- Auch Patienten dabei, die nicht für CeTeG-Studie qualifiziert hätten (KPS <70%, >70y), schlechtere Prognosefaktoren (KPS und EOR im Schnitt schlechter)

>>> mOS in der Gesamtkohorte 41 Mo, bei Patienten eingeschlossen vor 2020 (langer FU) 52.8 Mo

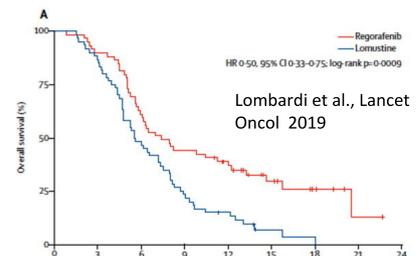
>>> CeTeG ist umsetzbar in die tägliche Routine



Weller et al., SNO 2022

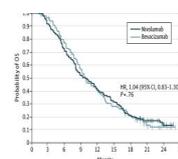
Therapie-Optionen für das Glioblastom-Rezidiv

- Re-Resektion und/oder Re-RT zu erwägen bei genügend Abstand zur Ersttherapie (>6 Mo)
- CCNU (110 mg/m² d1/42, max 6 Zyklen) hat sich als Standard etabliert, 18-30% PFS-6
- MGMT-Methylierte: TMZ-Wiederaufnahme (30% PFS-6, Weller et al., 2015)
- Antiangiogenes Bevacizumab wird nicht erstattet (2 abschlägige BSG-Urteile)
 - Verlängert PFS aber nicht OS gegenüber CCNU (Wick et al., NEJM 2018)
- Regorafenib (Multikinaseinhibitor):
 - OS-positive Studie REGOMA-Studie (7.4 vs 5.6 mo)
 - Häufige belastende Nebenwirkungen (Haut, Fatigue)



Experimentelle Optionen bei Glio(blasto)men ?

- TTF im Rezidiv nicht ausreichend wirksam
- PD-1-Inhibition gescheitert, Peptid-Vakzinationstherapien: Immunstimulation gelingt (Hilf, 2019), ÜLZ-Verlängerung muss noch gezeigt werden
- KEIN Wirknachweis für Repurposing alter Substanzen
 - Metformin (Seliger et al., 2020, gepoolte ungeplante Analyse von EORTC-Studien), Chloroquin, COX-Inhibitoren...
 - Methadon (Ulmer präklinische Daten nicht reproduzierbar, keine Studie), Loperamid (nur Zellkultur-Daten!)
 - CUSP-9: bisher nur 10 Patienten als Abstract publiziert, nicht ausserhalb von Studien !
- Zielgerichtete Therapie
 - Dabrafenib/Trametinib bei BRAF V600E mut-GBM oder PXA wird von Kasse übernommen
 - Larotrectinib bei NTRK-Fusionen (extrem selten...)
 - NGS Panel ? ...sehr experimentell, keine gesicherten Daten



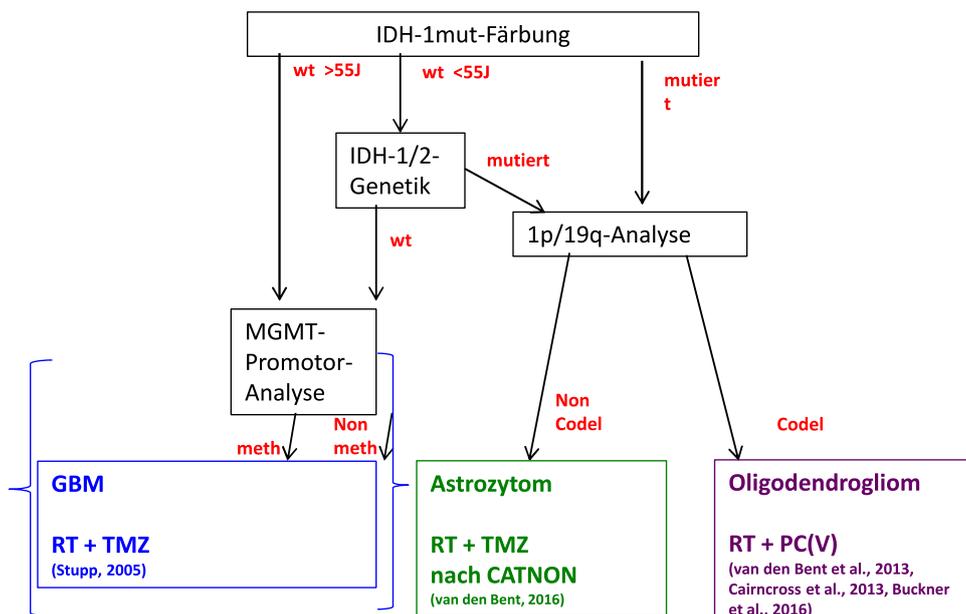
Checkmate 143/Rez
Reardon et al., JAMA Oncol 2020

Glioblastom: Take Home Messages

- RT + TMZ bleibt auch weiterhin der Primärtherapiestandard
- Bei älteren nichtmethylierten Patienten auch RTmono (hypofraktioniert, Gesamtdauer 2-3 Wochen)
- Experimentelle Therapien
 - CCNU/TMZ bei Methylierten mit hohem KPS zu erwägen (Pseudoprogressions-Potential beachten!)
 - TTFs ergänzen bei Patienten, die dies explizit wollen
- Rezidivtherapien
 - TMZ-Wiederaufnahme (MGMTmeth), CCNU, Regorafenib
 - Keine wirklichen Optionen für experimentelle Therapien ausserhalb von Studien



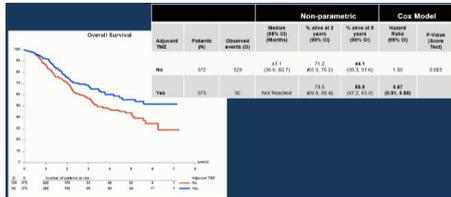
ZNS Grad 2/3-Gliome: Therapie nach molekulargenetischem Befund



Therapie ZNS Grad 2 und Grad 3-Gliome

Astrozytom Grad 2/3, IDHmut, 1p/19q noncodel:

Bis zu 12 Zyklen Temozolomid nach RT ist Standard



CATNON trial; Van den Bent et al., Lancet 2017 und Lancet Oncol 2021

- Keine RT-begleitende TMZ-Therapie notwendig



RT + TMZ auch für
ZNS Grad 2
Astrozytome !

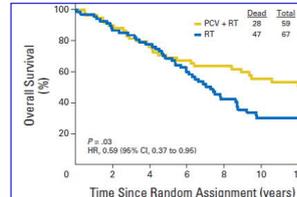
oder

RT + PC(V) auch für
ZNS Grad 2
Astrozytome !

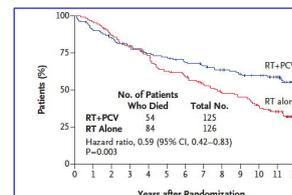


Oligodendrogliom Grad 2/3, IDHmut, 1p/19q codel:

Bis zu 6 Zyklen PC(V) nach RT ist Standard



EORTC 26951; Cairncross et al, JCO 2013



RTOG9802; Buckner et al., NEJM 2015

Grad 3

Grad 2



Gliome ZNS WHO Grad 2 und 3: Take Home Messages

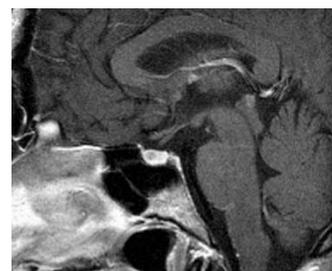
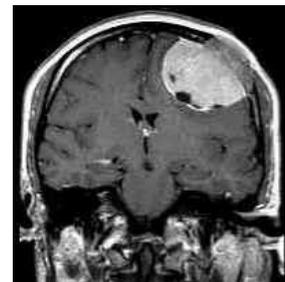
- maligner* Tumor, zu berücksichtigen bei Aufklärung und Lebensplanung
- Aber: bessere Prognose als bei GBM, Verläufe über 20 Jahre und mehr möglich, v.a. bei Oligodendrogliom
- Begleitfaktoren wie Epilepsieeinstellung, Psychoonkologie spielen eine herausragende Rolle für die Lebensqualität
- Bei IDH-mutierten Gliomen Grad 2/3 sollte immer eine kombinierte Primärtherapie durchgeführt werden
- Bei jungen Patienten mit IDHwt Grad 2/3-Tumoren an seltene Entitäten mit besonderen Eigenschaften denken (z.B. pleomorphes Xanthoastrozytom mit BRAF V600E-Mutation als Therapie-Target)

2. GUTARTIGE HIRNTUMOREN (AUSWAHL)

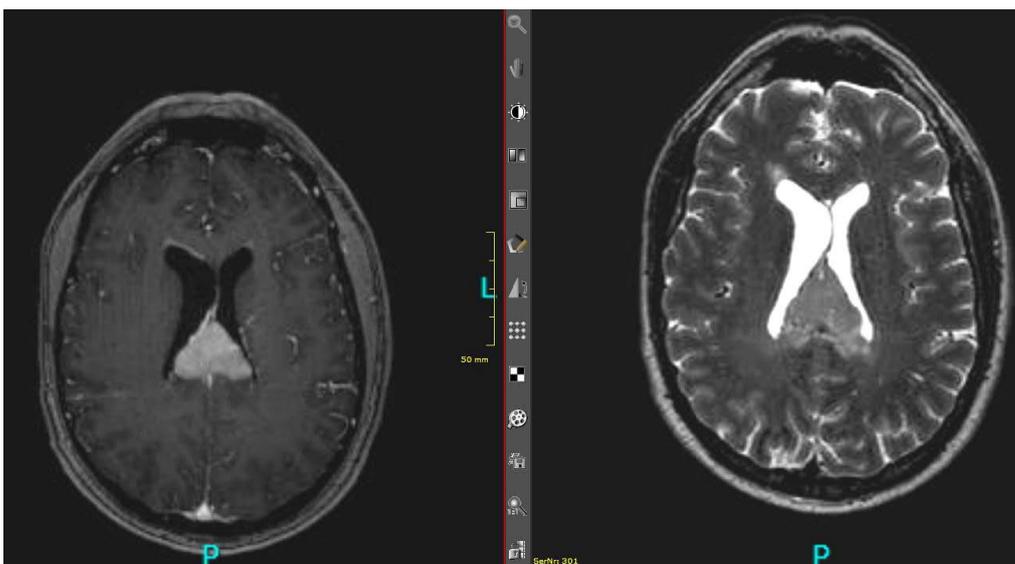


Häufige benigne Hirntumoren

- Meningeom
 - fast immer WHO Grad I
 - v.a. bei Lage an der Kalotte: nach Resektion 80% rezidivfrei,
 - RT bei inoperablem Rezidiv oder schwieriger Lage (Schädelbasis z.B. Sinus cavernosus; Optikusscheide)
- Hypophysenadenom
 - WHO Grad I
 - Gesichtsfeld! Endokrinologische Untersuchung
 - oft Resektion transnasal möglich
 - bei Komplettresektion 80% rezidivfrei
 - bei Prolaktinomen Cabergolinbehandlung, erst bei fehlender Effektivität Resektion zu erwähen



3. PRIMÄRES ZNS-LYMPHOM

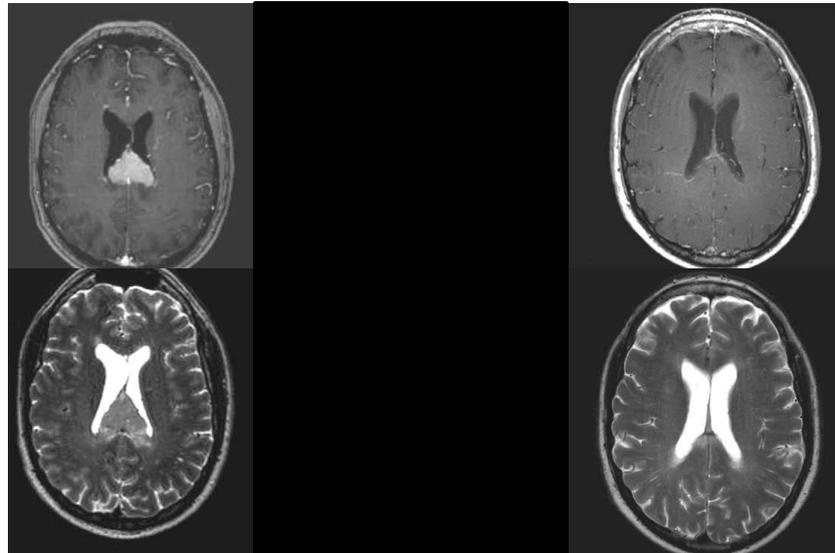


Konzentration- und Aufmerksamkeitsstörung

Histologie: diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom

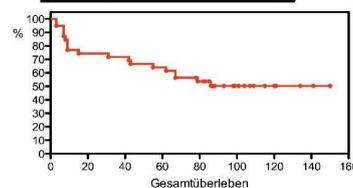
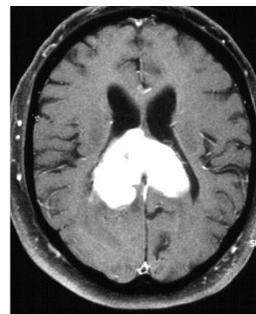
Vor Behandlung

Komplettremission nach 2 Zyklen
Rituximab/MTX/Ifosfamid



Primäres ZNS-Lymphom

- Seltener Hirntumor 4/1 Mio
- Wachstum initial nur im Gehirn
- primär multifokaler Befall anzunehmen (hintere Augenabschnitte, Liquor, Knochenmark, innere Organe untersuchen)
- Keine Steroide vor Diagnosestellung
- Hochdosis-Polychemotherapie auf MTX-Basis + intrathekale Therapie
- 5-Jahres-ÜLR 20-35%; bei jüngeren Pat. 70%



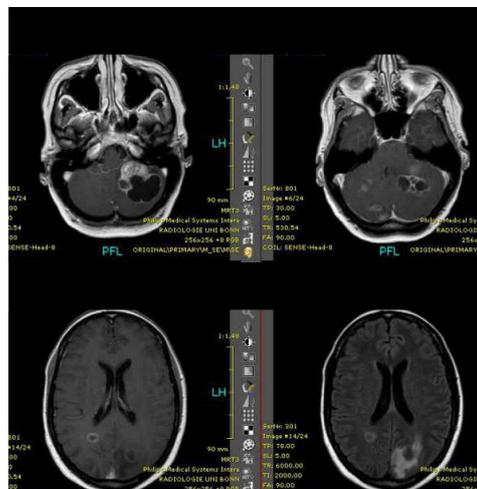
Jürgens et al., Ann Neurol 2010

4. HIRNMETASTASEN



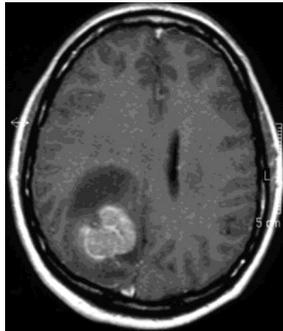
Hirnmetastasen

- 50% aller intrakraniellen Tumoren
- bei 50% singuläre Metastase
- bevorzugt bei Bronchial-Ca (30-40%), Mamma-Ca (10-20%), Melanom (20-45%), Nierenzell-Ca

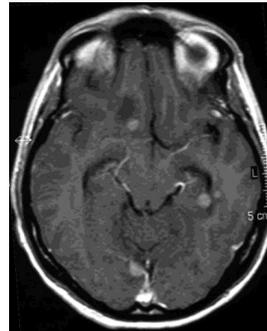


56-jährige Patientin, tripel-negatives Mammakarzinom seit 2/2017, jetzt ausgeprägte ataktische Gangstörung

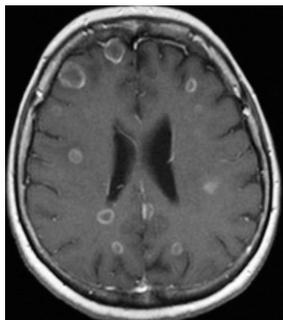
Singuläre /
Solitäre
Metastase



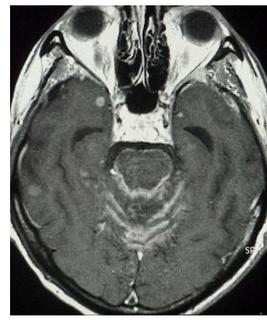
Oligometastasierung:
3-(10+) Metastasen



Multiple (>3 (10+))
Metastasen



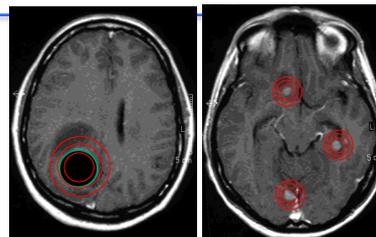
Meningeosis
karzinomatosa
(+/- solide Metastasen)
Adhärenz/ nichtadhärenz



Courtesy J. Steinbach,
Frankfurt



- Überlebenszeit ist stark von systemischen Metastasen und AZ abhängig
- Überlebenszeit variiert abhängig von Primärtumor
- Kein unkritischer Einsatz der Ganzhirnbestrahlung, nur noch ganz selten einzusetzen
 - verlängert nicht Überlebenszeit
 - Bessere ZNS-Kontrolle wird konterkariert durch frühzeitige kognitive Nebenwirkungen (Soffietti et al., 2013)
- bei einzelnen Metastasen Resektion, anschließend Bestrahlung der Tumorregion (verlängert PFS)
- Einzelne asymptomatische Metastase: fokale RT/Radiochirurgie
- Fokale RT/Radiochirurgie bei bis zu 10 Mets

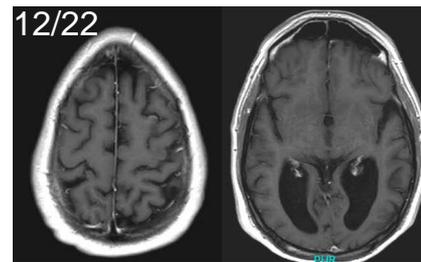
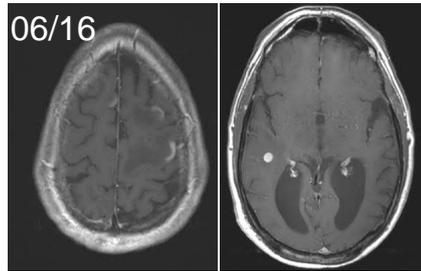


Courtesy J. Steinbach,
Frankfurt

» Progression nach Therapie von Hirnmetastasen: Womit rechnen wir (12 Monats-Rezidiv-Raten)?

- **Resektion:**
 - Lokalrezidiv: 50%
 - Distantes Rezidiv: 50%
- **Radiochirurgie**
 - Herde ≤20 mm: 1 x 18/ 24 Gy 5-15%
 - Herde 21-30 mm: 1 x 18 Gy 25%
 - Herde 31-40 mm: 1 x 15 Gy > 31%
 - Distantes Rezidiv: 50%
- **Resektion und Tumorbett-Bestrahlung:**
 - Lokalrezidiv: 10-15%
 - Distantes Rezidiv: 50%

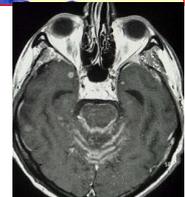
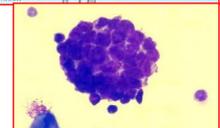
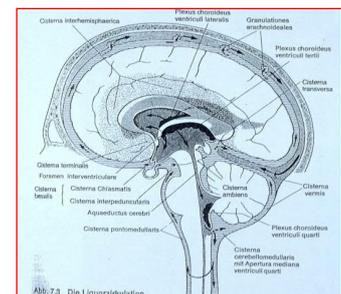
- Medikamentöse Therapie bei manchen Tumoren erfolgreich
 - Langfristige Remissionen möglich
- Zielgerichtete Therapie bei **NSCLC** mit speziellen genetischen Alterationen (EGFR, ALK-Translokation...)
 - Osimertinib
 - Tucatinib auch bei Meningeosis effektiv
- **Her2/neu+ Mamma-Ca**: Trastuzumab Deruxtecan (Bartsch 2022)
- **Melanom**: BRAF/MEK-Inhibition oder Immuncheckpoint-Inhibition



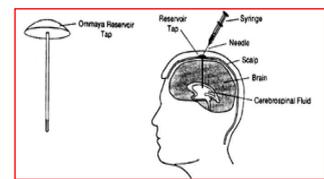
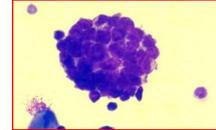
- 65-jähriger Patient **Melanom**-Hirnmetastasen
- Behandlung mit Ipilimumab/Nivolumab
- bis heute anhaltende Komplettremission



- Infiltration des Subarachnoidalraums durch hämatogene Aussaat oder direkte Ausbreitung von Hirnmetastasen oder Wachstum per continuitatem von paravertebral oder epiduralen Metastasen
- Symptomatik
 - Hirndruckzeichen (Hydrozephalus malresorptivus): Übelkeit und Erbrechen
 - Hirnnervenparesen: v.a. III, VII, VIII
 - Radikuläre Symptome: Kopf-, Nacken-, Rückenschmerzen, radikuläre sensible Störung, Blasenfunktionsstörung
 - Im fortgeschrittenen Stadium: Psychosyndrom, fokale-neurologische Störungen
- Dran denken bei multifokalen neurologischen Ausfällen und Tumor in der Vorgeschichte !



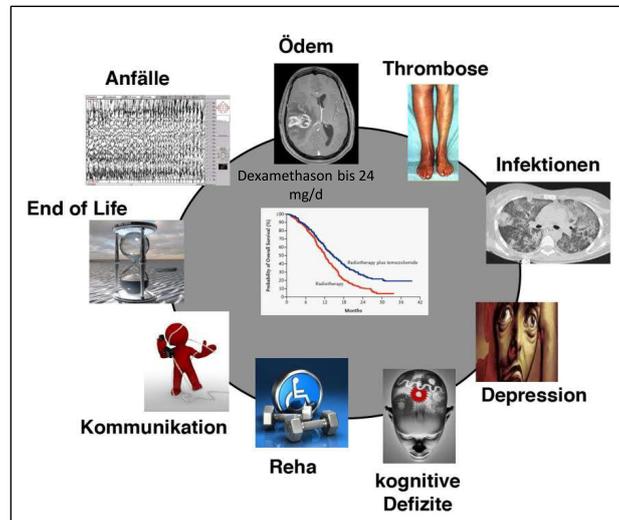
- Bevorzugte Lokalisationen im Subarachnoidalraum: basale Zisternen, lumbosakral, sylvische Fissur
- frei flottierende Tumorzellen im Liquorraum und/oder solide Tumorknoten
- bei 47% Kompartimentalisierung
- Therapie immer im Rahmen eines Gesamtkonzepts (ggf. incl. systemischer Therapie)
 - Systemische Therapie mit gewisser Wirksamkeit: Osimertinib (EGFRmut), Tucatinib (Her2/neu), Pembrolizumab (PD-1; Brastianos et al., 2020)
- Bei freien Zellen im Liquorraum
 - >>> intraventriculäre MTX-Therapie (2x/Woche 12 mg MTX), bestes Ansprechen bei Lymphomen und Mamma-CA (mÜLZ von >12 Monaten möglich)
 - >>> ggf. kombinierbar mit verstellbarem Shunt
- Bei soliden leptomeningealen Metastasen >>> palliative RT des Focus
- Auswahl der richtigen Patienten für intensivere Therapie wichtig! Z.B. Mamma-CA, Her2/neu+Patientinnen mit wenig Symptomen und nichtadhärenter Meningeosis



Hirnmetastasen und Meningeosis: Take Home Messages

- Dran denken bei unklaren neurologischen Symptomen und Tumorgeschichte
- Prognose variabel, daher differenzierte Entscheidungsfindung
 - Oligometastasierung: fokale Therapie (Res/RT), auch wiederholt
 - Keine unreflektierte Ganzhirnbestrahlung
 - In besonderen Konstellationen hochwirksame medikamentöse Therapie verfügbar (PD-1-Inhibition, zielgerichtete Therapie)
 - Identifikation von PatientInnen, die von einer intraventriculären Chemotherapie profitieren
- Begleitfaktoren wie Epilepsieeinstellung, Psychoonkologie spielen eine herausragende Rolle für die Lebensqualität
- Neurologische Hauptaufgabe: Antiepileptische Therapie (nur nach stattgehabtem Anfall), antiödematöse Therapie (Dexamethason bis zu 24 mg – 0 – 0)

Einer der wichtigsten Punkte: Supportivtherapie



Weitere Fragen?

>>> ulrich.herrlinger@ukbonn.de

Tag 2

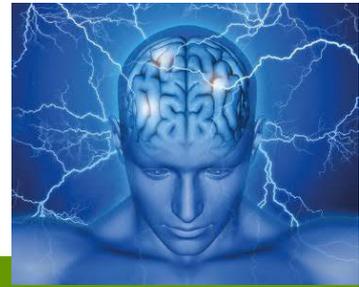
Block D



FOMF

FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG





Neurologie Refresher Epilepsie

Februar 2023

Prof. Dr. Yvonne Weber
Leitung der Sektion Epileptologie
Neurologische Universitätsklinik Aachen



Agenda

Definitionen

Pharmakologie

Frauen mit Epilepsie

Soziale Aspekte

Epilepsiechirurgie

Definition: Epilepsie

mind. 2 unprovozierte epileptische Anfälle (Semiologie)

oder

1 unprovocierter epileptischer Anfall (Semiologie)

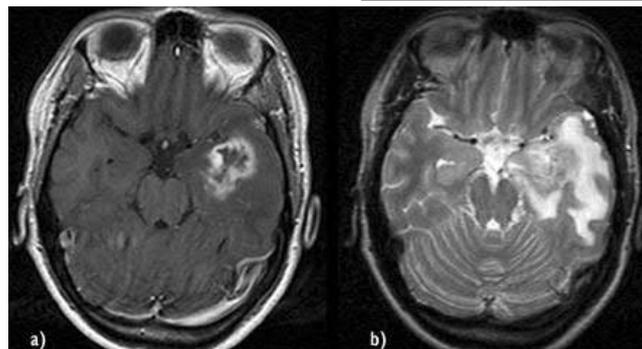
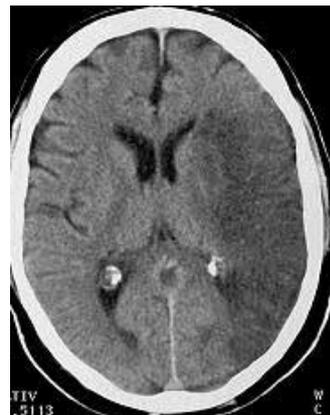
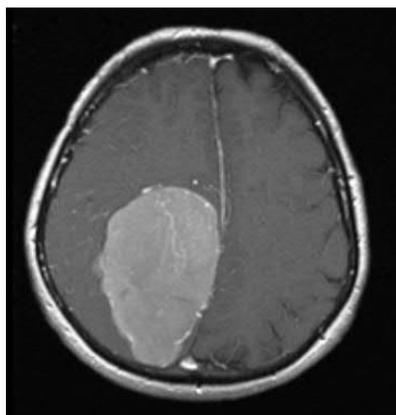
+

EEG oder cmRT spezifisch auffällig

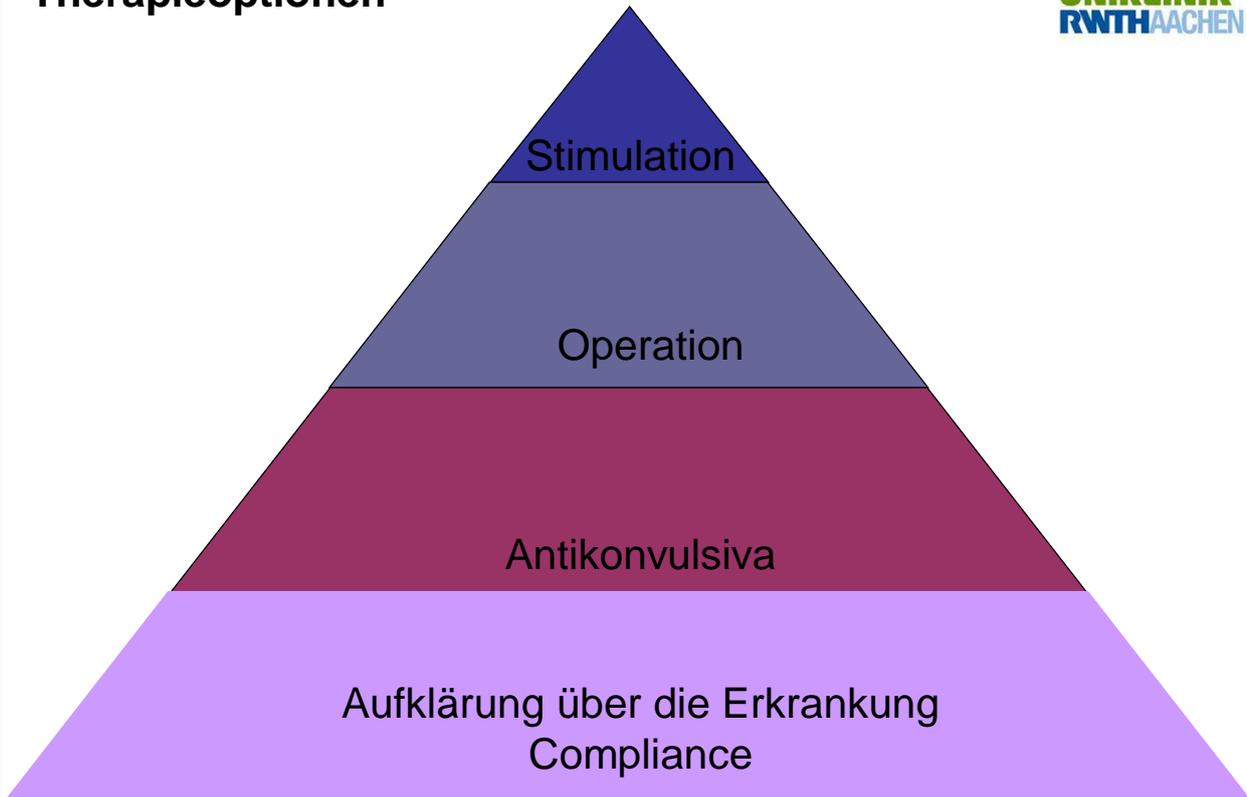
= Risiko für weitere Anfälle über 60% (Epilepsie)



Keine prophylaktische Therapie

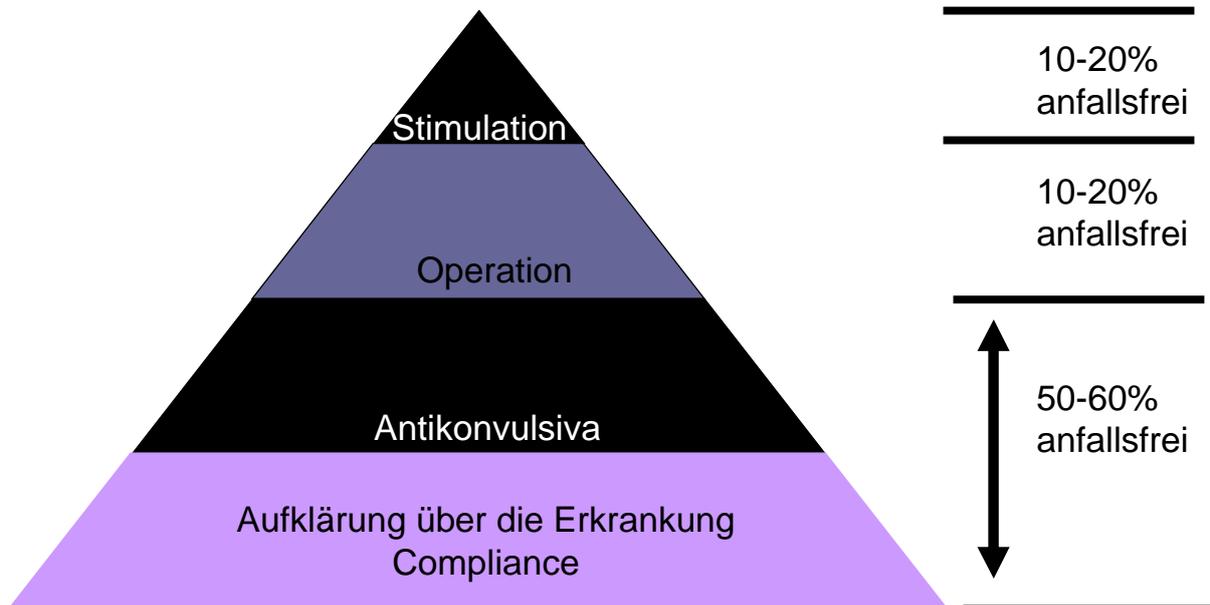


Therapieoptionen

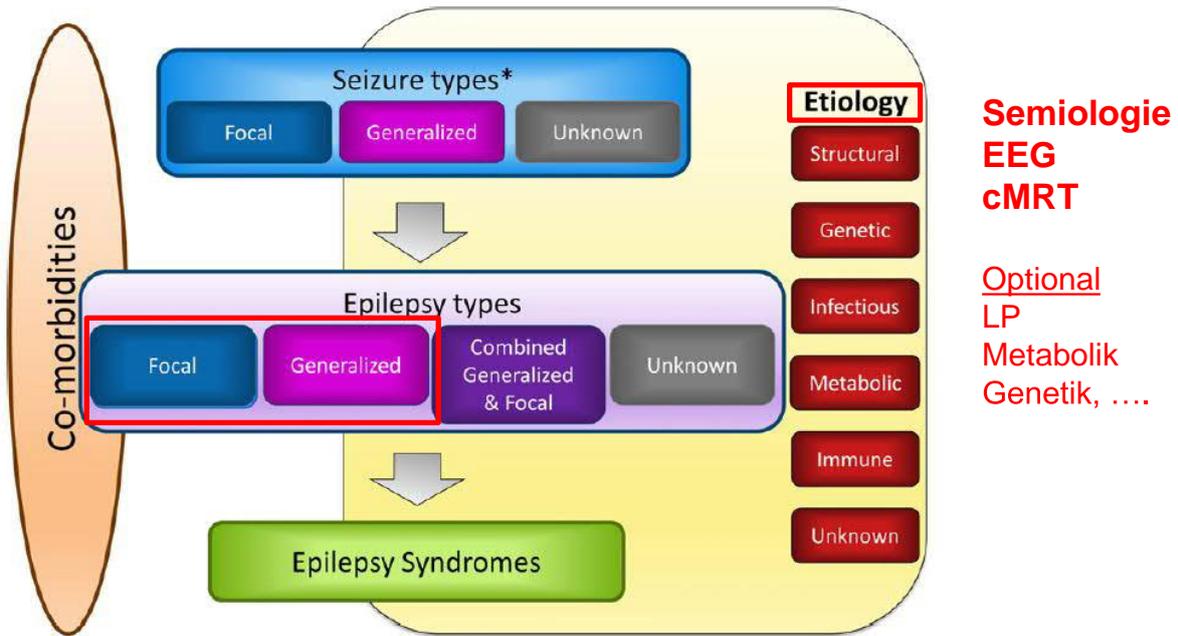


Therapieoptionen

→ 10 - 20% bleiben therapieresistent



Festlegung Epilepsiesyndrom



Häufigstes Epilepsiesyndrom des Erwachsenenalters:
Non-läsionelle fokale Epilepsie



Pharmakotherapie

Mittel der ersten Wahl: Monotherapie (Leitlinien 2017)

Generalisierte Epilepsie

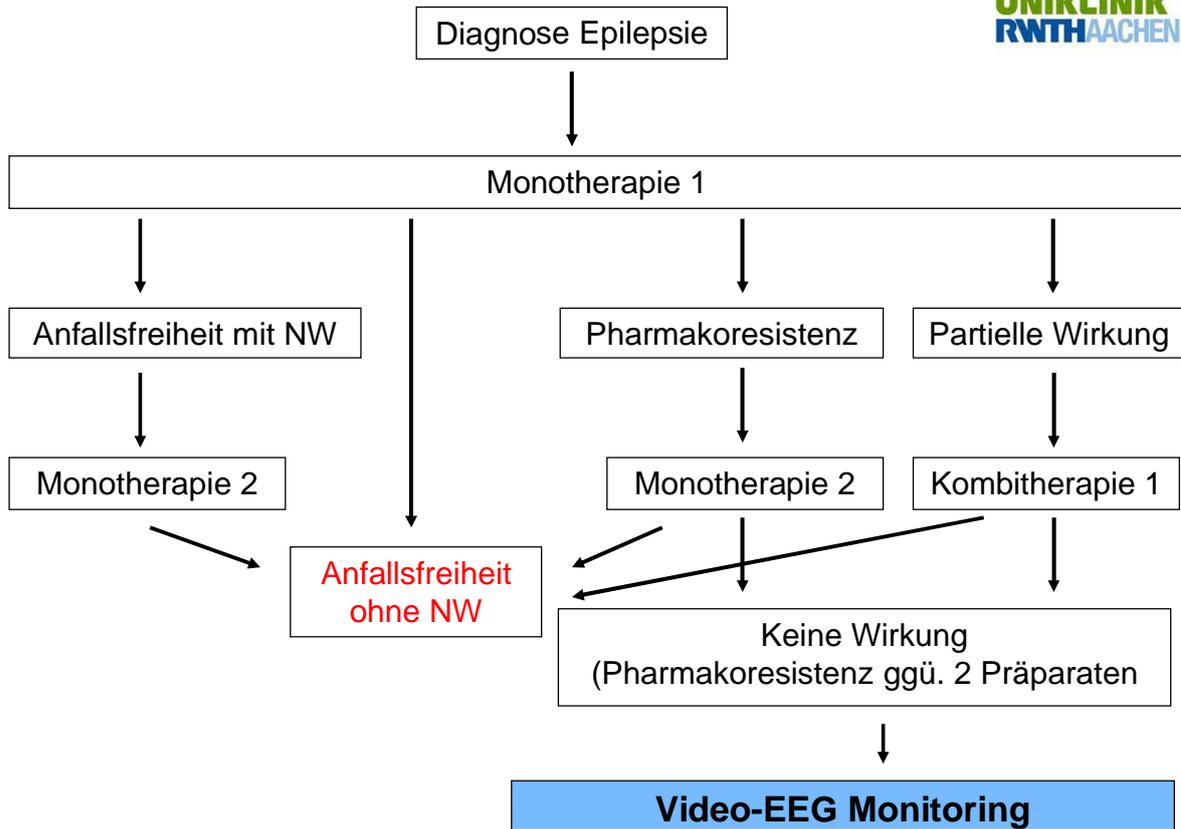
Fokale Epilepsie

Lamotrigin
(Levetiracetam)
Topiramat
Valproinsäure

Eslicarbazepin
Lacosamid
Lamotrigin
Levetiracetam
Oxcarbazepin
Topiramat
Valproinsäure
Zonisamid

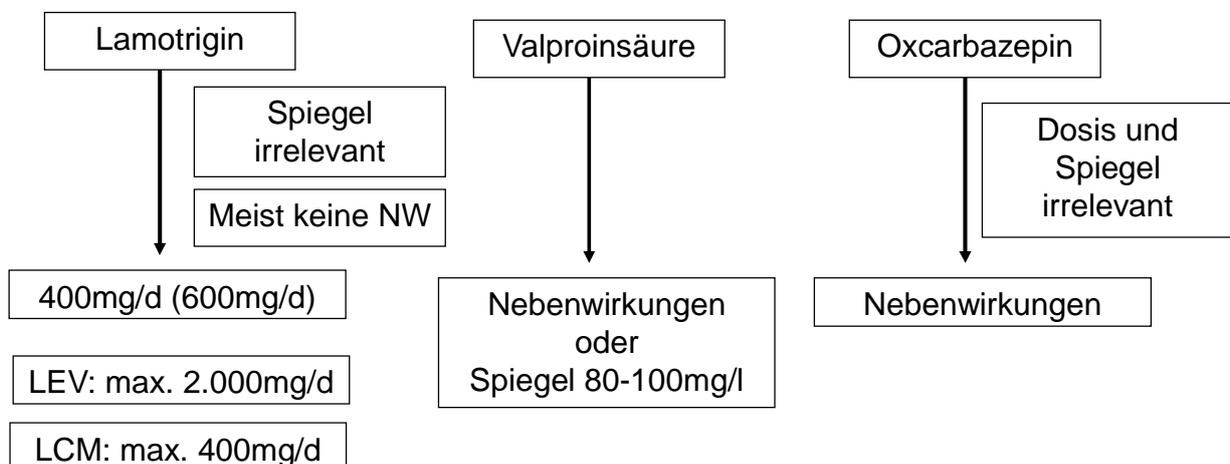
SANAD 2

Neue Leitlinie Epilepsie Anfang 2023



Pharmakoresistenz

Keine Reduktion der Anfallsfrequenz um > 50%



Na-Kanal-Blocker

Eslicarbazepin
Lacosamid
Lamotrigin
Oxcarbazepin

Andere

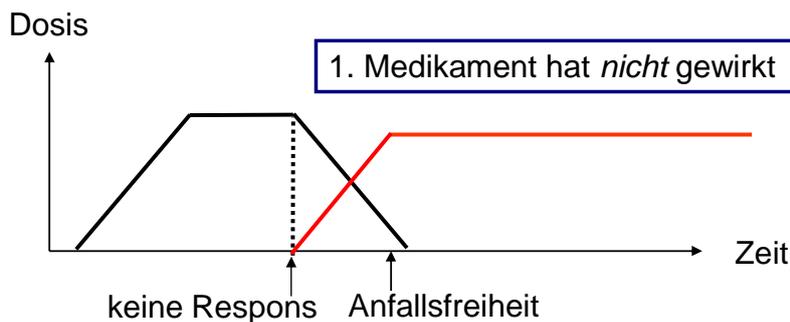
Brivaracetam – SV2A Kontakter
Cenobamat – Na-Kanal+GABAerg
Levetiracetam – SV2A Kontakter
Perampanel – AMPA Rezeptor Antagonist
Topiramamat – gem. Mechanismen
Valproinsäure – gem. Mechanismen
Zonisamid – gem. Mechanismen

Derzeit häufige Kombinationen

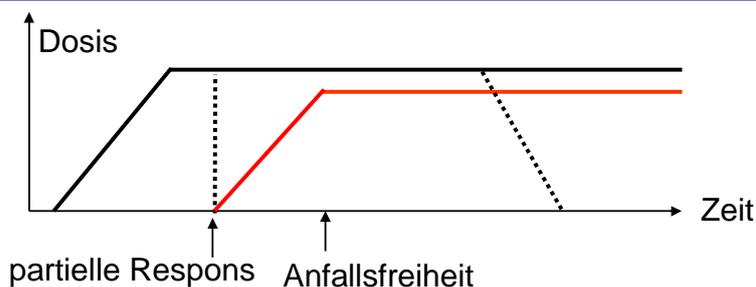
LTG+LEV oder LCM+LEV



Dosierung



1. Medikament hat *partiell* gewirkt, d.h. Reduktion der Anfallsfrequenz > 50%



Dosierungen

.... und Nebenwirkungen (Auswahl)

Eslicarbazepin

- 400mg pro Woche steigern
- 800-1.600mg/d
- **Hyponatriämie, Schwindel**

Lacosamid

- 50-100mg pro Woche steigern
- 200-400mg/d
- **Schwindel, EKG**

Levetiracetam

- 500mg pro Woche steigern
- 1000-2000mg/d
- **Gereiztheit**

Topiramat

- 25mg pro Woche steigern
- 50-400mg/d
- **Sprache, Gewicht, Kognition**

Lamotrigin

- 25mg alle 2 Wochen bis 100mg/d
- dann 50mg pro Woche (200-400mg/d)
- Allergie

Zonisamid

- 50-100mg pro Woche steigern
- 200-500mg/d
- **Gewicht, Schwindel, Kognition**

Valproinsäure

- 500mg pro Woche bis zunächst 1000mg/d
- dann nach Spiegel (60-100mg/l)
- **Tremor, Haarausfall, Gewichtszunahme, Embryopathie (!)**



Antikonvulsive Präparate

- 1857 Bromid
- 1938 Phenytoin
- 1951 Carbamazepin
- 1963 Valproinsäure
- 1980 Oxcarbazepin
- 1987 Lamotrigin
- 1995 Topiramat
- 2000 Levetiracetam
- 2004 Pregabalin
- 2005 Zonisamid
- 2007 Stiripentol
- 2009 Lacosamid
- 2010 Eslicarbazepin
- 2011 **Perampanel**
- 2019 **Cannabidiol**
- 2021 **Cenobamat**

Insgesamt ca. 30 Präparate

Perampanel

- AMPA Rezeptor Antagonist
- add on für fokale und generalisierte Epilepsien
- Schwindel, Müdigkeit, kognitive Störungen
- Einmalgabe bei langer Halbwertszeit
- 2mg/d zum Abend mit Erhöhung um 2mg/d alle 2 Wochen
- 4-6mg/d (max. 12mg/d)

Cannabidiol

- Lennox-Gastaut Syndrom, Dravet Syndrom u. Tuberöse Sklerose
- GABAerg
- Gut in Kombination zu Clobazam zu verwenden
- 1-20mg/Kg KG (meist Dosierungen 4-10ml/d)
- Keine Abhängigkeit
- Durchfall, Müdigkeit



Cenobamat

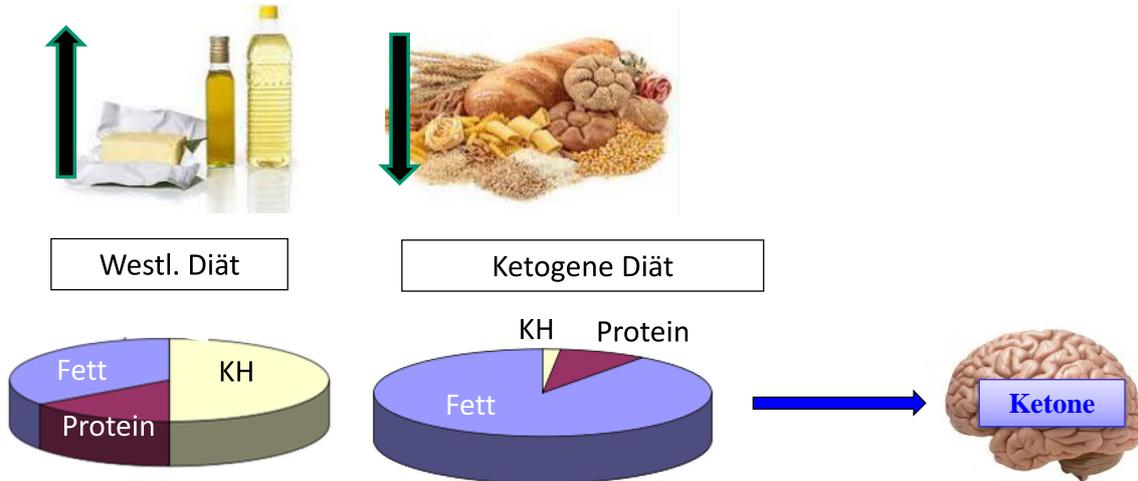
- Na-Kanal-Blockade plus GABAerge Effekte
- add on für fokale Epilepsien
- Schwindel, Müdigkeit, Allergie
- Einmalgabe bei langer Halbwertszeit zum Abend

Woche	mg/d
1+2	12.5
3+4	25
5+6	50
7+8	100
9+10	150
Ab 11	200
Im Verlauf	Erhöhung um 50mg/d jede 2. Woche bis max. 400mg/d

	CNB Effekt auf ...
LTG	↓
VPA	↑
PHT	↑
PB	↑
Clobazam	↑

Ketogene Diät

- Modifizierte ketogene Diät im Erwachsenenalter bevorzugt
- 45% mit Anfallsreduktion von 50% der Anfallsfrequenz
- ca. 55% der Patienten bleiben bei der Diät



Y. Weber – Neurologie Refresher 2023 - Epilepsie

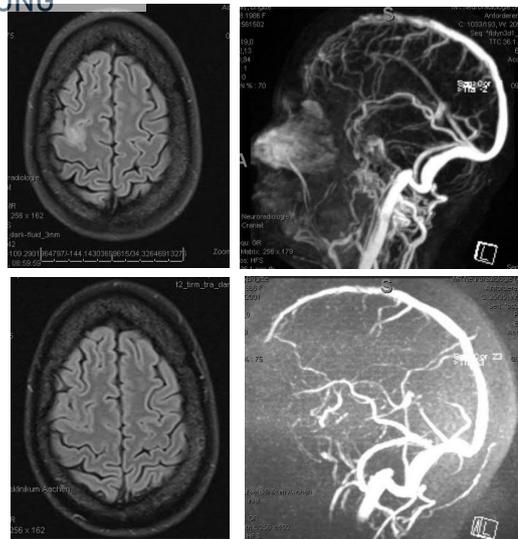
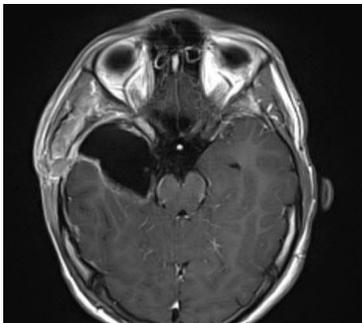
Seite 17



Absetzen der Medikation

Postoperativ

- Frühestens 1 Jahr nach Op
- in einigen Fällen auch bereits nach 3 Monaten
- Kriterien: vorheriger Verlauf, entfernte Läsion, postoperativer Defekt



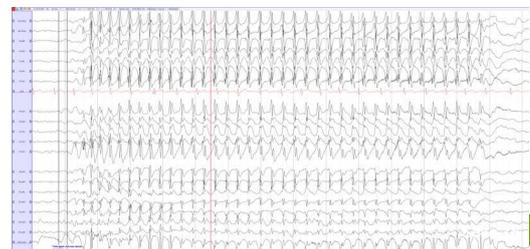
Akut-symptomatische Anfälle

Kindliche Absence Epilepsie (CAE)

- Ca. 80% sind anfallsfrei (20. Lj.)

JAE und JME

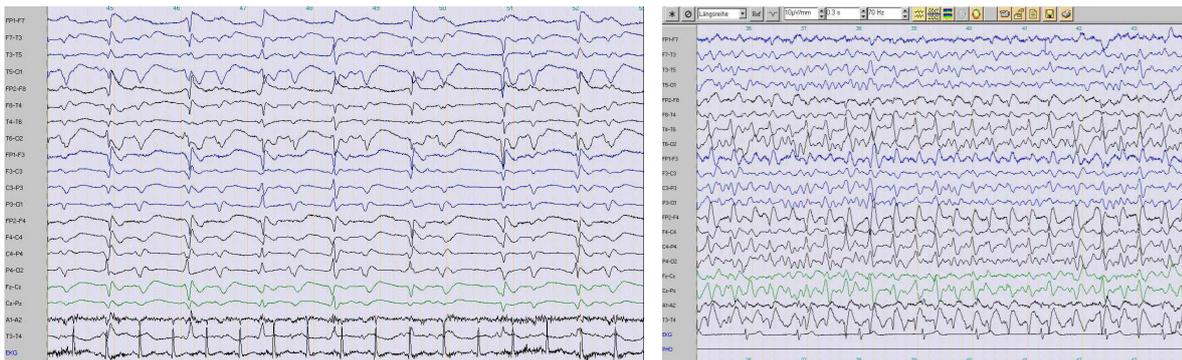
- Ca. 50-60% mit 5-Jahres Remission
- Davon nur 16-17% ohne Medikation



Y. Weber – Neurologie Refresher 2023 - Epilepsie

Status epilepticus

- verlängerter singulärer Anfall (> 5min)
- mehrere Anfälle ohne zwischenzeitliche Erlangung des Bewußtseins (inklusive konvulsiver Status epilepticus)
- nonkonvulsiv: neurologische Veränderung (z.B. Koma oder z.B. Aphasie) mit Statusmuster im EEG



Y. Weber – Neurologie Refresher 2023 - Epilepsie

Statusmuster versus PLEDS



Status epilepticus

➤ Ablauf der Therapie:

Benzodiazepine (Lorazepam oder Diazepam oder Midazolam)



Wiederholung Benzodiazepingabe



Levetiracetam 2x1.500mg/d i.v.

oder

Valproinsäure 1200mg in 100ml NaCl über ½ h i.v., dann 2400mg über 24h kontinuierlich i.v. (Cave: Leber, Thromozyten)

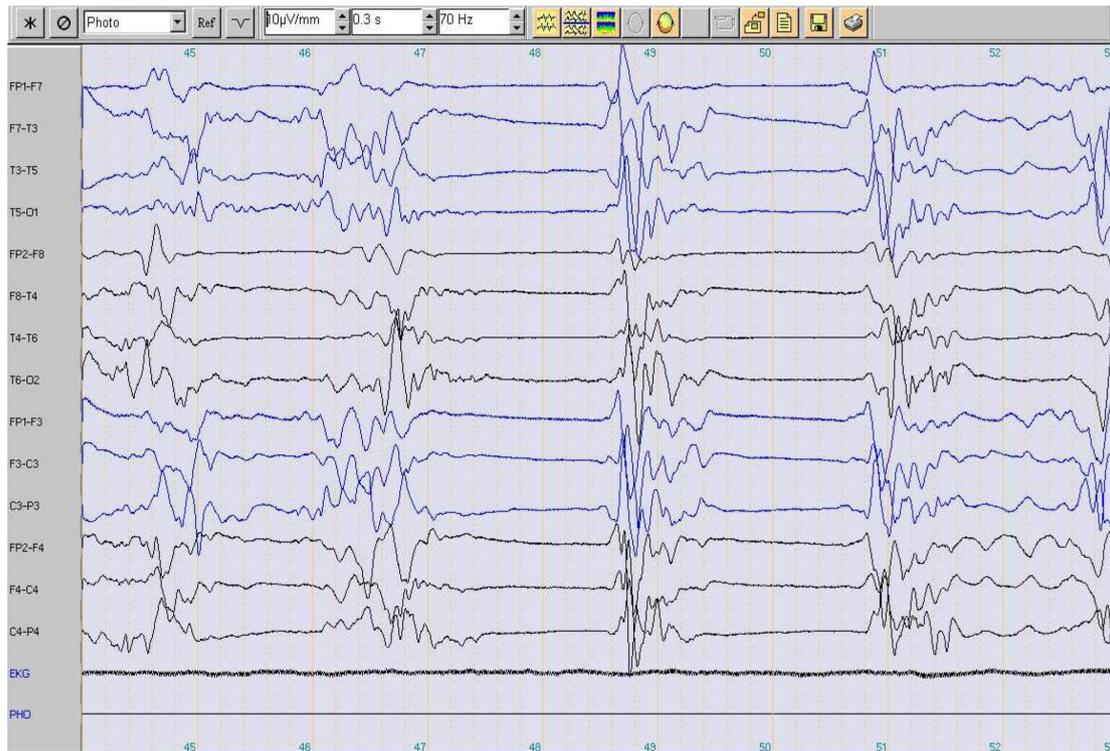
oder

Phenytoin 250mg als Bolus über ½-1h, dann PHT 750mg über 12-24h, dann nach Spiegel (Cave: Hautläsionen, Hypotonie, Bradykardie)



Propofol Narkose: 2mg/Kg KG als Bolus, dann ca. 4-10mg/Kg/h (unter EEG Kontrolle und Eindosierung weiterer Präparate)

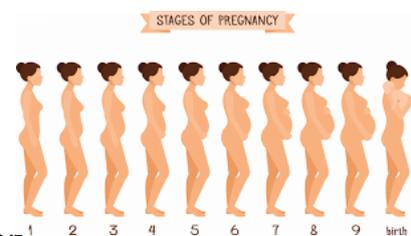
Weitere Präparate: LCM 400mg/d, TPM 200mg/d, PER 6mg/d, ZON 400mg/d



Frauen mit Epilepsie

Kontrazeption

- Bevorzugung von Spirale
- Interaktionen bei hormoneller Therapie beachten



Vorbereitung Schwangerschaft

- Folsäure 5mg/d bis Ende des 1. Trimenons
- Absetzversuch der Medikation erwägen
- Monotherapie bevorzugen
- Lamotrigin und Levetiracetam bevorzugen
- Umstellung auf 3 Tagesgaben

In der Schwangerschaft

- Kontrollen von Blutspiegeln (z.B. LTG, LEV)
- Evtl. Anpassung der Dosis, Abdosierung nach Entbindung
- Beratung der Versorgung des Kindes und des Stillens

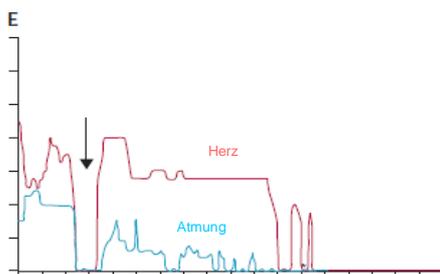
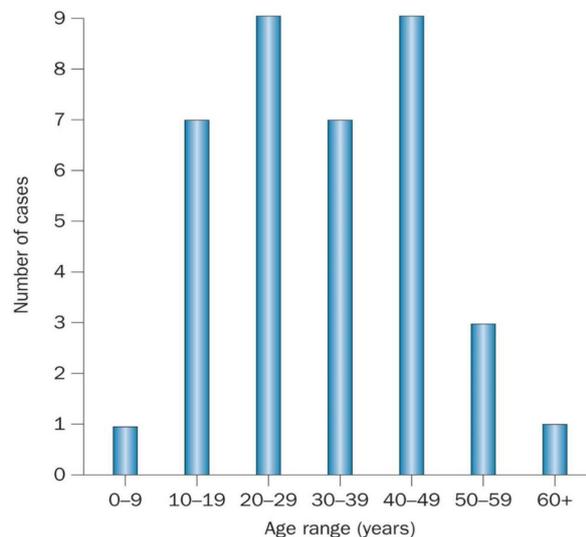
Einzelner, <u>nicht</u> provoziertes Anfall (EEG und cMRT normal)	6 Monate
Einzelner, <u>provozierter</u> Anfall (EEG und cMRT normal)	3 Monate
Epilepsie	1 Jahr Anfallsfreiheit
Schlafgebundene Anfälle	3 Jahre Beobachtungszeit
Fokale Anfälle ohne Bewußtseinsst.	1 Jahr Beobachtungszeit



Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP)

„ ... sudden, unexpected death in patients with epilepsy with or without evidence for a seizure in which post mortem examination does not reveal a structural cause ... ”

- 50 bis 100 pro 100.000 pro Jahr
- Häufigste Todesursache bei Patienten mit einer therapieresistenten Epilepsie

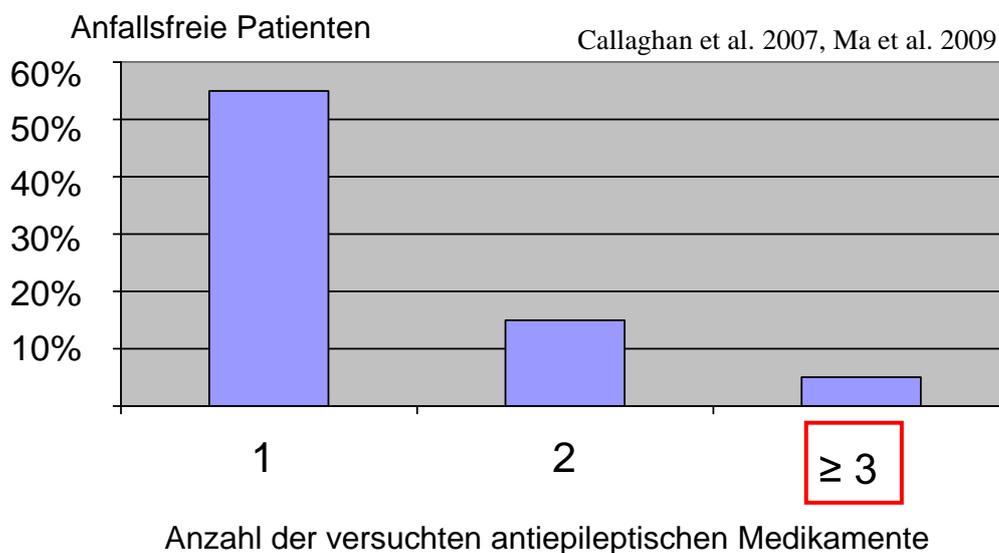


- **Hohe Frequenz von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen**
- Kombinationen von mehreren antiepileptischen Medikamenten
- Lange Dauer der Erkrankung (über 15 Jahre)
- früher Beginn (unter 16 Jahre) der Epilepsie
- Gehäuft nachts auftretende Anfälle

- Männlich (schwacher Risikofaktor)



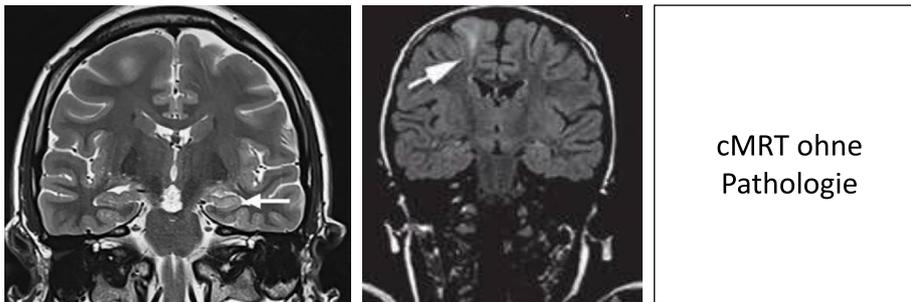
Effektivität von antikonvulsiven Medikamenten



Alternative operatives Verfahren: sAHE 60-70% Chance der Anfallsfreiheit

Indikationen Video-EEG Monitoring

- Erstdiagnose bei erstem Anfall
(fokaler Beginn u./o. unklarem EEG/cMRT Befund)
- Darstellung der Anfallsfrequenz (nur ca. 50% korrekt dokumentiert)
- Klassifikation der Epilepsie
- Differentialdiagnose (insbes. F44.5, aber auch Synkopen)
- **Prächirurgie**
(z.B. Pt. nach 2. ASM Versuch o. Pt. mit Tumor u. ersten Anfall)



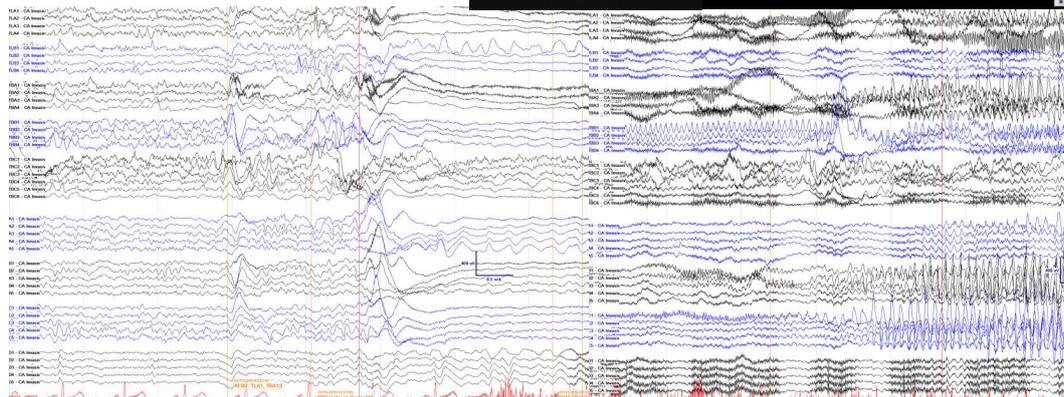
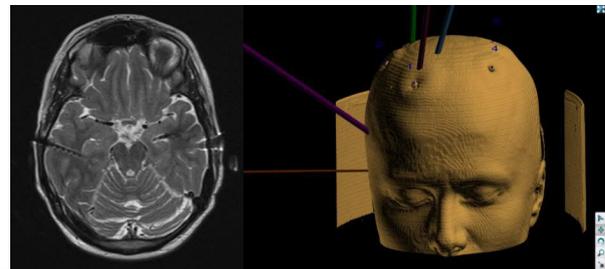
Y. Weber – Neurologie Refresher 2023 - Epilepsie

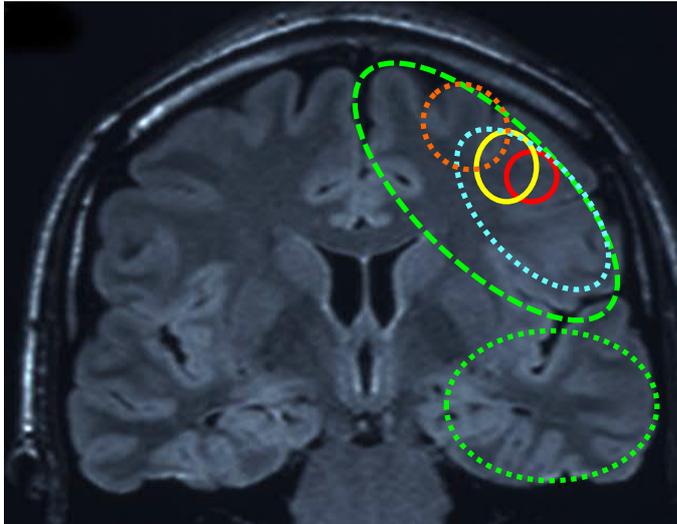
Seite 28



Indikation invasive Ableitung

- Non-läsionelle Epilepsie
- Eloquente Hirnareale (Möglichkeit der Stimulation)
- Inkongruente Befunde EEG/MRT/Semiologie

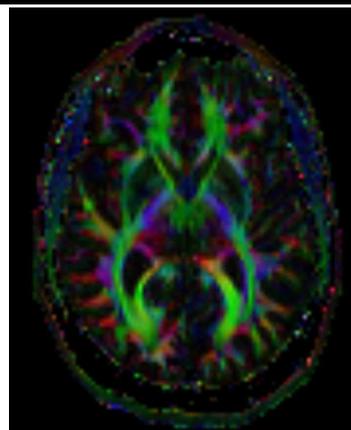
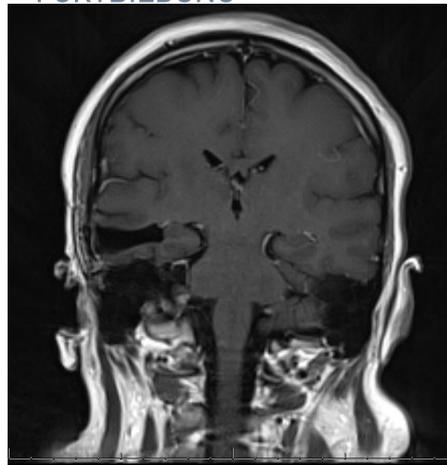
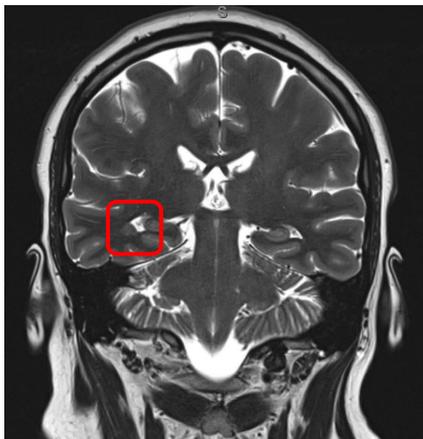




-  Epileptogene Läsion
-  Anfallsursprungszone
-  Symptomaten. Zone
-  Irritative Zone
-  Funkt. Defizit Zone



Operative Planung

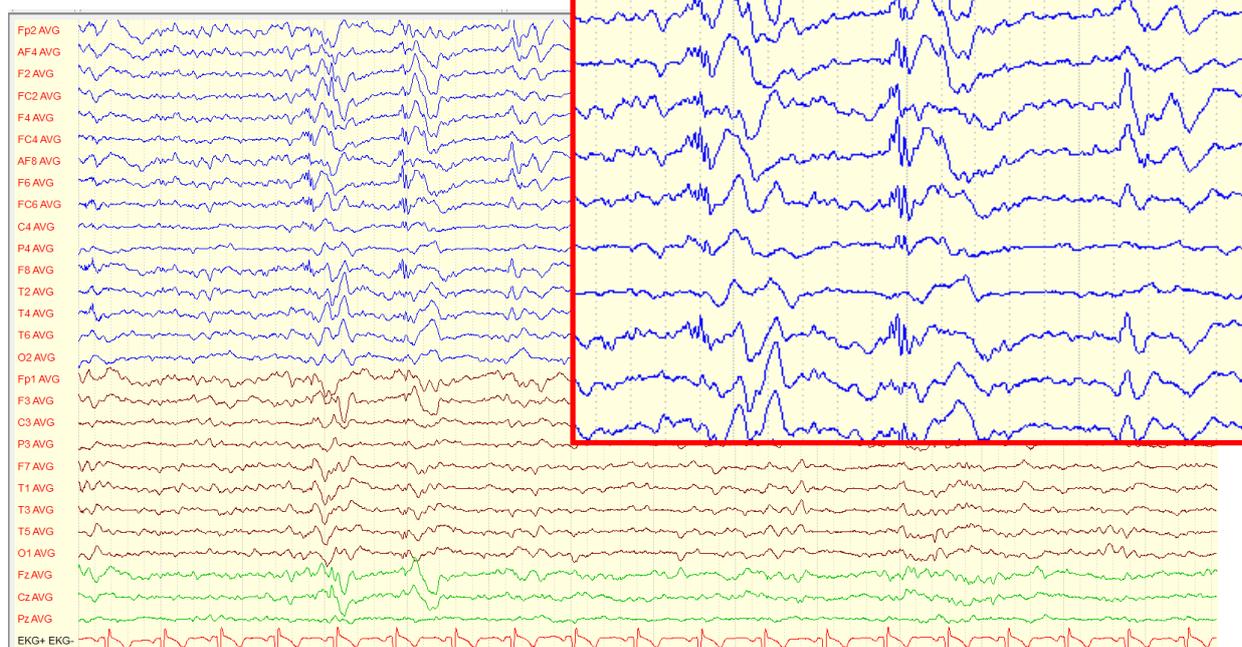


- Invasive/Nicht-invasive Video-EEG Monitoring Untersuchung
- Neuropsychologie
- **FDG-PET: Überlagerung mit cMRT**
- zusätzl. Extern. Validierung – Neuropathologie
- ECOG - Elektrokortikographie
- **3 Tesla MRT: Nachbearbeitung**
- **7 Tesla MRT**
- **Doppler-Sprache**
- **128-Kanal EEG (HFO, Feldanalysen)**
- **Genetik**

- fMRT Sprache in Entwicklung
- (iktuales Spect)

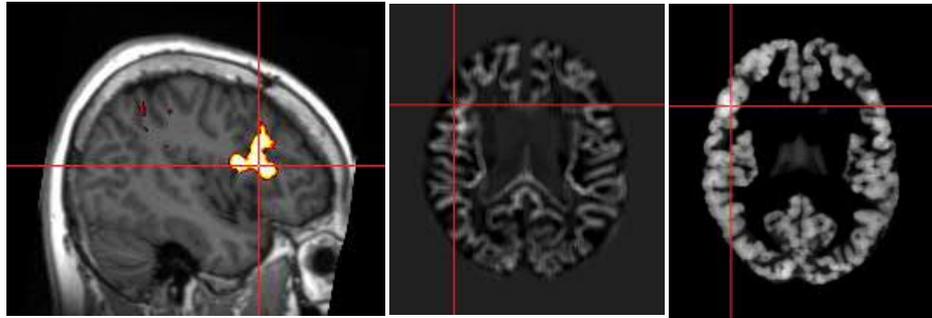


Fallbeispiel



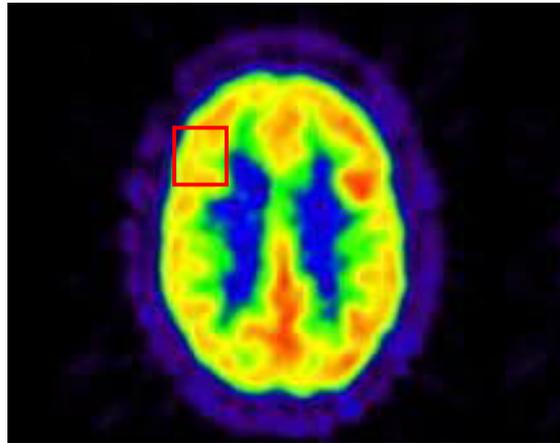
MRT (1mm) negativ

Fallbeispiel

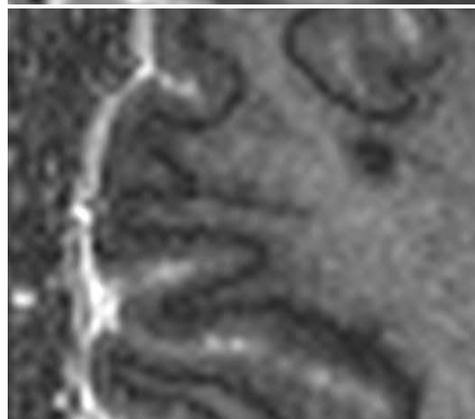
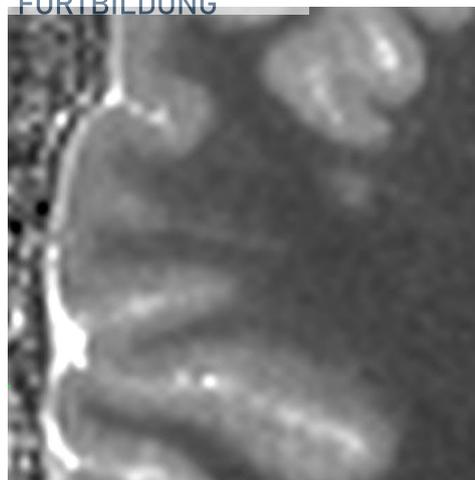


junction

thickness

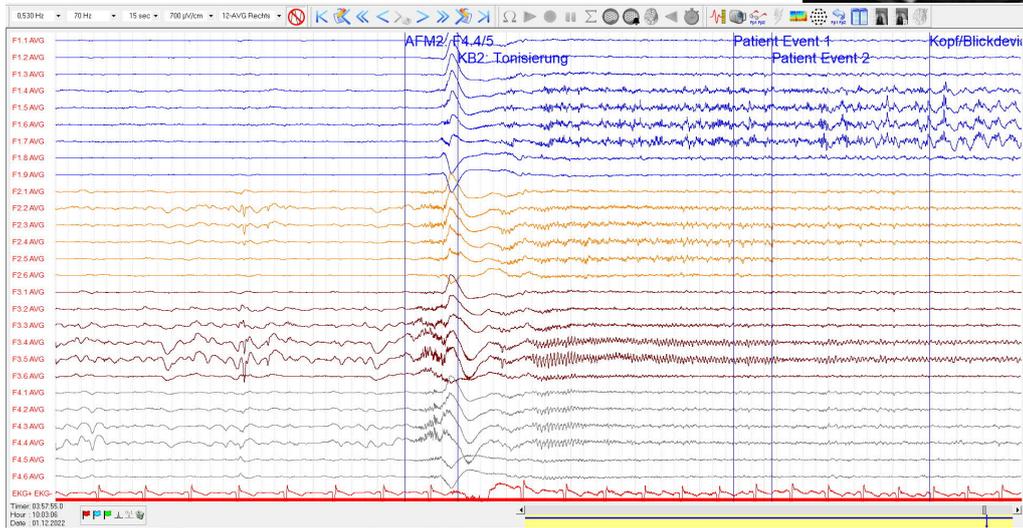
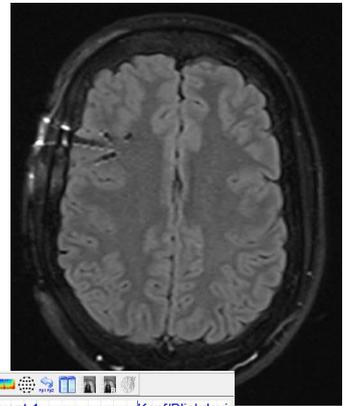


Fallbeispiel



Fallbeispiel

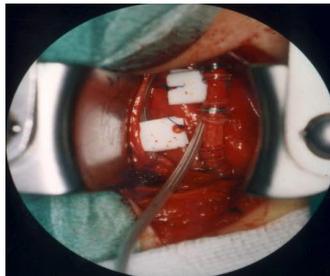
Stimulation: keine Sprache



Stimulationsverfahren



Vagusnervstimulation (VNS)



Lokale Stimulation

Tiefe Hirnstimulation (DBS): z.B. anteriorer Thalamus



Responsive Neurostimulation (RNS)



Vielen Dank





Myasthenie Update

Prof. Dr. Michael Schroeter

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. G.R. Fink



FOMF

FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG

Disclosure

Die Folien unterliegen z.T. dem copyright von Dritten und sind nicht frei.

Der Vortragende erhielt seit 2019 persönliche Zuwendungen von:

Alexion, Argenx, Bayer, Biogen, Datamed, Gilead, Grifols, Merck, Novartis, Roche, Sanofi, Teva, UCB

Der Vortragende ist stv. Vorsitzender des Ärztlichen Beirates der Deutschen Myasthenie Gesellschaft.

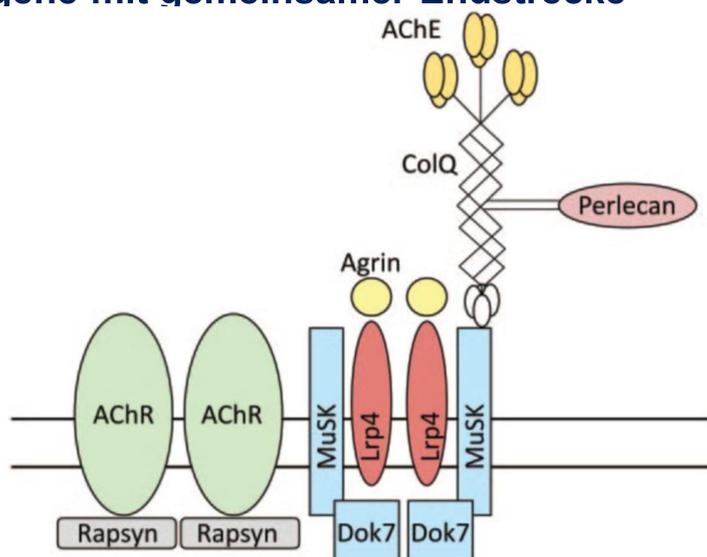


Agenda

- Basics
- Leitlinie
- Krankheitsaktivität und PASS
- Neue Medikamente
- Physiotherapie und Reha



Antigene mit gemeinsamer Endstrecke



AChE, Acetylcholinesterase; AChR, Acetylcholinrezeptor; ColQ, Collagen-ähnliche Untereinheit der AChE; Dok7, docking protein 7; LRP4, low-density lipoprotein receptor-related protein 4; MuSK, muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase.

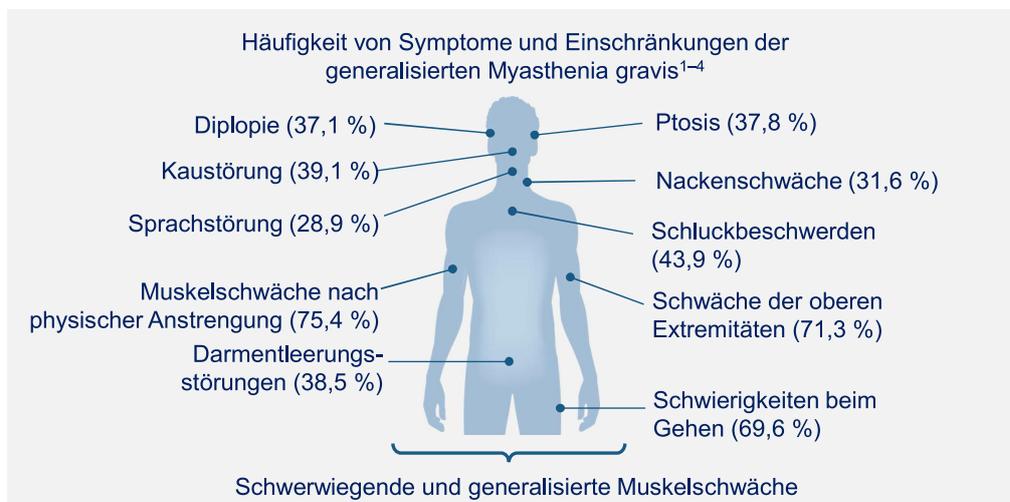
Evoli A, Lindstrom J. *Neurology*. 2011;77(20):1783-4

Myasthenia gravis: Prävalenz und Inzidenz

Weltweit betroffen: 700.000 Patient:innen
Mittlere globale Prävalenz: 10–20 / 100,000
Inzidenzspanne: 0,3–2,8 / 100,000



Myasthenia gravis: eine durch Autoantikörper ausgelöste Erkrankung der neuromuskulären Endplatte



Myasthene Krise vs. Exazerbation

Definition Exazerbation

- **Zeitliches Kriterium**
Verschlechterung des myasthenen Syndroms in den letzten 30 Tage
- **Subjektives Kriterium**
Alltagsrelevante Einschränkung bulbo-pharyngealer Funktionen, der Kopfhalte-muskulatur oder der Extremitätenkraft
- **Objektives Kriterium**
QMG* von mindestens 8 Punkten, davon nicht mehr als 5 Punkte aus okulären Befunden

Definition Krise

- **Notwendigkeit assistierter Atmung**
- **Notwendigkeit assistierter Ernährung**

*Der QMG bezieht sich auf den klinischen Zustand ohne einen Effekt von Cholinesterasehemmern

QMG, qualitativer Myasthenia gravis Score.

Schroeter M, et al. *Neurology International Open*. 2018; 02(01):E10-E15

7 01/2023

Schroeter | Myasthenie



Red flags der drohenden Krise

Fieberhafter Infekt in den letzten zwei Wochen mit Antibiose

„Inverse Aspiration“: Speisen und Getränke gelangen beim Schluckakt in die Nase

Insuffizienter Schluckakt: Husten oder Räuspern nach dem Schlucken

Insuffizienter Hustenstoß

Aphone Dysarthrie: Typisch im Satzverlauf zunehmende Phonationsschwäche mit „näselnder“ Aussprache (Rhinophonia aperta)

Dropped head: Kopf fällt nach vorn, fixierte Parese der Kopfstrecker

Dropped chin: Unterkiefer fällt nach unten nach (längerem) Kauen

Neue faziale Schwäche

Vitalkapazität <1500 ml (Männer) bzw. <1000 ml (Frauen)



8 01/2023

Schroeter | Myasthenie

Schroeter M, et al. *Neurology International Open*. 2018; 02(01):E10-E15



Fazit: Basics

Myasthenie **kann** eine schwere Erkrankung sein: von asymptomatisch bis Intensivstation

Die Erkrankung verläuft episodisch, v.a. am Anfang

Immunsuppression „glättet“ den Verlauf

Naheliegend aber konzeptionell neu für die Myasthenie:

Krankheitsaktivität als Maß für den Intensitätsgrad der Therapie



Das Therapieziel ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität des Patienten. Dabei lässt sich die Krankheitskontrolle in vier Stufen einteilen:

(1) volle Erkrankungskontrolle ohne Krankheitsaktivität, keine residuellen Symptome, Freiheit von Krankheitsaktivität;

(2) volle Erkrankungskontrolle ohne nachweisbare Krankheitsaktivität, aber minimale residuelle Symptome mit Stabilität (inkomplette Remission);

(3) unvollständige Erkrankungskontrolle mit Krankheitsaktivität: Instabilität, Verschlechterung, Fluktuation mit residuellen Symptomen und kontinuierlichen neuen bzw. sich neu entwickelnden Symptomen, +/- Fluktuationen, +/- Krisen;

(4) keine Erkrankungskontrolle mit hoher Erkrankungsaktivität (inklusive „therapierefraktäre“ MG): kontinuierliche Symptome mit oder ohne Krisen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, Therapieresistenz.

September 22, 2020; 95 (12) ARTICLE

Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis

Meg Mendoza, Christopher Tran, Vera Brill, Hans D. Katzberg,  Carolina Barnett

First published August 5, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010574>

11 01/2023

Schroeter | Myasthenie



Therapieziel: Minimal manifestation vs. Patient acceptable symptom state (PASS)

PASS=Therapieziel der MG Therapie

Scores, die die Annahme eines PASS erlauben:

- QMG: 7
- MGC: 3
- MG-ADL: 2
- MG-QoL15: 8

Bester Verlaufparameter: MG-ADL (ärztliches Scoring o. Selbsteinschätzung)

Beste Selbsteinschätzung: MG QoL 15

12 01/2023

Schroeter | Myasthenie



Krankheitsaktivität

Die Einschätzung der Erkrankung **sollte** neben der MGFA-Klassifikation auf Basis der Erkrankungsschwere und Erkrankungsaktivität, in mild / moderat versus (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) erfolgen.

www.dgn.org/leitlinien



Krankheitsaktivität

Die Einschätzung der Erkrankung **sollte** neben der MGFA-Klassifikation auf Basis der Erkrankungsschwere und Erkrankungsaktivität, in mild / moderat versus (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) erfolgen.

Die Bestimmung der Krankheitsaktivität **sollte** anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik / Dauer / Rückbildungstendenz in Zusammenschau der klinischen Residuen sowie des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen / Krisen erfolgen. Auch Fluktuationen der klinischen Präsentation im Sinne eines Markers für feststellbare oder residuelle Erkrankungszeichen **sollten** einbezogen werden.

www.dgn.org/leitlinien



Ein (hoch-)aktive generalisierte MG (inklusive „therapierefraktäre MG“) kann definiert werden als

anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVIg, PLEX, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Jahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

anhaltende alltagsrelevante auch milde/moderate Symptomatik (\geq MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.

www.dgn.org/leitlinien



15 01/2023 Schroeter | Myasthenie



Nelke et al. *Journal of Neuroinflammation* (2022) 19:89
https://doi.org/10.1186/s12974-022-02448-4

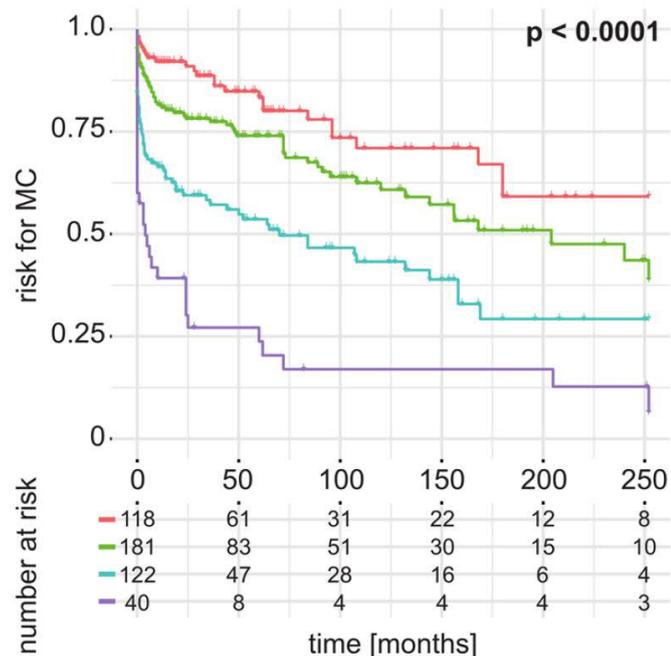
Journal of Neuroinflammation

RESEARCH

Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients

Christopher Nelke^{1,2}, Frauke Stascheit^{2,3}, Carmen Eckert⁴, Marc Pawlitzki^{1,5}, Christina B. Schroeter¹, Niklas Huntmann¹, Philipp Mengenthaler^{2,3,1}, Ercan Arat¹, Menekse Öztürk¹, Dirk Foell⁶, Stefanie Schreiber^{2,4,5}, Stefan Vielhaber^{2,4,5}, Armae Gassa⁶, Henning Stetefeld⁶, Michael Schürz Benjamin Berger⁷, Andreas Totzeck¹, Tim Hagenacker¹, Sven G. Meuth¹, Andreas Messel^{3,5,12,13}, Heinz Wendl¹ and Tobias Ruck^{1,4}

A + MGFA 1 + MGFA 2 + MGFA 3 + MGFA 4



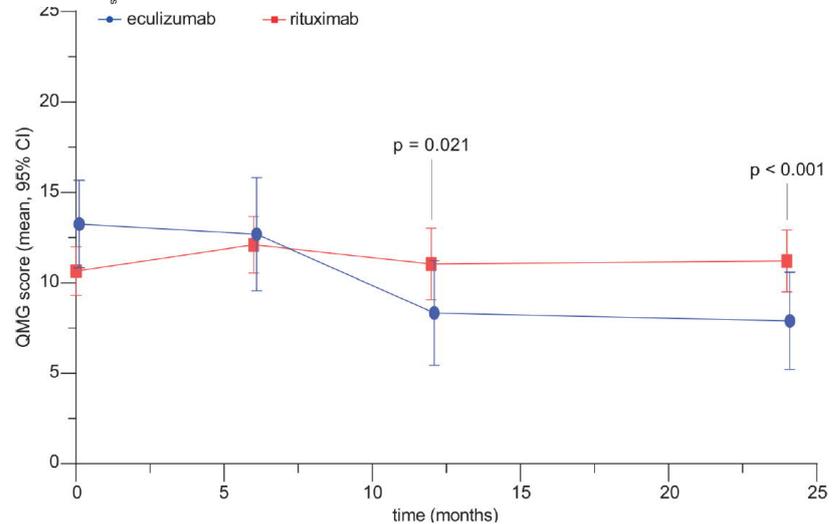
16 01/2023 Schroeter | Myasthenie



Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis

Christopher Nelke ¹, Christina B Schroeter,¹ Frauke Stascheit ^{2,3}, Marc Pawlitzki,^{1,4} Liesa Regner-Nelke,¹ Niklas Huntemann,¹ Ercan Arat,¹ Menekse Öztürk,¹ Nico Melzer,¹ Philipp Mergenthaler ^{2,3}, Asmae Gassa,⁵ Henning Stetefeld,⁶ Michael Schroeter,⁷ Benjamin Berger,⁸ Andreas Totzeck,⁹ Tim Hagenacker,⁹ Stefanie Schreiber ¹⁰, Stefan Vielhaber,¹¹ Hans-Peter Hartung,¹ Andreas Meisel,^{2,3,12} Heinz Wiendl,¹³ Sven G Meuth,¹ Tobias Ruck¹

J Neurol Neurosurg Psychiatry. First published as 10.1136/nnp-2022-027000



Not: Aktivität nicht definierend...

- Antikörper Titer
- Biomarker
- Alter und Unterform der MG

Autoimmunität: Kaskade

>> Therapie: multiple Angriffspunkte

Autoimmuner Prozess	Ort	Therapieprinzip
Molekulares Mimikry	Thymus	Thymektomie
T-Zell Aktivierung	Immunsystem	Azathioprin u.a.
Hochregulation Immunantwort	Immunsystem	Kortison
B-Zell Aktivierung	Lymphfollikel	B-Zell Depletion
Zirkulierende Antikörper	Blut	Immunadsorption, Plasmaseparation, FcRn-Inhibitoren
Komplementaktivierung	Neuromuskuläre Synapse	Komplementinhibitoren



Therapie

		AChR-Ak positiv ^a		MuSK-Ak positiv		
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl	
Verlaufsmodifizierende Therapie	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> Azathioprin Mycophenolat-Mofetil^f Ciclosporin A Methotrexat 	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> Azathioprin 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> Mycophenolat-Mofetil^f Ciclosporin A Methotrexat Tacrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> Azathioprin 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> Mycophenolat-Mofetil^f Ciclosporin A Methotrexat Tacrolimus
	<ul style="list-style-type: none"> Korrektur-OP 		Hohe Krankheitsaktivität/-schwere (inkl. „therapieresistenter“)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere		
	<ul style="list-style-type: none"> Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^g, Ravulizumab^g) FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^g) CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) Thymektomie^b 	<ul style="list-style-type: none"> IVIg^f Plasmapherese/Immunadsorption AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid^h 		<ul style="list-style-type: none"> CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) 	<ul style="list-style-type: none"> IVIg^f FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^g) Plasmapherese/Immunadsorption AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid^h 	
Krise/Krisenhafte Verschlechterung		<ul style="list-style-type: none"> IVIg Plasmapherese/Immunadsorption Steroidpulstherapie^e 				

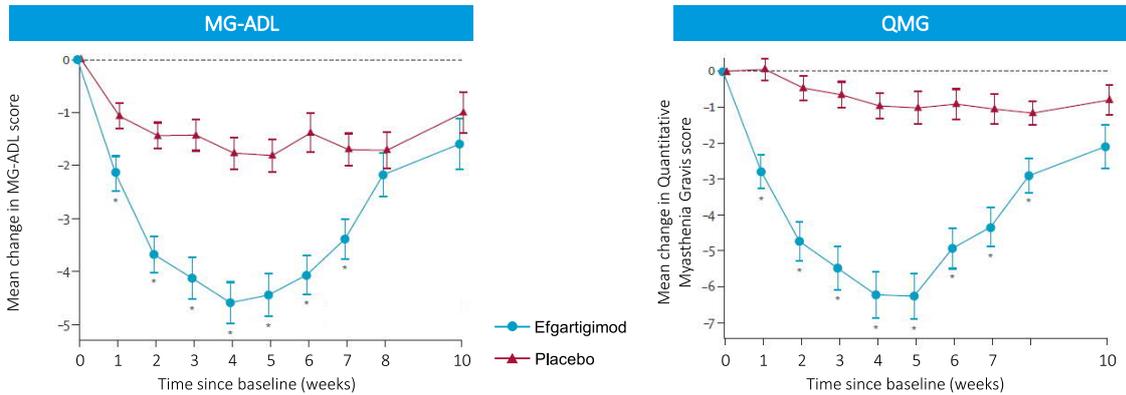
Empfehlung 2.5-1

Impfungen einschließlich COVID-19-Impfungen sollen bei MG einschließlich jMG wie üblich nach RKI-Empfehlungen¹ durchgeführt werden.



Eine neue Stoffgruppe: FcRn Rezeptor-Inhibitoren

Change in MG-ADL and QMG Scores (AChR-Ab+ Patients, Cycle 1)



- Patients in the efgartigimod group had greater total mean score improvements in MG-ADL and QMG in Cycle 1
- Statistically significant differences from baseline observed from week 1 and sustained through week 7 (MG-ADL) and week 8 (QMG)
- Maximum improvement in efgartigimod-treated patients occurred at week 4 for MG-ADL and QMG

*p<0.05; error bars show standard error. MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG, Quantitative Myasthenia Gravis
 Source: Howard JF, Bril V, Vu T, et al. Lancet Neurology 2021
 23 01/2023 Schroeter | Myasthenie



Pillen oder Infusion oder was?



„Drugs do not work in patients who do not take them“

„Medikamente wirken nicht, wenn man sie nicht nimmt.“

C. Everett Koop, M.D., US-Surgeon General, 1981-1989

WHO. *Adherence to Long-Term Therapies – Evidence for Action*. 2003.



Non-Adhärenz bei Myasthenikern-1

“Usando los criterios del cuestionario de Morisky-Green-Levine, 10 (38,5%) pacientes eran adherentes al tratamiento, y 16 (61,5%), no adherentes.”

Faktoren für Non Adhärenz

- Längere Erkrankungsdauer
- MGFA III versus I und II
- Niedriges Bildungsniveau
- Zahl täglicher Pillen (nicht: Medikamente)
- Depressivität (HAD score)
- Höherer Score MG QoL15

27 01/2023

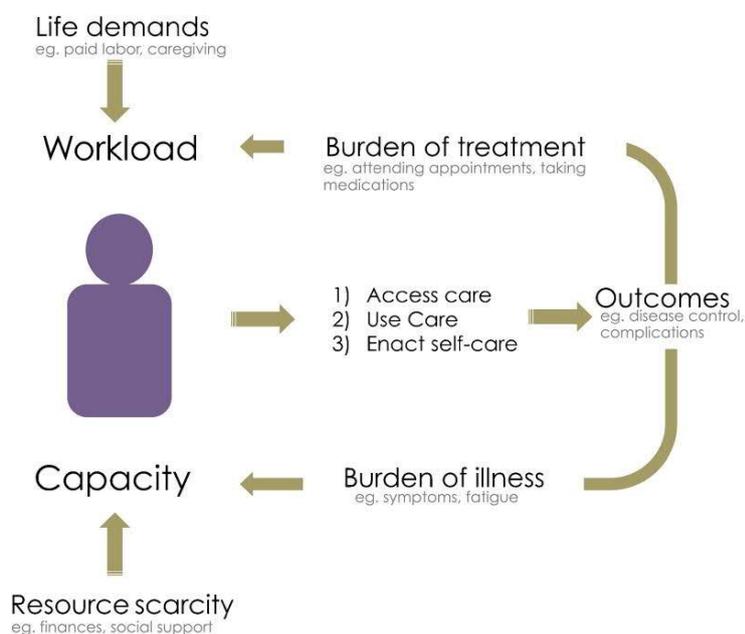
Schroeter | Myasthenie

Idiaquez JF et al.s]. Rev Neurol. 2018 Jan 1;66(1):15-20.

Vitturi BK et al.Acta Neurol Belg. 2020 Feb;120(1):83-89.



Burden of treatment



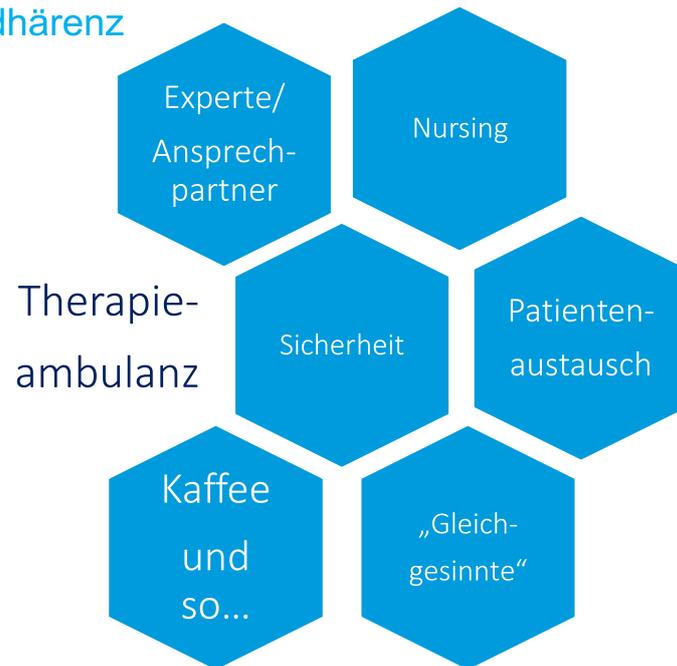
28 01/2023

Schroeter | Myasthenie

Spencer-Bonilla et al. [J Gen Intern Med](#). 2017 Oct; 32(10): 1141–1145.



Faktoren für Adhärenz



Physiotherapie , Sport und Rehabilitation

- Stressmodelle (z.B. Lazarus et al.) : Nachweis eines positiven Effekts durch „direkte Aktion“
- Wirkung regelmäßiger Bewegung : biologisch-physiologische Effekte, aber auch psychosoziale
- spezielle Probleme bei Myasthenie: körperliche Belastung verstärkt motorische Schwäche
- Verlust des Vertrauens in die eigene körperliche Leistungsfähigkeit > besondere Notwendigkeit der Übung und Wiederherstellung von Muskelkraft
- Als Baustein der Salutogenese
- Normgewicht erzielen

Rehabilitation bei Myasthenie

- eher bei schweren Verläufen
- Ziele der Rehabilitation bei MG:
 - Schwächen verbessern
 - Betreuungsintensität vermindern
 - Selbstständigkeit stärken
 - Kompensationstechniken erlernen
- Komplikationen vorbeugen (Atrophien, Arthrose, Stürze, Malnutrition, Exsikkose, Sauerstoffmangel)
- Verbesserung der Lebensqualität
- Psychische Komorbidität : vorbeugen und behandeln

Courtesy: LVR Klinik Bonn Neurologie IMZ



Bewertung der Ermüdung

Herausforderung bei der Bewertung körperlicher Aktivität bei MG ist die objektive Messung der Ermüdung.

- Fatigue wird nicht einheitlich definiert/ verstanden
- Ermüdung umfasst Leistungermüdbarkeit und Ermüdungswahrnehmung
- Ermüdung ist ein primäres Symptom, das von einer vorbestehenden Muskelschwäche unterschieden werden muss

Ermüdbarkeit: Leistungsabfall bei längeren kognitiven u körperl. Aktivitäten

Muskelermüdung: objektiver Kraftverlust nach Einsatz von Muskelgruppen

Ziel: Ermüdung in den proximalen Muskeln erkennen. MG-Score suboptimal.

Courtesy: LVR Klinik Bonn Neurologie IMZ

Zusammenfassung

Die neue Leitlinie definiert Therapieziele neu
Krankheitsaktivität als Maß für Therapieintensität
Neue Substanzklasse FcRn Inhibitoren
Für wen?

Unklar: Differenzialtherapie, Eskalations- und De-Eskalationswege
Chronische Gabe intravenös oder subkutan mit neuen logistischen Herausforderungen
Physiotherapie und sportliche Aktivität immer sinnvoll, Reha für schwere Verläufe

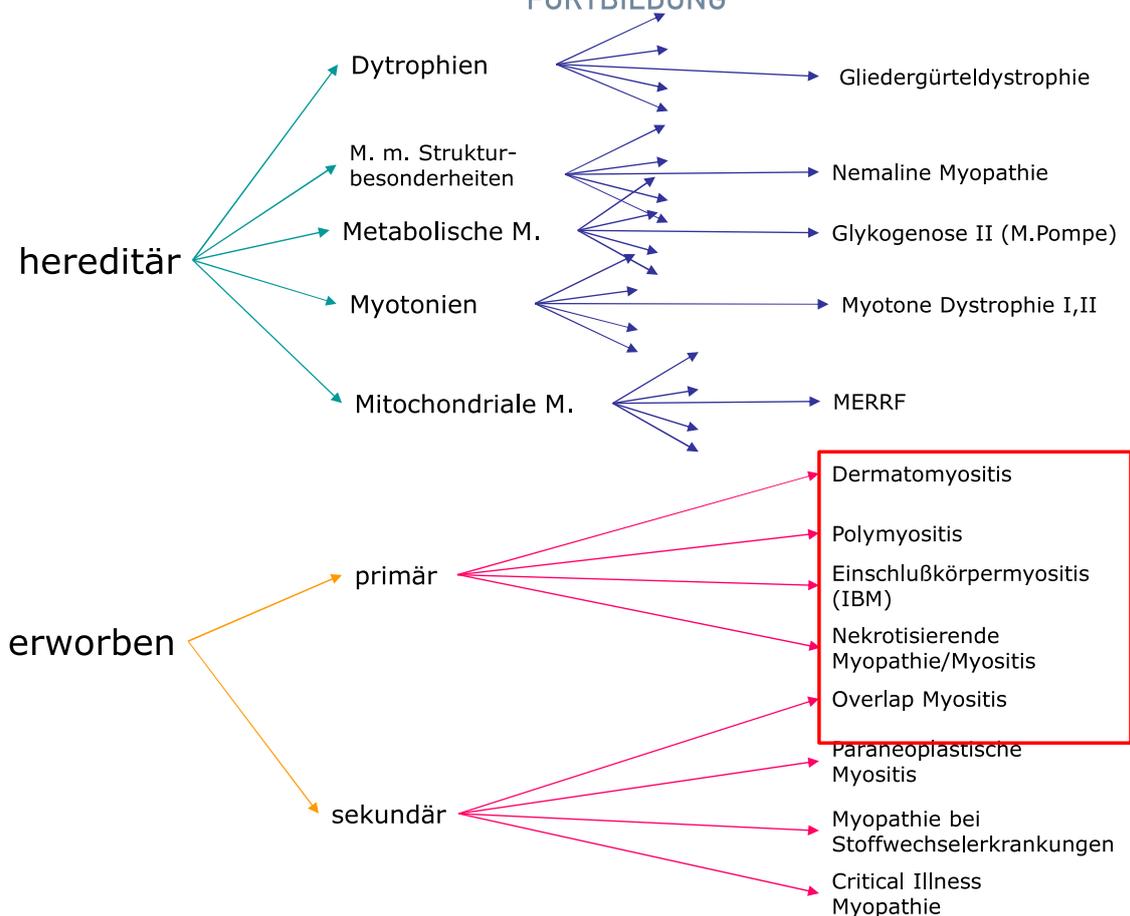


Myositiden und Myopathien

Prof. Dr. Sebastian Jander

Klinik für Neurologie
Marien Hospital Düsseldorf

sebastian.jander@vkkd-kliniken.de



Übersicht Gliedergürtel- Dystrophien

Muskeldystrophietypen	Gen
<i>Autosomal-dominante Formen</i>	
LGMD1A	Myotilin
LGMD1B	Lamin A/C
LGMD1C	Caveolin 3
LGMD1D	DNAJB6
LGMD1E	Desmin
LGMD1F	Transportin 3
LGMD1G	HNRPDL
LGMD2H	TRIM32
LGMD2I	Calpain 3
<i>Autosomal-rezessive Formen</i>	
LGMD2A	Calpain 3
LGMD2B	Dysferlin
LGMD2C	γ -Sarkoglykan
LGMD2D	α -Sarkoglykan (Adhalin)
LGMD2E	β -Sarkoglykan
LGMD2F	δ -Sarkoglykan
LGMD2G	Telethonin
LGMD2H	E3-Ubiquitin-Ligase (TRIM32)
LGMD2I	Fukutin-related protein (FKRP)
LGMD2J	Titin
LGMD2K	POMT1
LGMD2L	Anoctamin 5
LGMD2M	Fukutin
LGMD2N	POMT2
LGMD2O	POMGnT1
LGMD2P	Dystroglykan
LGMD2Q	Plektin
LGMD2R	Desmin
LGMD2S	TRAPPC11
LGMD2T	GMPPB
LGMD2U	ISPD
LGMD2V	α -Glukosidase
LGMD2W	PINCH2
LGMD2X	POPC1
LGMD2Y	TOR1AIP1
LGMD2Z	POGLUT1

Aus: Berlit (Hrsg.) Klinische Neurologie
4. Auflage 2020, Springer



1 Gen, mehrere Phänotypen: z.B. Dysferlinopathien

Autosomal rezessive Erkrankungen durch Mutationen im DYSF-Gen mit variablen Phänotypen:

- LGMD2B: Gliedergürtelschwäche
- Miyoshi-Myopathie: Schwäche und Atrophie der Wadenmuskulatur (M. triceps surae)
- DMAT: Distale Myopathie mit anterior tibialem Beginn
- Asymptomatische Hyper-CK-ämie

Mehrere Gene, ähnlicher Phänotyp

Distale Myopathie mit Betonung der anteriore tibialen Muskulatur:

- Fazioscapulothumerale Dystrophie
- Scapulothoracohumerale Myopathie
- Emery-Dreifuss humeroperoneale Dystrophie



Klinische „Mustererkennung“ bei Myopathien/Myositiden

Ziel:

- Einengung der Differentialdiagnose auf möglichst wenige Kandidaten, die gezielt mittels zusätzlicher Tests abgeklärt werden:
 - Humangenetik
 - Belastungstests/Laktischämietest
 - Muskelbiopsie

Klinische „Mustererkennung“ bei Myopathien/Myositiden

Anamnese:

- Art der Symptome („Negativ-/Positiv-Symptomatik“)
- Erkrankungsalter, Verlaufsdynamik
- Familienanamnese/Erbgang
- Trigger/Symptomprovokation
- Systemische Symptome, andere Organmanifestationen

Klinik:

- Verteilung der Schwäche/Atrophien

Barohn et al., *Neurol Clin.* 2014; 32(3): 569



Muster 1: Proximal / Gliedergürtelschwäche

- Am wenigsten spezifisch, die meisten hereditären und erworbenen Myopathien

Muster 2: Distale Schwäche

- Kongenitale Myopathien
- Emery-Dreifuss-Dystrophie
- FSH-Dystrophie
- Einschlusskörper-Myositis
- M. Pompe
- Myotone Dystrophie Typ 1 (Curschmann)



Muster 3: „Skapuloperoneal“: Proximale Arm- und distale Beinschwäche

- Fazioscapulohumerale Dystrophie (FSHD)
- Scapuloperoneale Dystrophie
- Verschiede Gliedergürtel-Dystrophien (LGMD 1B, 2A, 2C-F)
- M. Pompe

Muster 4: Distale Arm- und proximale Beinschwäche

- Lange Fingerflexoren und Kniestrecker betroffen, häufig asymmetrisch, Gesicht meist ausgespart:
 - ***Einschlusskörper-Myositis***



Muster 5: Ptose

Ptose ohne Ophthalmoplegie

Congenitale Myopathie, Desminopathie, Myotone Dystrophie

Ptose mit Ophthalmoplegie (aber meist ohne Doppelbilder!), ohne bulbäre Beteiligung

Mitochondriopathie (PEO)

Ptose mit Ophthalmoplegie und bulbärer Beteiligung

Okukopharyngeale Muskeldystrophie

Negativ- vs. Positiv-Symptome

- **Negativ-Symptom Schwäche**
 - Verteilungsmuster ausschlaggebend
- **Positiv-Symptome**
 - Myalgien: z.B. entzündliche/infektiöse Myopathien, mitochondriale Myopathien, metabolische Myopathien
 - Kontrakturen: z.B. Emery-Dreifuss-Dystrophie, McArdle Disease
 - Steifigkeit: z.B. Myotonien und Myotone Dystrophien, Hyperkaliämische periodische Paralyse
 - Myoglobinurie: erworben z.B. medikamentös/toxisch, genetisch z.B. Sarcoglycanopathien, CPT-Mangel, Glykogenosen



Triggerfaktoren

- Körperliche Belastung, Training löst Schwäche, Schmerzen oder Myoglobinurie aus: Glykolyse, Glykogenose
- Fieber, Hitze: Carnitin-Palmitoyl-Transferase II-Mangel
- Kälte: Paramyotonia congenita
- Kohlehydratreiche Mahlzeit: Hypokaliämische periodische Paralyse

Erkrankungsalter

- Kindheit/Jugend:
 - Muskeldystrophien, v.a. Duchenne
 - Mitochondriale Myopathien
 - unter den entzündlichen Myopathien
Dermatomyositis
- Erwachsenenalter
 - Entzündliche Myopathien, v.a. IBM
 - Muskeldystrophien, v.a. Gliedergürtel
 - Distale Myopathien



Verlaufsdynamik

- Akute/subakute Progression
 - Entzündliche Myopathien, v.a.
Dermatomyositis, nekrotisierende Myopathie
- Chronische Progression
 - Die meisten Dystrophien, Einschlusskörper-Myositis
- Keine wesentliche Progression
 - Kongenitale Myopathien wie z.B. Central Core disease, Nemaline Myopathie

Systemische Manifestationen

- Respiratorische Insuffizienz:
 - M. Pompe (Saure Maltase-Mangel)
 - Muskeldystrophien
 - Mitochondriale Myopathien
- Herzbeteiligung
 - Myotone Dystrophien
 - M. Pompe
 - Mitochondriale Myopathien
- ZNS-Beteiligung
 - Mitochondriale Myopathien
- PNS-Beteiligung
 - Einschlusskörper-Myositis
 - Mitochondriale Myopathien



Entzündliche Myopathien

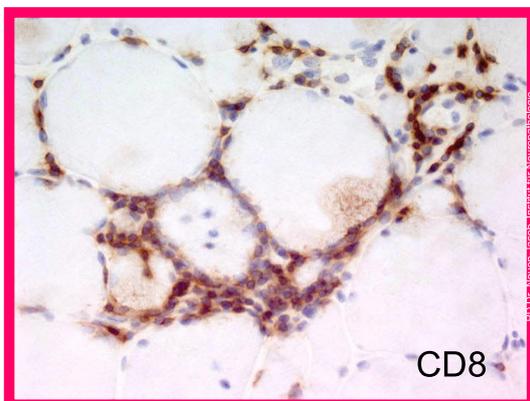
- Myositisches Syndrom: über einige Wochen zunehmende Muskelschwäche (Treppensteigen, Aussteigen aus dem Auto)
- Proximale Muskeln (Prädilektion 4ceps)
- Muskelschmerz, Druckschmerz der Muskulatur
- CK oft >1000
- Evtl. Begleitsymptome (Haut, Gelenke....)
- Myopathisches EMG mit Fibrillationen

Klassische Myositiden – klinische Kardinalsymptome

	DM	PM	IBM
Beginn der Symptome	Kindheit & Erwachsenenalter	meist >18 Lj	meist >50 Lj
Entwicklung	akut	subakut	langsam
Verteilung	proximal	proximal	proximal & distal
Atrophien	gering	bei chron. Formen	nahezu immer
Myalgien	oft	manchmal	selten
Hauteffloreszenzen	+	-	-



Polymyositis



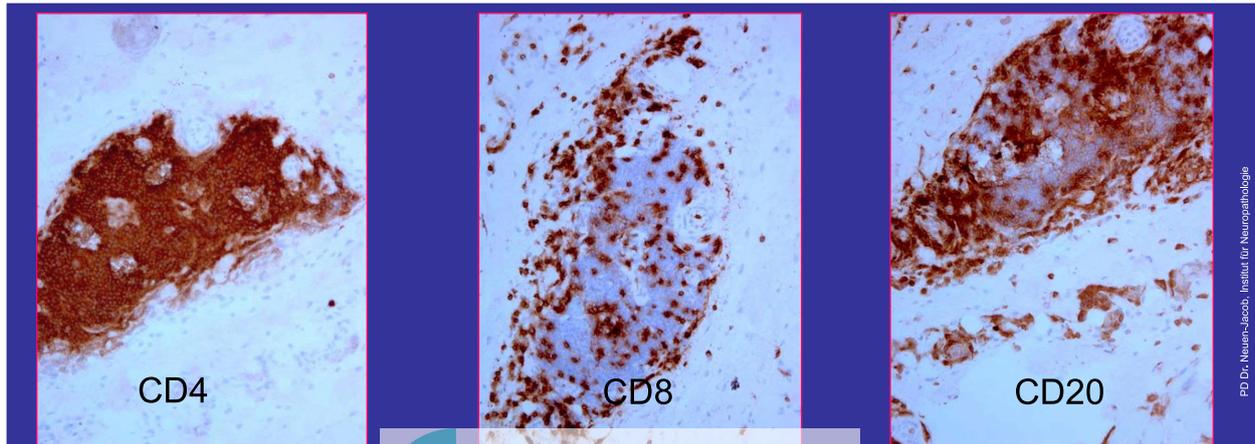
- Sehr selten!
- Infiltration der Muskelfasern durch CD8+ Lymphozyten
- Auch paraneoplastisch
- Typische Muskelbiopsie
- Gutes Ansprechen auf Immunsuppression

Dermatomyositis

Myositisches Syndrom plus:

- Rash/lilac disease
- Nagelveränderungen
- Fieber
- Ausgeprägte CK
- 50 % paraneoplastisch

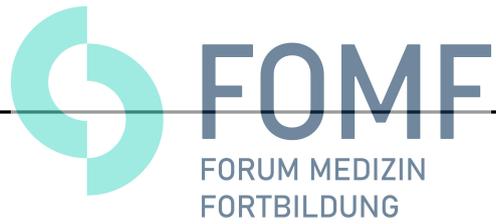
- Biopsie: perifaszikuläre Atrophie, faszikuläre Gefäß-assoziierte Infiltration CD4+
- gutes Ansprechen auf Immunsuppression, vielfach Langzeit-Immunsuppression nötig



Periorbitales fliederfarbenes Erythem



Erythem an anderen sonnenlichtexponierten Stellen,
schmetterlingsartig im Gesicht, sowie Dekolleté



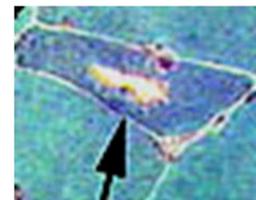
- periungunale Teleangiektasien



- erythematöse, abgeflachte Papeln über den Knöcheln (Gottron-Zeichen)



Einschlusskörper-Myositis



- häufigste primäre Myopathie des Erwachsenenalters (aber ~6/1MIO Prävalenz)
- Erkrankung des mittleren Erwachsenenalters
- verbunden mit fortschreitender Atrophie
- Chronisch oder treppenförmig progredient
- Primär betroffen: Beckengürtel, später Schultergürtel.
- Charakteristische Prädilektion im Unterschied zu PM/DM: lange Fingerbeuger, Quadriceps-Atrophie
- Dysphagie häufiges Problem im weiteren Verlauf (40%)
- Antikörper gegen zytosolische 5' Nukleotidase 1A (Mup-44) häufig positiv (60%), kommen aber auch bei PM, DM und Overlap-Myositiden vor

Nekrotisierende Myopathie/Myositis

- Häufige Erkrankung des Erwachsenenalters, insbesondere deutlich häufiger als Polymyositis
- Bioptisch ausgeprägte Muskelfasernekrosen, Komplementaktivierung und sekundäre Abräumreaktion durch Makrophagen, hingegen kaum Lymphozyteninfiltration
- Häufig Nachweis von Antikörpern gegen Signal recognition particle (SRP) oder HMG-CoA-Reduktase (bei 1/3 keine vorherige Statinexposition)
- In Antikörper-negativen Fällen erhöhtes Malignomvorkommen



Overlap-Myositis

- Raynaud
- Arthritis
- kutane Kalzinose
- renale Manifestation
- Pneumonitis
- Sklerodaktylie

PM-Sci75
SRP U1-RNP
anti-Nucleoparin-Ak
anti-Zentromer-Ak
anti-Synthetase-Ak (v.a. Jo-1)
Ku

Overlap-Myositis

- im Rahmen immunologischer Systemerkrankungen, vor allem SLE, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis [RA]
- Antisynthetase-Syndrom
 - Myositis
 - interstitielle Lungenerkrankung
 - Arthritis, Raynaud-Phänomen
 - Hyperkeratosen („Mechaniker-Hände“)
 - Nachweis von Antisynthetase-Antikörpern, insbesondere Anti-Jo-1 (Antihistidinyl-tRNA-Synthetase), sowie anti-PL7- oder anti-PL12-Antikörper
- Anti-SSA/Ro bzw. anti-SSB/La-Antikörper in Assoziation mit Sjögren-Syndrom
- Anti-PmScl mit Sklerodermie assoziiert



„Mechaniker-Hände“ und „Wanderer-Füße“ bei Anti-Synthetase (Jo-1)-Syndrom mit Overlap-Myositis



- 64-jähriger Mann
- seit 5 Wochen zunehmende Belastungsdyspnoe, Muskelschwäche, Schmerzen der Handgelenke und Exanthem im oberen Thoraxbereich
- Erhebliche Hyperkeratose im Palmar- und Fußsohlenbereich
- Kreatinkinase (4100 U/l), CRP und Blutsenkung deutlich erhöht
- Röntgen und Bronchoskopie zeigten eine interstitielle Lungenerkrankung
- Nachweis von Antisynthetase-Antikörpern (anti-Jo-1)

Nützliche Antikörperdiagnostik bei V.a. Myositis

- Dermatomyositis
 - Mi-2
 - anti-NXP2, anti-TIF-1(häufig Malignom-assoziiert)
- Nekrotisierende Myositis
 - Anti-Signal recognition particle (SRP), anti-HMG-CoA-Reduktase
- Overlap-Myositis
 - Anti-Synthetase-Antikörper (Anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12)
 - Anti-SSA/Ro bzw. anti-SSB/La (Sjögren-Syndrom)
 - Anti-PmScl (Sklerodermie)
- Einschlusskörpermyositis
 - zytosolische 5' Nukleotidase 1A (Mup-44)



Das Wichtigste in Kürze

- Verteilung der muskulären Symptome, extramuskuläre Manifestationen, Erkrankungsalter, Familienanamnese ausschlaggebend für diagnostische Zuordnung von Myopathien
- Genetische Diagnostik kann bei charakteristischer Konstellation die Biopsie überflüssig machen, z.B. FSHD
- Biopsie v.a. bei eher unspezifischer Gliedergürtel-Manifestation
- Bei den entzündlichen Myopathien sind im Erwachsenenalter die Einschlusskörper-Myositis (IBM) und die immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) die häufigsten Entitäten
- Wichtige Antikörper:
 - SRP1- und HMG-CoA-Reduktase-AK für IMNM
 - Mup44 für IBM



Klinik für
Neurologie



integriertes Myasthenie Zentrum



NeuroScienceLab
am Universitätsklinikum Essen



C-TNBS
Center for Translational Neuro-
and Behavioral Sciences



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

Neue Therapieverfahren –

Antisense, Check-Point, Small molecules und Co

Tim Hagenacker

© Universitätsmedizin Essen

| 1



FOMF
FORUM MEDIZIN
FORTBILDUNG



Universitätsmedizin Essen

Disclosures

- Forschungsförderung: Biogen, Sanofi-Genzyme, Roche, Novartis
- Vortrags-/Beratungshonorare: Biogen, Roche, Novartis, Hormosan, Sanofi-Genzyme, Alexion, Argenx, UCB, Böhlinger-Ingelheim
- Aktienanteile: keine



© Universitätsmedizin Essen

| 2

Therapieprinzipien



Prinzipien genetisch-basierter Therapien



gain of function



loss of function



Antisense (ASO)

RNA-Interferenz (RNAi)

Genersatztherapie

Crispr/Cas

Therapieziel

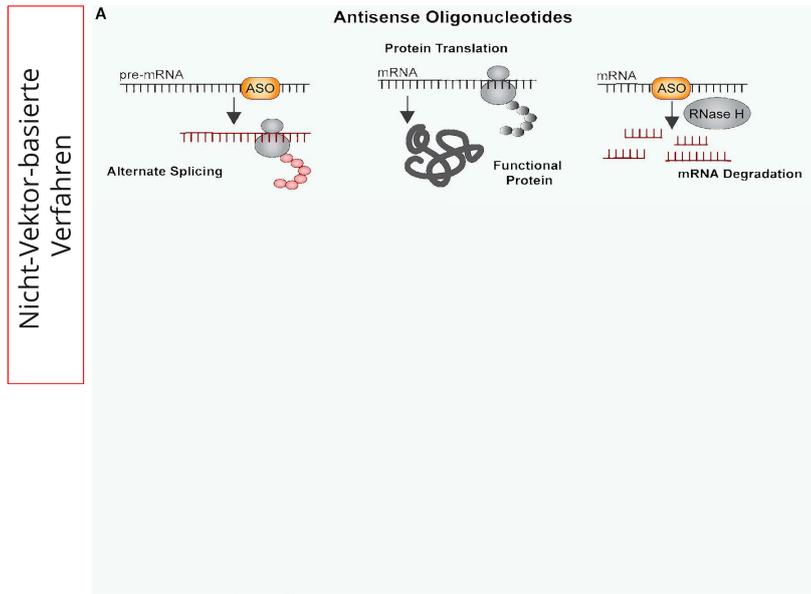


Genersatztherapie

ASO

Crispr/Cas

Prinzipien genetisch-basierter Therapien



Anwendungsbeispiele

ASO:
SMA
SOD1-ALS
Chorea Huntington
Spinocerebelläre Ataxien
Muskeldystrophien

siRNA:
Amyloidose
Hypercholesterinämie

Gentransfer:
SMA
Muskeldystrophie



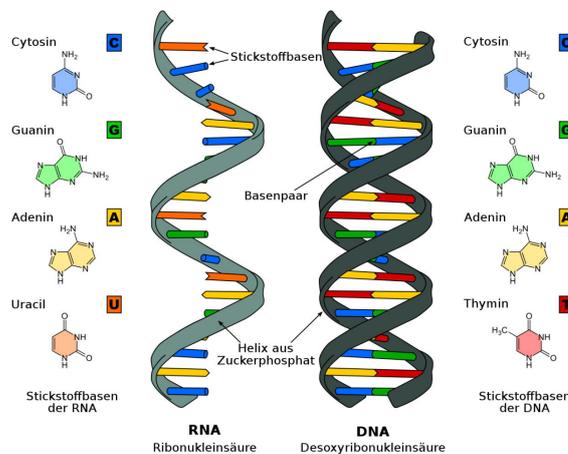
Unterschiede RNA und DNA

„Blaupausen“

Verschiedene Arten

„Einmalware“

Recyclefähig

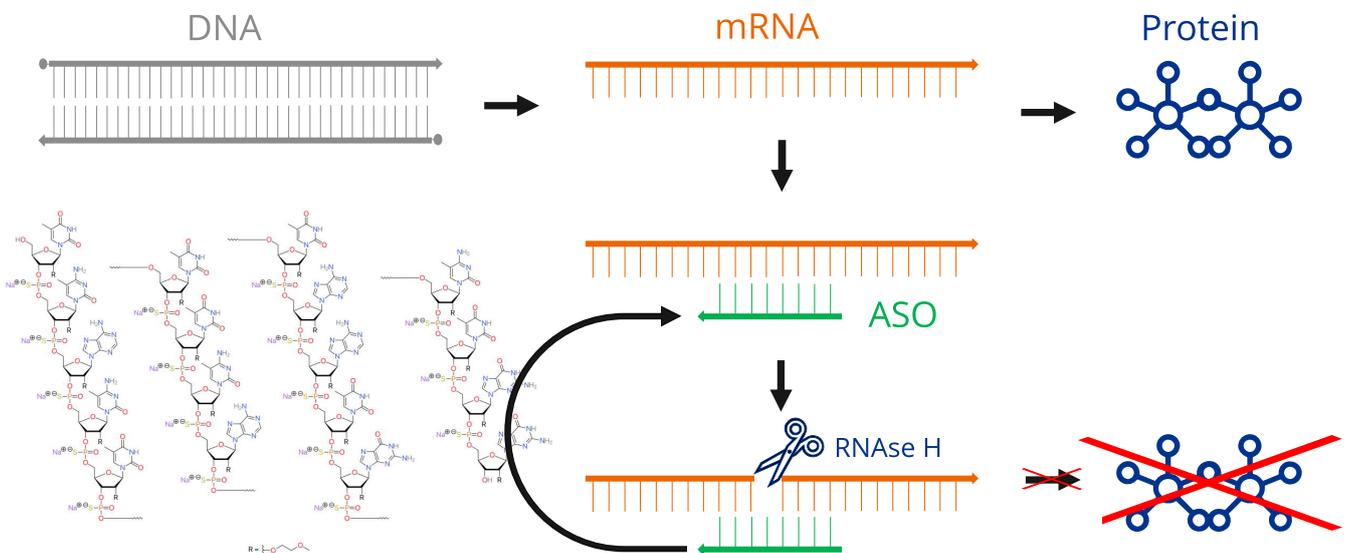


„Masterplan“

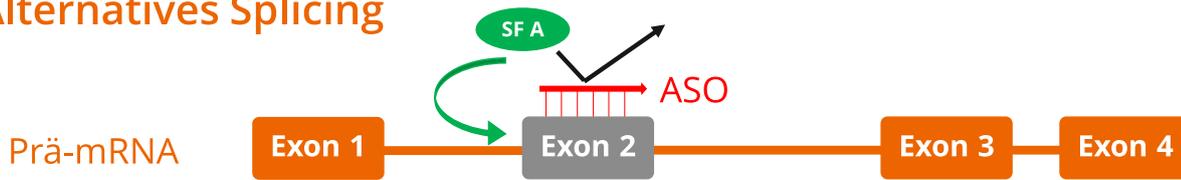
Antisenseoligonukleotide



RNA knockdown



Alternatives Splicing



Exon skipping



Exon inclusion



Spinale Muskelatrophie

SMA

- Hereditäre Motoneuronerkrankung
- autosomal-rezessiver Erbgang
- Inzidenz: 1:~10-12.000
- Prävalenz: ca. 1.000-1.500 P. in D
- progrediente Tetraparese
- vor Therapie häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen
- bis 2017 **keine** Therapieoption

Infantile SMA (Typ 1)

Symptome vor 6. Lebensmonat

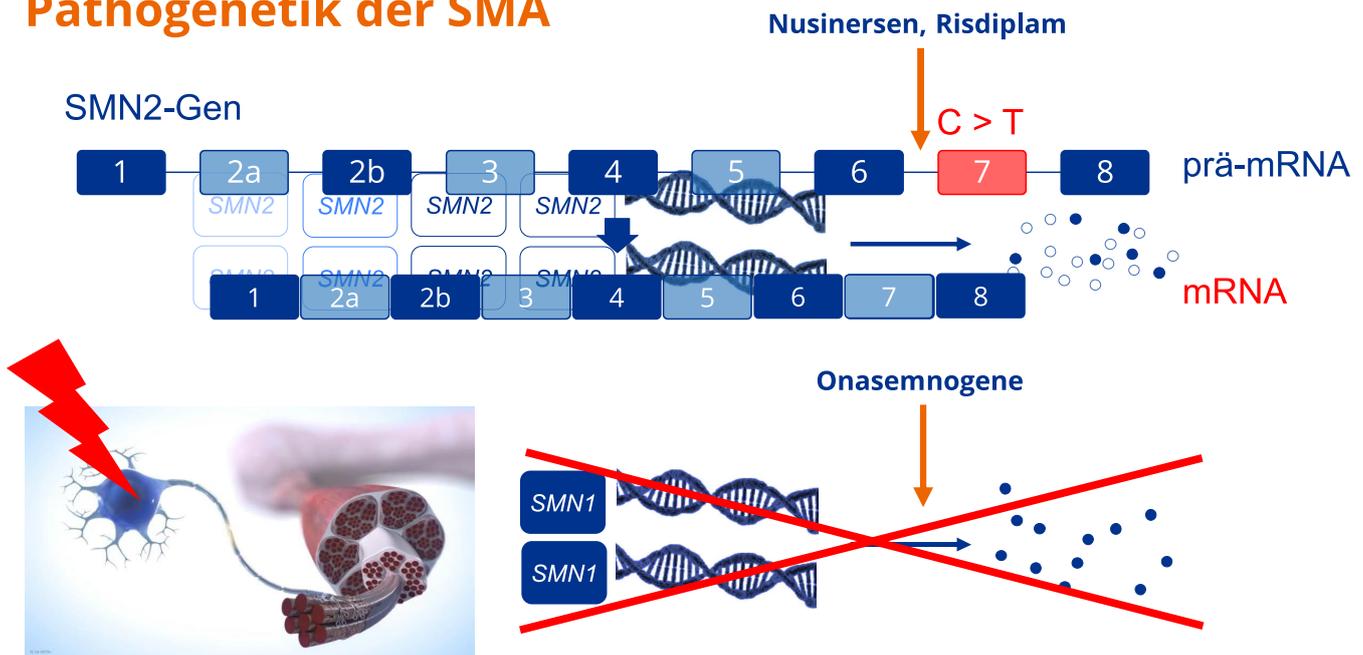
- Schwerste Form
- Sitzen ohne Hilfe wird niemals erlernt
- sehr hoher Bedarf an unterstützenden Behandlungen
- nur mit maschineller Beatmung Erreichen eines Alters > 2 Jahre
- höchste Inzidenz, jedoch aufgrund der hohen Mortalität niedrigste Prävalenz

Spätere SMA (Typ 2-3)

Symptome nach 6. Lebensmonat

- Symptome weniger stark ausgeprägt
- Skoliose
- Tetraparese
- Schluckstörung
- Verlust der im Laufe ihres Lebens bereits erworbenen motorischen Meilensteine

Pathogenetik der SMA



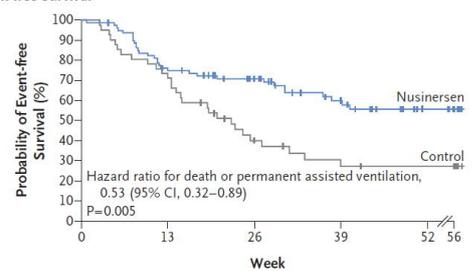
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

R.S. Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, A.M. Connolly, N.L. Kuntz, J. Kirschner, C.A. Chiriboga, K. Saito, L. Servais, E. Tizzano, H. Topaloglu, M. Tulinius, J. Montes, A.M. Glanzman, K. Bishop, Z.J. Zhang, S. Gheuens, C.F. Bennett, E. Schneider, W. Farwell, and D.C. De Vivo, for the CHERISH Study Group*

A Event-free Survival

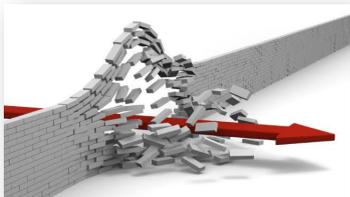


No. at Risk	0	13	26	39	52	56
Nusinersen	80	59	46	29	16	13
Control	41	30	14	9	7	7

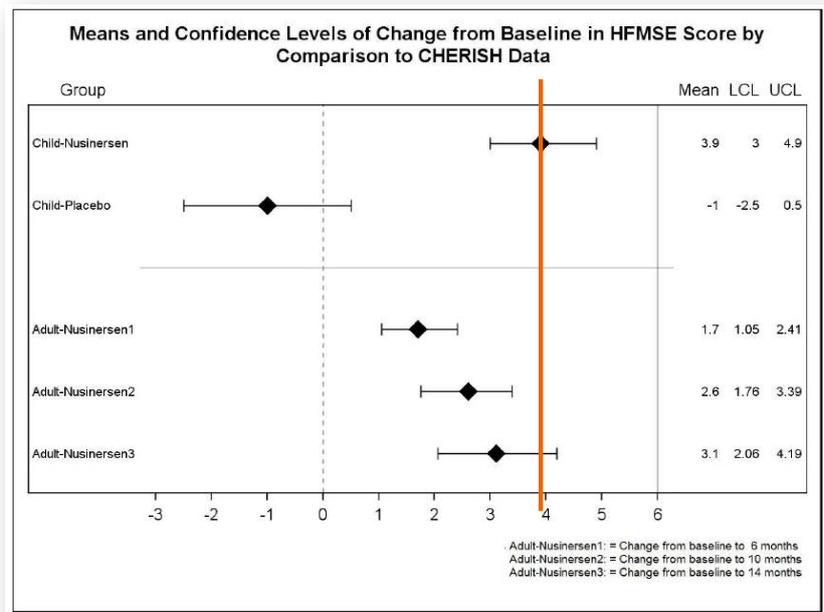
ORIGINAL ARTICLE

Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy

E. Mercuri, B.T. Darras, C.A. Chiriboga, J.W. Day, C. Campbell, A.M. Connolly, S.T. Iannaccone, J. Kirschner, N.L. Kuntz, K. Saito, P.B. Shieh, M. Tulinius, E.S. Mazzone, J. Montes, K.M. Bishop, Q. Yang, R. Foster, S. Gheuens, C.F. Bennett, W. Farwell, E. Schneider, D.C. De Vivo, and R.S. Finkel, for the CHERISH Study Group*



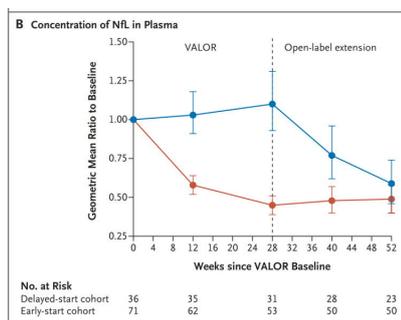
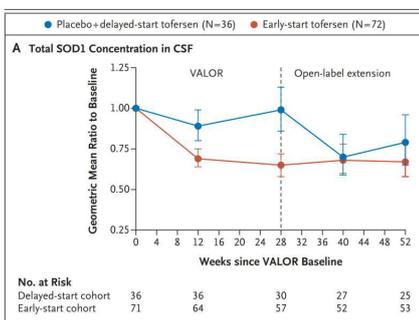
Vergleich CHERISH und erwachsene Patienten



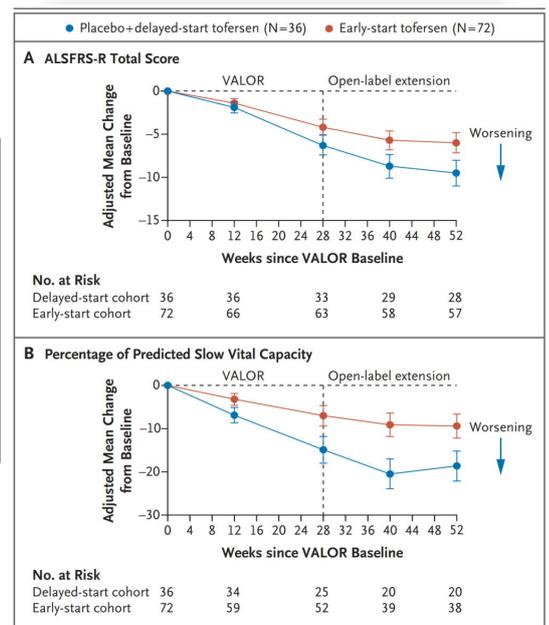
Hagenacker et al., 2020



Tofersen bei familiärer ALS



- Zu kurze Studiendauer?
- Dosis?
- Population?



ASO - AEs

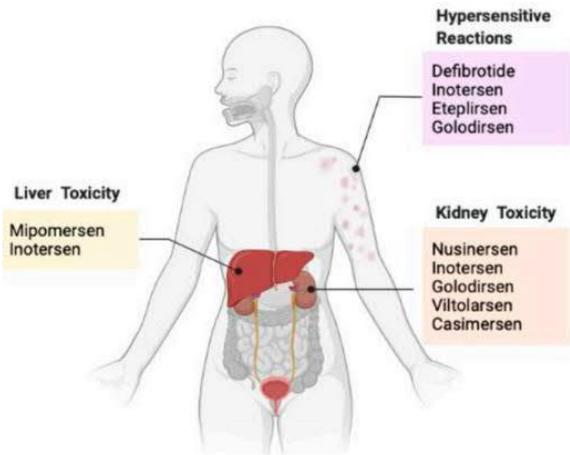


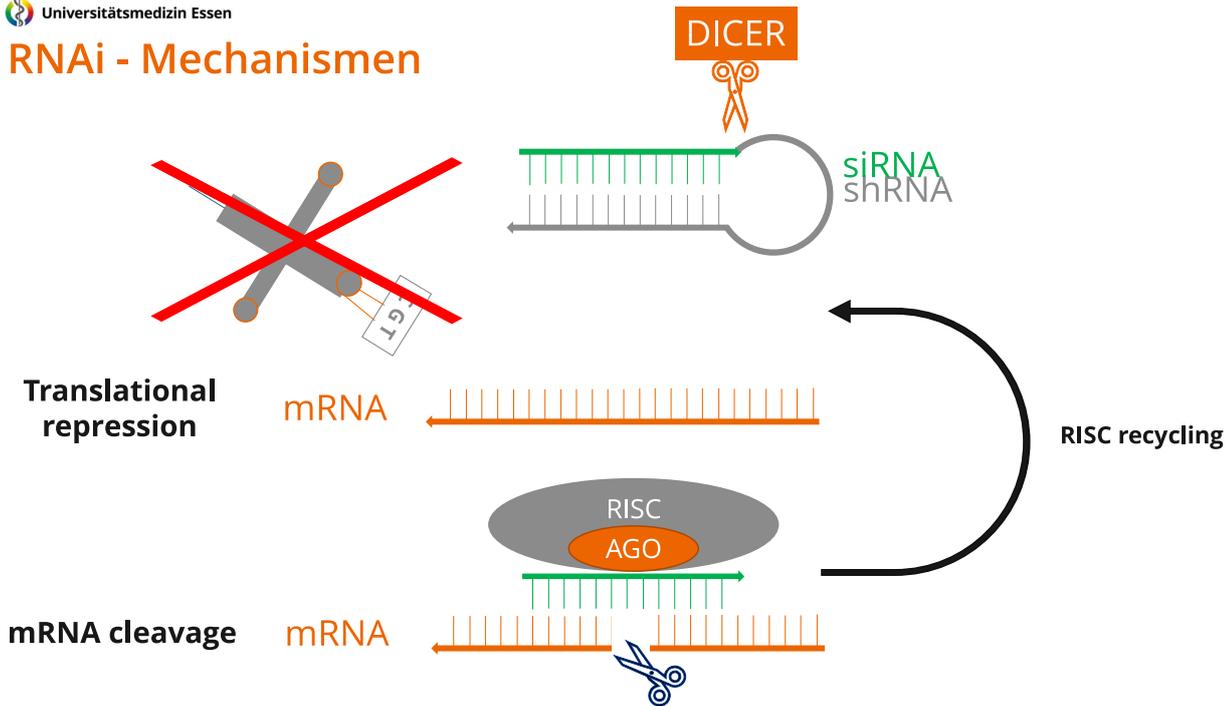
TABLE 3
Warnings and precautions for each ASO drug in the FDA-app

ASO Drug	FDA Warnings and Precautions
Fomivirsen	Ocular inflammation Increased intraocular pressure
Pegaptanib	Endophthalmitis Increased intraocular pressure
Mipomersen	Black box: Risk of hepatotoxicity Elevation of ALT and AST Hepatic steatosis
Defibrotide	Hemorrhage
Nusinersen	Hypersensitive reactions Thrombocytopenia Coagulation abnormalities
Inotersen	Renal toxicity Black box: Thrombocytopenia Glomerulonephritis and renal toxicity Elevation of ALT and AST Stroke and cervicocephalic arterial dissection Inflammatory and immune effects
Eteplirsen	Hypersensitive reactions Reduced serum vitamin A
Golodirsen	Hypersensitive reactions Renal toxicity
Viltolarsen	Hypersensitive reactions Kidney toxicity
Casimersen	Kidney toxicity



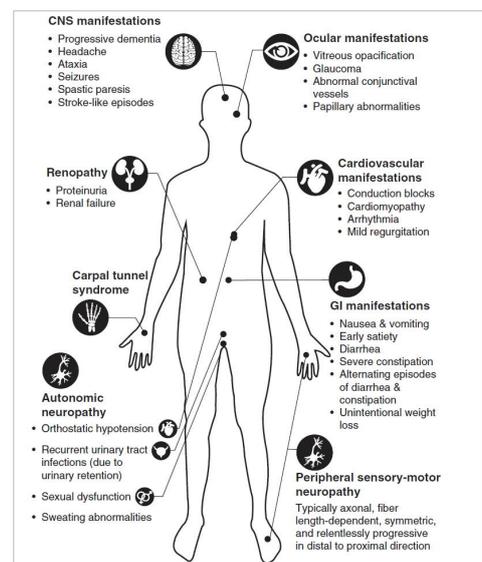
siRNA

RNAi - Mechanismen

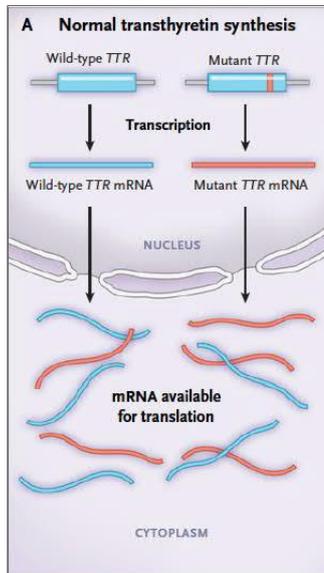


Klinisches/genetisches Spektrum

- irreversible progressive, axonale sensomotorische und autonome PNP
- Tod 7-12 Jahre nach Symptombeginn infolge kardialer Dysfunktion, Infektion, Kachexie
- 2 Hauptmanifestationen der ATTRv: PNP und Kardiomyopathie



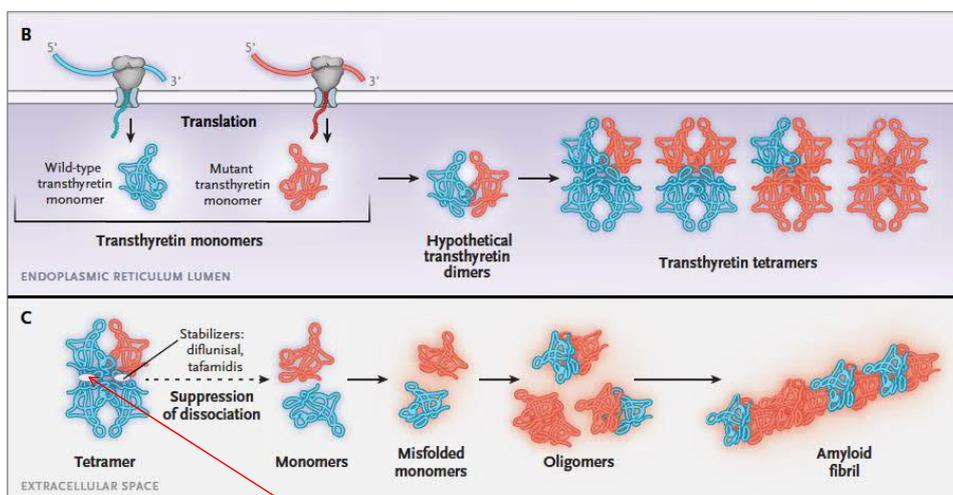
Molekulare Pathogenese



- Tetramerisches Protein
- Produktion in der Leber
- 2 Thyroxin-Bindungsstellen
- 1 Retinol/Vit. A-Bindungsstelle
- Mutation destabil. Tetramer
- Amyloid Fibrillen, Amyloidose

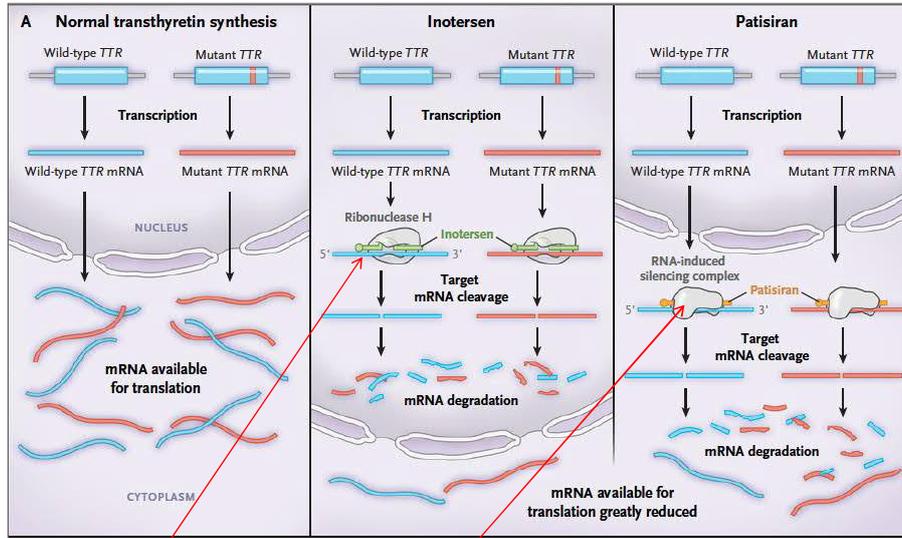


Molekulare Pathogenese



Tafamidis

Molekulare Pathogenese



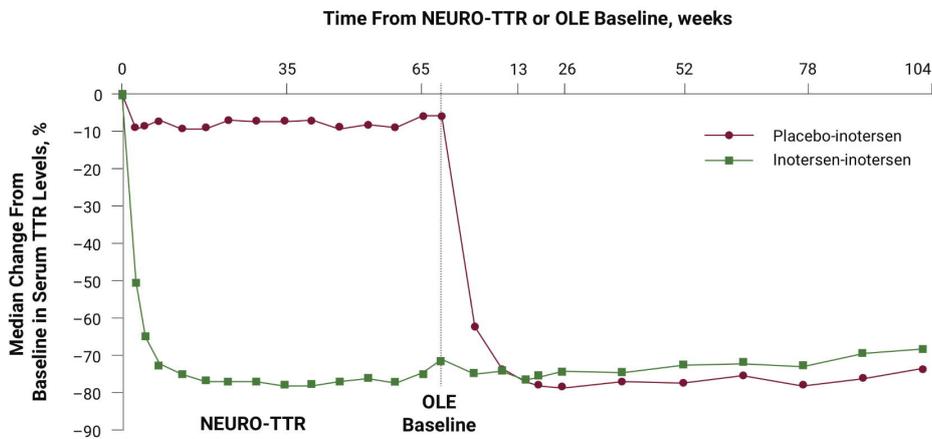
Inotersen

Patisiran



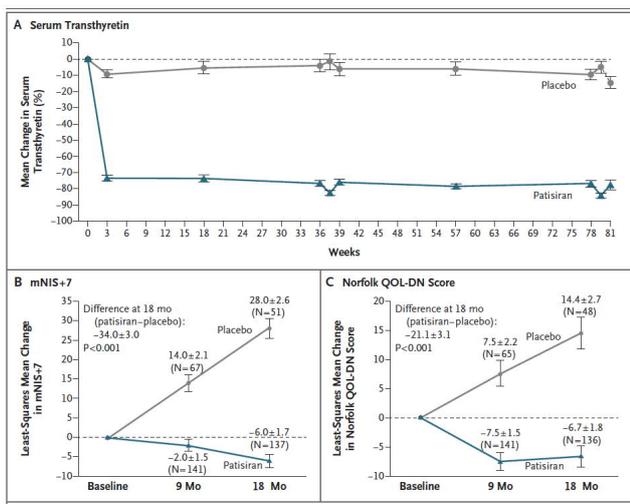
Proteinsuppression

Median Change from Baseline in Serum TTR Levels %



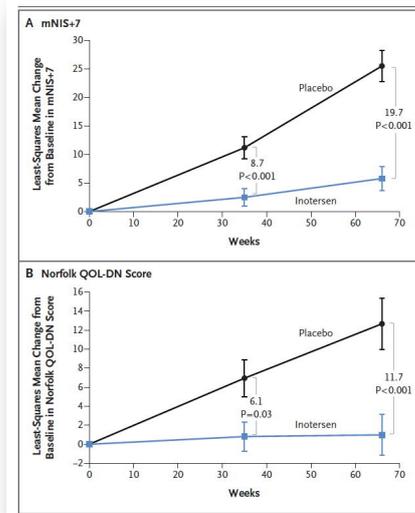
OLE, open-label extension; TTR, transthyretin.

Patisiran



Benson, Merrill D., et al. "Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis." *New England Journal of Medicine* 379.1 (2018): 22-31.

Inotersen



Adams et al. "Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis." *New England Journal of Medicine* 379.1 (2018): 11-21.



Biologisches Dilemma

- ASOs und siRNA stören Wildtypfunktion!

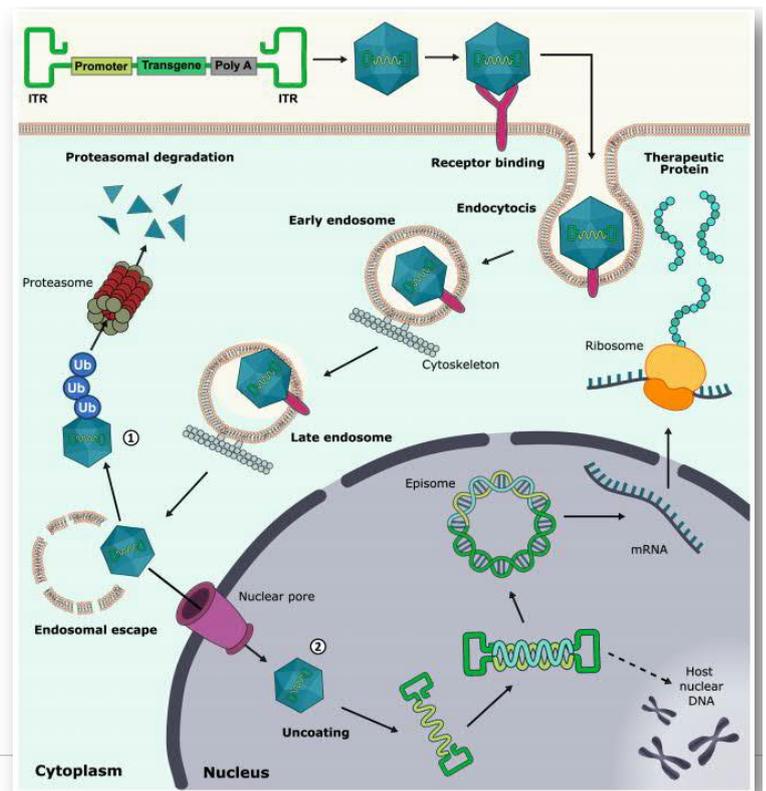


Beispiele:
 Transthyretinsuppression durch ASO und siRNA → Vitamin A Transport
 Zahlreiche k.o. Tiermodelle letal bei vollständiger Proteinsuppression

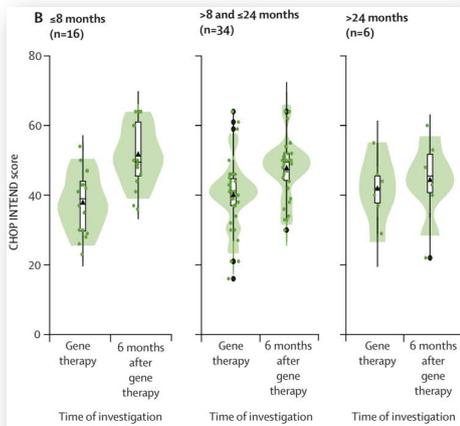
Generersatzverfahren

Virale Vektoren

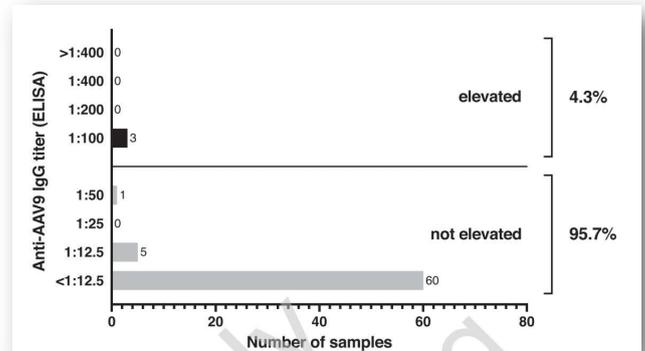
- AAV-Vektoren
 - Unterschiedliche Organotropie
 - Kein permanenter Einbau ins Genom
 - Durchseuchung der Bevölkerung
- Lentivirale Vektoren
 - Integration ins Genom
 - Potentielle Mutagenität
- Integration von Genmaterial
- Abschalten von Suppressorproteinen
- Größe der Geninformation begrenzt



Generersatztherapie bei Erwachsenen möglich?



Y?



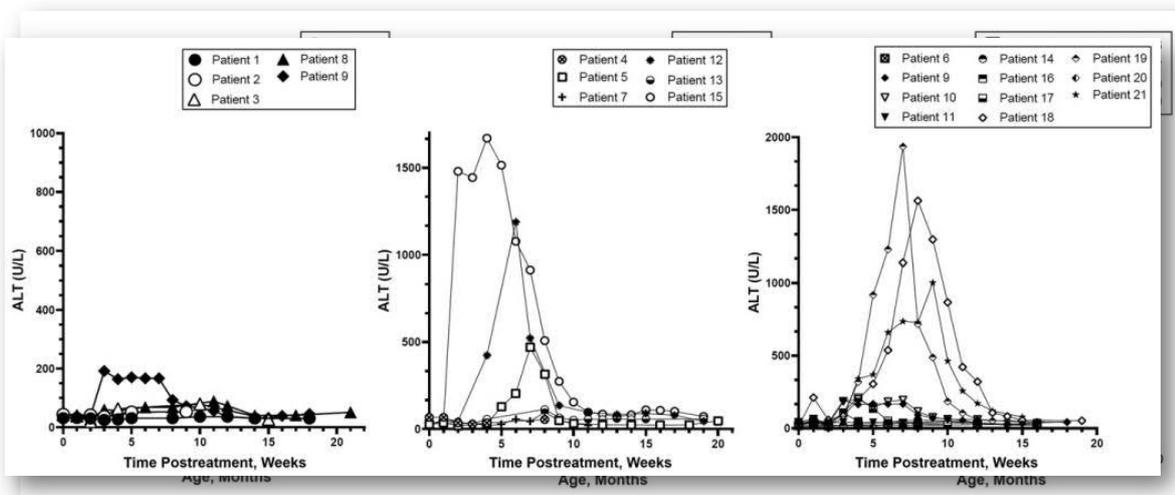
→ Vektorthherapie bei Erwachsenen ist nicht ausgeschlossen!

Weiß et al., 2021

Stolte B, et al., Hagenacker T, Hum Gen Ther 2022



Wirksamkeit von Zolgensma in SMA Typ 1

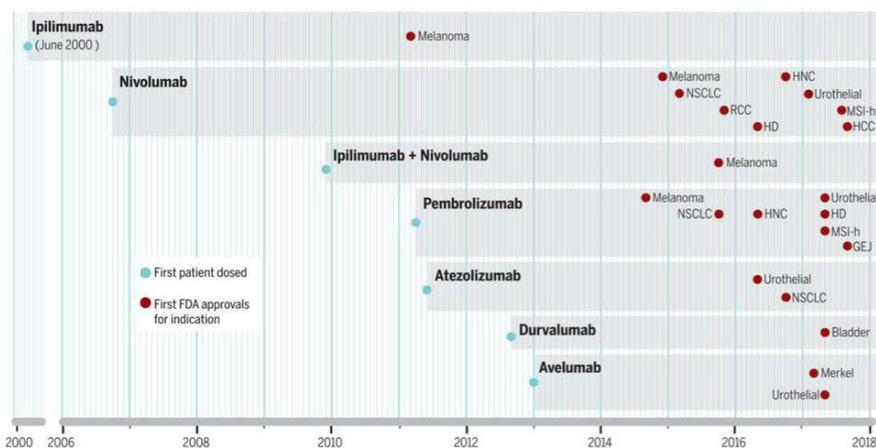


Waldrop et al., 2020

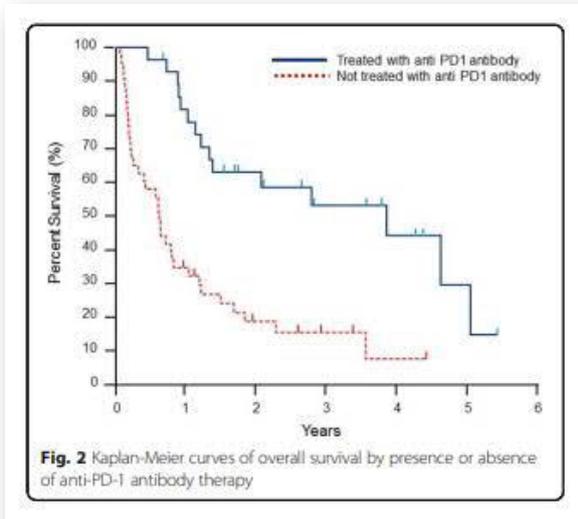
Checkpoint Inhibition in der Neurologie



Prinzipien der Checkpoint Inhibition



Indikationen und Effizienz der Checkpoint Inhibition



Maligne Melanome

NSCLC

HNSCC

Nierenzellkarzinom

Urothelkarzinom

...

Nobelpreis 2018



Wo kommt der Neurologe ins Spiel?

Encephalitis

Myositis

Myasthenie

Kopfschmerzen

Hypophysitis

Transverse Myelitis

AIDP

Oder anders: praktisch jedes neuroimmunologisches Bild?!

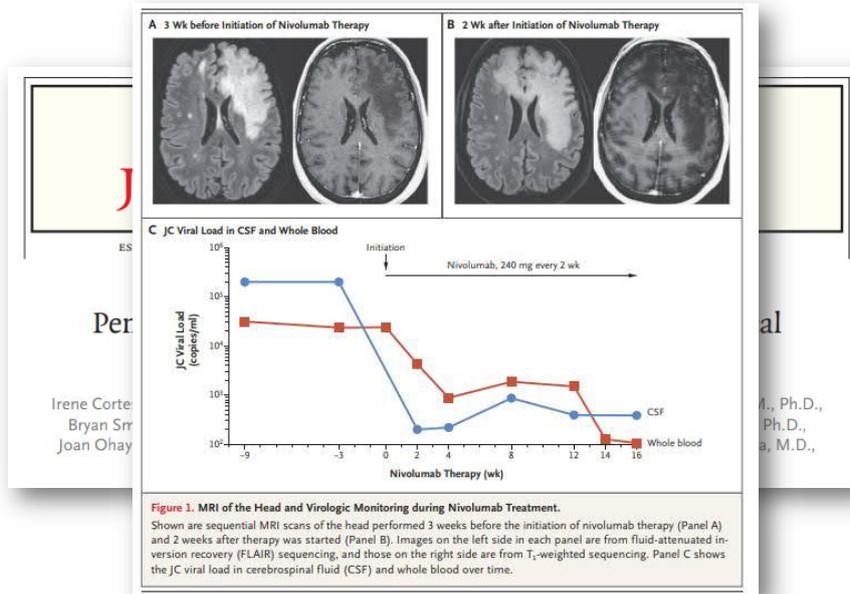
Detect it so you can treat it: A case series and proposed checklist to detect neurotoxicity in checkpoint therapy

Saskia Bolz^a, Thivyah Ramakri Benjamin Stolte^a, Andreas Thir Martin Glas^c, Lisa Zimmer^{b,d},

^a Department of Neurology, Essen University Hospital,
^b Department of Dermatology, Essen University Hospital
^c Division of Clinical Neurooncology, Department of N
^d German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Gi



Einsatz in der Neurologie?



Zusammenfassung

Zusammenfassung

- Nicht-behandelbar → Behandelbar!!!
- Neue Therapiestrategien auf dem Vormarsch
- NME + neurodegenerative Erkrankungen Vorreiter
- Erfahrungsschatz übersichtlich
- DRANBLEIBEN!!!!!! VERTRAUT MACHEN!!!!!!



Vielen Dank!

tim.hagenacker@uk-essen.de



Mit freundlicher Unterstützung der Firmen

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Hormosan Pharma GmbH

Lundbeck GmbH