Foto: rawpixel/freepik

Best of Neurology:

Multiple Sklerose/Morbus Huntington/Migräne

PRIM. UNIV.-PROF. DR. CHRISTIAN LAMPL
Barmherzige Brüder Konventhospital Linz, Neurologie
Christian.lampl@bblinz.at

UNIV.-PROF. DR. KLAUS SEPPI
A.ö. Landeskrankenhaus - Universitätskliniken Innsbruck
Univ.-Klinik für Neurologie
klaus.seppi@tirol-kliniken.at

PRIV.-DOZ. DR. PETER WIPFLER
Uniklinikum Salzburg, Universitätsklinik für Neurologie,
neurologische Intensivmedizin und Neurorehabilitation
Christian-Doppler-Klinik
p.wipfler@salk.at

INHALT
Multiple Sklerose
Morbus Huntington
Migräne

LECTURE BOARD
PD Dr. Gabriel Bsteh, PhD
Multiplen Sklerose Ambulanz, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Dr. Beatrice Heim, PhD
Medizinische Universität Innsbruck, Neurologie

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER
Ärztekammer für Niederösterreich, Wipplingerstraße 2, 1010 Wien

Eine Literaturliste ist auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich.
Der Originalartikel ist erschienen in Psychopraxis/Neuropraxis 1/2023.

© Springer Verlag GmbH 2023

Punkte sammeln auf... SpringerMedizin.at

Das DFP-E-learning ist Teil des Diplom-Fortbildungsprogramms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

DFP-Punkte online, per Post oder E-Mail
Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum **16. Juni 2024** beim **Springer Verlag** eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen unter **www.springermedizin.at** zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per E-Mail (eingescannter Test) an: **susanna.hinterberger@springer.at**

Approbation
Diese Fortbildungseinheit wird mit zwei medizinischen DFP-Punkten approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

DFP

Fortbildungs-ID: 762836

Kontakt und weitere Informationen
Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
Susanna Hinterberger
susanna.hinterberger@springer.at
SpringerMedizin.at

Springer Medizin

Best of Neurology:

Multiple Sklerose/Morbus Huntington/Migräne

In diesem DFP-Literaturstudium bereiten Experten die aktuellen Entwicklungen, die gleichermaßen für niedergelassene und in Krankenhäusern tätige Neurologen wichtig sind, praxisnah für Sie auf. PD Dr. Peter Wipfler widmet sich den Neuigkeiten rund um das Thema Multiple Sklerose und diskutiert das Für und Wider einer Eskalationstherapie. Univ.-Prof. Dr. Klaus Seppi erläutert Wissenswertes zu Genetik, Diagnostik und Therapie bei Morbus Huntington sowie aktuelle Studienergebnisse. Das dritte Kapitel, verfasst von Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Lampl, beschäftigt sich mit der Pathophysiologie, den Risikofaktoren und den Therapieoptionen bei Migräne.

Multiple Sklerose

Der Text stammt von Priv.-Doz. Dr. Peter Wipfler basierend auf seinem Vortrag beim zehnten Scientific Stand Alone „Best of Neurology" Meeting.

Neuigkeiten zur Ätiologie: Epstein-Barr-Virus

Neben einem Vitamin-D-Mangel und erblichen Faktoren werden vor allem Virusinfektionen als Ursachen für die Entwicklung der Multiplen Sklerose (MS) diskutiert. Im ätiologischen Fokus steht insbesondere das Epstein-Barr-Virus (EBV). Hierfür gibt es nun weitere Evidenz.

Eine Kohortenstudie mit über 10 Millionen US-Soldaten, darunter 955 MS-Patienten und Patientinnen, untersuchte Serumproben vor MS-Diagnose und kommt u. a. zu dem Ergebnis: EBV-seropositive Personen haben ein 26-fach erhöhtes Risiko, eine MS zu entwickeln. Personen, die zu einem späteren Zeitpunkt serokonvertieren, haben ein 32-fach erhöhtes Risiko. Annähernd 100 Prozent der an MS Erkrankten sind EBV-positiv. Laut der Studie stellt EBV die Hauptursache für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose dar.

Neuigkeiten in der Diagnostik

Zu den Standard-Laboruntersuchungen bei MS gehört die Bestimmung der Oligoklonalen Banden (OKB), dem Erscheinungsbild intrathekal produzierter Immunglobuline mittels Elektrophorese. Plasmazellen produzieren neben Immunglobulinen aber auch freie Leichtketten (Typ Kappa und Typ Lambda). Eine intrathekale Akkumulation kann mittels Nephelometrie gemessen werden. Aus den Serum- und den Liquorwerten der Kappa-Leichtketten und von Albumin lässt sich der Kappa-Free-Light-Chain (κ-FLC)-Index errechnen. Mit ihm wird bald eine neue, in puncto Sensitivität und Spezifität den OKB ebenbürtige, technisch jedoch deutlich einfachere Messmethode für die intrathekale IgG- Synthese zur Verfügung stehen (Tab. 1).

Tab. 1: OKB vs. κ-FLC in der Diagnostik der MS

OKB (Oligoklonale Banden)	κ-FLC (Kappa-Leichtketten)
vergleichbare Sensitivität und Spezifität	
rein qualitative Bestimmung der intrathekalen IgG-Synthese (entweder positiv oder negativ)	metrisches Ergebnis (quantitativ von 1 bis 500)
technisch anspruchsvoll	einfache Messung durch Nephelometrie
zeitaufwendig	arbeitssparend
kostenintensiv	kostengünstig
vom Befunder abhängig	vom Befunder unabhängig

Neurofilament-Leichtketten (NfL) sind Untereinheiten der Neurofilamente, wichtigste Bestandteile des Axon-Zytoskeletts. Erhöhte Serumwerte korrelieren mit Läsionen im MRT und auch mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS), die den Grad der Behinderung von MS-PatientInnen angibt. NfL können im peripheren Blut gemessen und als Biomarker für die Krankheitsaktivität bzw. den Hirnvolumenverlust herangezogen werden. Eingeschränkt wird ihre Aussagekraft dadurch, dass es noch andere Ursachen für axonale Schädigungen gibt. Andererseits ist das Serum-NfL auch vom BMI abhängig, und ab der 5. Lebensdekade steigen die NfL-Werte aufgrund der normalen Alterung des Gehirns an. Um die individuelle Interpretierbarkeit der NfL-Werte zu verbessern, wurde der Z-Score entwickelt, der angibt, wie stark der NfL-Wert in einem bestimmten Alter und bei einem bestimmten BMI vom mittleren NfL-Wert bei Gesunden abweicht. Der Z-Score eignet sich als prognostischer Marker für eine zukünftige Krankheitsaktivität. Ein Z-Score über 1,5 beispielsweise spricht für einen 3-fachen Risikoanstieg für eine klinische oder radiologische Krankheitsaktivität innerhalb eines Jahres.

Auch der Einfluss medikamentöser Therapien lässt sich am Z-Score ablesen. Untherapiert oder unter Plattform-Therapie liegt der durchschnittliche Z-Score von MS-Patient Innen um den Wert von 1, unter oralen Therapeutika oder hocheffizienten monoklonalen Antikörpern (HEmAb) lässt sich eine Normalisierung

auf 0 erreichen. Mögliche Konsequenzen für die klinische Praxis: Naive MS-PatientInnen mit einem Z-Score von 1,5 könnten initial mit einer hochwirksamen Therapie behandelt werden. Anhaltend hohe Z-Score- Werte > 1,5 trotz Therapie könnten eine Therapie-Eskalation indizieren. Steigende Z-Scores nach Abschluss einer Immunrekonstitutionstherapie könnten anregen, eine erneute Behandlung in Betracht zu ziehen.

Tab. 2: Wirkstoffe in der Behandlung der MS

Wirkstoff	Gruppe	seit
Interferon-beta	Interferon	1993
Glatirameracetat	Immunmodulator	1995
Mitoxantron	Aktiver Komparator (Topoisomerase II-Inhibitor und DNA-Interkalation)	1997
Natalizumab	mAb (Anti-α4-Integrin)	2007
Fingolimod	S1P-Rezeptormodulator	2010
Dimethylfumarat	Fumarat	2014
Teriflunomid	Aktiver Komparator (Dihydroorotat-Dehydrogenase-Inhibitor [Pyrimidin-Synthese])	2014
Alemtuzumab	mAb (Anti-CD-52)	2015
Cladribin	Nukleosid-Analogon	2019
Ocrelizumab	mAb (Anti-CD20)	2019
Ozanimod	S1P-Rezeptormodulator	2020
Siponimod	S1P-Rezeptormodulator	2020
Ponesimod	S1P-Rezeptormodulator	2021
Ofatumumab	mAb (Anti-CD20)	2021

mAb, monoklonaler Antikörper; S1P, Sphingosin-1-Phosphat; CD20, cluster of differentiation 20; CD52, CAMPATH 1-Antigen

Neues in der Behandlung der MS

In den vergangenen drei Jahrzehnten wurden diverse Wirkstoffe zur Behandlung der MS entwickelt und zugelassen. In den letzten drei Jahren hat es weitere Neuerungen gegeben (Tab. 2).

S1P-Rezeptormodulatoren verhindern über eine Internalisierung des S1P-Rezeptors die Auswanderung aktivierter T-Zellen aus den Lymphknoten, was entzündliche Vorgänge im ZNS unterbindet. Die neuen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe, Ponesimod, Ozanimod und Siponimod, sind selektiver und wirken deshalb weniger stark an Endothel- und glatten Muskelzellen. Mit einer Schubratenreduktion von 50-60 Prozent im Vergleich zu Placebo sind sie und ihr Vorgänger Fingolimod bezüglich Effizienz vergleichbar. Aufgrund der Eindosierungsphase tritt unter den neuen S1PRezeptormodulatoren nahezu keine bradykardisierende Wirkung mehr ein, womit ein EKG-Monitoring nur noch bei kardialen Vorerkrankungen notwendig ist.

Ebenfalls zugelassen ist der B-Zelldepletierende CD20 mAb Ofatumumab, dessen subkutane Verabreichung eine Selbstapplikation durch die Patienten ermöglicht. Unter Ofatumumab zeigte sich eine signifikante Abnahme der jährlichen Schubrate um 50–58 Prozent im Vergleich mit Teriflunomid sowie eine frühe und anhaltende Reduktion der NfL-Werte um > 20 Prozent über einen Zeitraum von 24 Monate.

Eskalationsstrategie vs. Frühe hocheffektive Therapie

Eine rege Diskussion gibt es darüber, ob nicht eine frühere hocheffektive Therapie sinnvoller wäre als eine Eskalationsstrategie, da Entzündungsaktivitäten mit Demyelinisierung und Axonschädigung gerade in der Frühphase der MS am stärksten sind. Vieles spricht für eine frühzeitige Verhinderung von Läsionen.
Aktuell laufen RCTs zu der Option, früh mit einer Therapie zu beginnen und bei mangelndem Behandlungserfolg früh auf eine andere hocheffektive Therapie zu switchen. Nach einem frühen (0–2 Jahre nach Krankheitsausbruch) Therapiebeginn mit einer hocheffektiven Therapie erleiden Patienten laut einer Registerstudie im Verlauf nur zu 25 Prozent eine Krankheitsprogression, nach einem späteren (4–6 Jahre nach Krankheitsausbruch) Therapiebeginn hingegen zu 75 Prozent. Ein weiterer Hinweis ist, dass unter dem in Schweden bei ca. 30 % der Patienten angewendeten Regime einer initial hochwirksamen Therapie mit CD20-Depletion (18 %) oder Natalizumab (11 %), 75 Prozent der Patienten nach 6 Jahren noch schubfrei sind, in Dänemark unter dem Regime mit nur ca. 8 % früher hocheffektiver Therapie der Eskalationstherapie nur 50 Prozent. Der Anteil progressionsfreier Patienten ließ sich in Schweden um 29 Prozent reduzieren.

Impfung gegen EBV

Die Notwendigkeit einer EBV-Impfung zur Vermeidung EBV-assoziierter Krankheiten wurde vom National Institute of Health bereits 2011 unterstrichen. Die Entwicklung eines effizienten Impfstoffes ist bislang an Fragen der geeigneten Antigene und am Fehlen eines geeigneten Tiermodells gescheitert. Rezent befindet sich ein mRNA-Impfstoff im Phase-I-Stadium.

Morbus Huntington

Der Text stammt von Univ.-Prof. Dr. Klaus Seppi basierend auf seinem Vortrag beim zehnten Scientific Stand Alone „Best of Neurology" Meeting.

Der Morbus Huntington ist eine progressive, zu Behinderung und Tod führende Erkrankung, die autosomal-dominant vererbt wird. In westlichen Ländern ist M. Huntington mit einer Prävalenz von 8–14/100.000 die häufigste erbliche Form einer Chorea, deutlich seltener ist sie in Asien und Subsahara-Afrika, wahrscheinlich aufgrund eines Founder-Effekts viel häufiger in einigen isolierten Populationen westeuropäischen Ursprungs wie auf der Insel Mauritius oder in Venezuela. Am häufigsten erkranken PatientInnen im Alter zwischen 40–45 Jahren, 5–10 Prozent jedoch vor dem 20. Lebensjahr und 20–30 Prozent jenseits des 50. Lebensjahres. Das mediane Überleben ist variabel und beträgt 15–20 Jahre.

Zu den auftretenden Symptomen zählen motorische, kognitive, psychiatrische und andere (Tab. 3). M. Huntington führt, zumeist aus neurologischen oder psychiatrischen Gründen, regelmäßig zu Krankenhausaufenthalten.

Genetik

Verursacht wird der M. Huntington durch Mutation im Huntingtin-Gen (HTT-Gen). Es handelt sich dabei um eine Triplet-Expansion am Exon 1 des kurzen Arms des Chromosoms 4. Die CAG-Sequenz-Verlängerung kodiert für eine Polyglutamin-Kette im Huntingtin-Protein, dessen physiologische Rolle nicht genau bekannt ist. Jedenfalls bedeutsam ist das nicht mutierte Huntingtin-Protein in der embryonalen Entwicklung, bei der Zilienfunktion des Ependyms, bei zellulären Aktivitäten, der Regulierung der kortikostriatalen Bahnen und bei der Hirnentwicklung.

Tabelle 4 fasst die Interpretation der CAG-Sequenz-Länge am HTT-Gen zusammen. Bei 40 oder mehr CAG-Tripletts besteht eine komplette, d. h. 100 %ige Penetranz. Gesunde Personen haben weniger als 35 Kopien der CAG-Tripletts. Allerdings findet sich bei einem Elternteil eines Betroffenen mit Neumutation meist eine Anzahl von 27 bis 35 CAG-Wiederholungen (Prämutation). Wenn 36-39 CAG-Tripletts vorliegen, ist die Penetranz der Erkrankung inkomplett, das bedeutet, es gibt Träger, welche M. Huntington entwickeln, und welche, die klinisch unauffällig bleiben. Je höher außerdem die Wiederholungszahl, desto früher das Erkrankungsalter, wobei diese Beziehung vor allem in Zusammenhang mit den hohen CAG-Tripletts deutlich wird. Bei Vorliegen von 40 bis 50 CAG-Tripletts erkranken die Genträger typischerweise im mittleren Lebensalter, wohingegen Personen mit 55 und mehr CAG-Tripletts meist vor dem 30. Lebensjahr erkranken und bei über 60 CAG-Wiederholungen mit einem juvenilen Auftreten zu rechnen ist. Mit dem CAP-Score, der CAG-Repeats und aktuelles Lebensalter berücksichtigt, lassen sich unterschiedliche Progressionsmarker bei M. Huntington berechnen, unter anderem auch der wahrscheinliche Krankheitsbeginn bei prämanifesten Anlageträgern für die HTT-Gen- Expansionsmutation oder auch der angenommene Schweregrad durch die HTT-Last im Gehirn zu einem gewissen Alter. Als neueres Maß wird für die Berechnung des wahrscheinlichen motorischen Beginns des M. Huntington ein Modellverfahren (PI-HD, Prognostic Index for Huntington Disease) verwendet, welches neben CAG-Repeat-Länge und Alter noch den motorischen Score (Total Motor Score, TMS) der Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS) und den Symbol Digit Modalities Test (SDMT) verwendet.
Die M. Huntington verursachende Expansion der CAG-Basentriplett-Sequenz am

Tab. 3: Häufige Symptome bei M. Huntington (nach Seppi et al. 2020)

motorisch:	Optomotorikstörung, Chorea, Dystonie, Bradykinese, Rigidität, Gangstörung, Dysarthrie/-phagie
kognitiv:	Exekutive Dysfunktion, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörung, dementielles Syndrom
psychiatrisch:	Verhaltensänderungen, Suizidalität, Depression, Aggressivität, selten Psychosen
andere:	Kachexie, Schlafstörungen, Sexualfunktionsstörungen

Tab. 4: Interpretation der CAG-Repeat-Länge am Huntingtin-Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4 (4p16.3) (nach Seppi et al. 2020)

≤ 35 Repeats	Normalbefund
27-35 Repeats	Prämutation (diese Repeatzahl findet sich meistens bei einem Elternteil – Antizipation – eines Betroffenen mit Neumutation)
36-39 Repeats	Inkomplette Penetranz
≥ 40 Repeats	100%ige Penetranz (mit Antizipation)
≥ 60 Repeats	Juvenile Form des Morbus Huntington (Westphal-Variante)

Foto: freepik

Chromosom 4 ist instabil. Die instabile CAG-Sequenzwiederholung kann intergenerationell überwiegend bei der paternalen Vererbung expandieren (sogenannte „genetische Antizipation“) und damit in der nachfolgenden Generation zu einem früheren Erkrankungsalter sowie rascherem Krankheitsverlauf führen. Daneben kann es gewebespezifisch zu einer Expansion der CAG-Sequenz kommen („somatische Instabilität“). So nimmt über die Lebenszeit die CAG-Mutation v.a. im Hirngewebe zu. Diese somatische instabile CAG-Expansion wird maßgeblich durch diverse genetische Modifier moduliert. Als derartige Modifier kommen beispielsweise Gene, die für Elemente der zelleigenen DANN-Reparatur kodieren, in Frage.

Insbesondere spielt MSH3, ein Reparaturprotein in der DNA-Replikation, eine große Rolle. Beim M. Huntington verlaufen die Reparaturversuche fehlerhaft, was die somatische Instabilität erhöht, aber auch einen therapeutischen Ansatz eröffnet. Eine Senkung des MSH3-Spiegels kann die somatische Expansion experimentell deutlich bremsen bzw. sogar stoppen. MSH3 könnte ein Target bei vielen weiteren ZNS-Repeat-Erkrankungen sein. Daneben scheint die Charakteristik der CAG-Repeat-Länge die somatische Instabilität zu beeinflussen. So kann es zu einer Unterbrechung beim vorletzten Trinucleotidrepeat mit einem CAA-Triplett (CAA kodiert auch für Glutamin) kommen. Während ein Fehlen dieser CAA-Unterbrechung (sogenanntes loss of repeat interruption) ein möglicher Treiber für die somatische Instabilität zu sein scheint, bremst eine CAACAG-Duplikation am Ende die somatische Expansion aus. Das hängt auch mit dem Symptombeginn der Erkrankung zusammen. Eine fehlende CAA-Unterbrechung beschleunigt den Beginn um ungefähr 13 Jahre, während eine CAACAG-Duplikation ihn um ungefähr 6 Jahre verzögert. Durch die fehlende CAA-Unterbrechung werden DNA-Reparatur-Vorgänge erschwert, weshalb es zur somatischen Expansion von CAG-Sequenzen kommt.

Diagnostik

Die klinische Diagnose M. Huntington wird nach Manifestation charakteristischer motorischer Symptome über das typische klinische Bild, Familienanamnese und den Nachweis der CAG-Expansion gestellt. Bei etwa 25 Prozent der Huntington-Patienten findet sich eine negative Familienanamnese, wenn beispielsweise Elternteile sehr früh versterben, die Kinder Elternteile nicht kennen, wenn die angegebenen Väter nicht die leiblichen sind oder es sich um Neu-Mutationen aufgrund einer Prämutation beim betroffenen Elternteil (meist beim Vater) oder noch fehlender Penetranz beim übertragenden Elternteil (bei einer CAG-Repeat- Länge von 36 bis 39) handelt. Voraussetzung für die Diagnose M. Huntington ist das Auftreten typischer motorischer Symptome, wobei bei Vorliegen Huntington-typischer neurokognitiver Störungen nur milde, teils fragliche motorische Symptome für die Diagnosestellung ausreichen.

Es wird zwischen einem milden, moderaten und fortgeschrittenen Krankheitsstadium unterschieden, wobei die Stadien durch die anamnestisch erhobenen Alltagsfunktionen definiert werden. Diese werden anhand des Total Functional Capacity Score (TFC) gemessen, der die Funktionen in den Bereichen Berufs- und Erwerbsfähigkeit, Umgang mit Finanzen, Haushaltstätigkeiten, Aktivitäten des täglichen Lebens und Pflegebedürftigkeit erfasst.

Die erst kürzlich auf der Basis vieler wissenschaftlicher Untersuchungen bei prämanifesten und manifesten Anlageträgern für die HTT-Gen-Expansionsmutation entwickelte Stadieneinteilung (sogenanntes Huntington Disease Integrated Staging System, HD-ISS) berücksichtigt in einem Modell das aktuelle Alter, die CAG-Repeat-Länge, das Ausmaß der Einschränkungen der Alltagsfunktionen (erhoben mittels TFC und der sogenannten Independence Scale), klinische Marker (erhoben mittels TMS und SDMT) und Biomarker (derzeit das magnetresonanztomographisch gemessene Putamen- und Caudatumvolu-

men). Basierend auf altersabhängigen Abnormitäten wird zwischen Stadium 1 (abnorme Biomarker), Stadium 2 (zusätzlich abnorme klinische Marker) und Stadium 3 (zusätzlich Einschränkungen der Alltagsfunktionen) unterschieden, wobei das Stadium 0 das alleinige Vorliegen einer HTT-Gen-Expansionsmutation versteht (nicht eingeschränkte Alltagsfunktionen sowie Biomarker und klinische Marker im Normbereich). Hierzu gibt es einen frei zugänglichen Kalkulator *(enroll-hd.org/calc/html_basic.htm)*.

Therapie des M. Huntington

Die symptomatische Therapie des M. Huntington ist komplex und sollte erfahrenen Experten vorbehalten sein. Insbesondere in den Frühstadien sind die choreatischen Hyperkinesien häufig ohne wesentliche Beeinträchtigung für die Patienten, weshalb die Indikation zur Behandlung der choreatischen Hyperkinesien eher zurückhaltend sein sollte und vorwiegend bei schwererer störender Ausprägung mit deutlich reduzierter Selbstständigkeit gestellt werden sollte. Die DGN-Leitlinien zu Chorea empfehlen zur Behandlung der choreatischen Hyperkinesien bevorzugt den Einsatz von Tiaprid oder alternativ bzw. in Ergänzung zu Tiaprid Tetrabenazin oder diese beiden Substanzen in Kombination. Alternativ können auch Antipsychotika der neueren Generation wie Sulpirid, Amisulpirid, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Zotepin, Ziprasidon oder Aripiprazol eingesetzt werden, insbesondere bei gleichzeitig vorliegendem aggressiven Verhalten. Auch Amantadin kann manchmal choreatische Hyperkinesien verbessern. Schwere begleitende psychotische Beeinträchtigung oder therapierefraktäre Chorea können den Einsatz klassischer hochpotenter Antipsychotika wie Haloperidol erfordern.

In Österreich sind zur Behandlung der Chorea bei M. Huntington Tetrabenazin und Tiaprid zugelassen, bei denen Nebenwirkungen wie Parkinsonismus, Sedierung, Antriebsminderung und Depressionen beachtet werden müssen. Auch wenn sich die VMAT2-Hemmer der neueren Generation (Deutetrabenazin und Valbenazin) bei der Behandlung der Chorea bei M. Huntington als wirksam erwiesen haben, sind diese Präparate im Moment in Europa nicht erhältlich. Psychiatrische Symptome werden nach allgemein-psychiatrischen Indikationskriterien behandelt. Die symptomatische Behandlung sollte neben der medikamentösen Therapie auch psychologische, psychosoziale, aktivierende, physiotherapeutische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen beinhalten.

Neue Studien

Die tiefe Hirnstimulation im Bereich des Globus pallidus hat in Einzelfällen eine positive Wirkung gezeigt. Allerdings hat eine kontrollierte Studie den primären Endpunkt einer Verbesserung der motorischen Symptomatik verfehlt.

Neue innovative Therapieansätze sind darauf ausgerichtet, die Nachbildung mutierter HTT-Gen-Produkte zu hemmen, mit dem Ziel, die Menge an Huntingtin-Protein in den Zellen entweder durch Ausschaltung des mutierten HTT-Gens selbst oder durch Verhinderung seiner Umsetzung in das krankhafte Huntingtin Eiweiß zu verringern. Intrathekal zu applizierende Antisense Oligonukleotide (ASOs) binden an die komplementären Sequenzen der prä-mRNA und mRNA und führen zu einem Abbau von HTT-Transkripten. Die Placebo-kontrollierte Generation- HD1-Studie mit zwei Dosisarmen zum nichtallelselektiven ASO Tominersen wurde abgebrochen, da eine Analyse des DSMC (Data and Safety Monitoring Committee) ergab, dass Patienten im höheren Dosisarm einen ungünstigeren klinischen Verlauf hatten als Patienten im Placeboarm und dass sich die inneren Liquorräume expositionsabhängig vergrößerten. Da jüngere Patienten in früheren Erkrankungsstadien womöglich von der Therapie mit Tominersen zu profitieren schienen, wird in der entsprechenden Patientenpopulation eine neue Studie geplant. Zwei placebo-kontrollierte Studien (PRECISION-HD1 und 2) mit allelselektiven ASOs (damit soll nur die mutante prä-mRNA und mRNA für HTT abgebaut werden) wurden abgebrochen, da die mutierten Huntingtin-Spiegel im Liquor nicht reduziert werden konnten.
Eine Gen-Therapie-Studie zu einer RNA-Interferenz-basierten Strategie wurde in den USA und in einigen Zentren in Europa gestartet. Bei AMT-130 ist eine speziell für die Bindung an HTT-Exon 1 entwickelte miRNA in ein harmloses rekombinantes Adeno-assoziiertes Virus (AAV) verpackt, um dann eine nicht-allelselektive Reduktion der HTTmRNA zu bewirken.

Zwei laufende placebo-kontrollierte Studien untersuchen die oralen Spleißmodulatoren Branaplam bzw. PTC518. Spleißmodulatoren verändern die nukleäre prä-mRNA für HTT während des Splicings in einer Weise, dass ein fehlerhaftes Transkript entsteht, dessen Abbau dann eingeleitet wird. Dadurch soll es zu einem gesteigerten Abbau von HTT-mRNA kommen. Der (oxidativen ER-Stress reduzierende) Sigma-1-Rezeptor (S1R)-Agonist Pridopidin scheint einer Metaanalyse zufolge eine günstige Wirkung auf motorische Symptome zu haben. Zur Wirkung auf die Funktionalität der Patienten läuft eine große placebo-kontrollierte Studie.

Migräne

Der Text stammt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Lampl basierend auf seinem Vortrag beim zehnten Scientific Stand Alone „Best of Neurology" Meeting.

Beim Kopfschmerz gibt es in der Geschlechterverteilung deutliche Unterschiede. Während etwa Migräne und Spannungskopfschmerz bei Frauen häufiger sind, leiden Männer häufiger unter Formen von Clusterkopfschmerz (Tab. 5).

Auch unterscheiden sich die Kopfschmerzarten in ihrer Schmerzdauer. Die Bandbreite reicht von wenigen Sekunden (Trigeminusneuralgie) über bis zu 45 Minuten (Cluster, SUNCT, paroxysmale Hemikranie und hypnischer Kopfschmerz), Stunden bis Tage (Migräne) bis hin zu Monaten und Jahren (Hemicrania continua, chronischer Spannungskopfschmerz und medikamenteninduzierter Kopfschmerz). Die Existenz eines MOH ist fraglich. Vielleicht handelt es sich vielmehr um einen Medikamentenübergebrauch aufgrund chronischer Kopfschmerzen.

Tab. 5: Geschlechtsdominanz verschiedener Kopfschmerzarten

♀	♂
Migräne	Clusterkopfschmerz
Spannungskopfschmerz	SUNCT
MOH	SUNA
Paroxysmale Hemikranie	
Hemicrania continua	
Hypnischer Kopfschmerz	
Trigeminusneuralgie	
Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz	

MOH Medication Overuse Headache
SUNCT Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing
SUNA Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks

Pathophysiologie der Migräne

Der Begriff der „Migräneattacke" ist durchaus in Frage zu stellen, denn beim Migräneschmerz handelt es sich um eine Episode, die auf Basis einer multifaktoriellen Prädisposition getriggert wird. Es folgt eine prämonitore Phase und dann die Aura, ein wesentlicher Teil der Migräneepisode. Die Aura geht der eigentlichen Schmerzphase meistens voraus, auf die Schmerzphase folgt oftmals eine Postdromalphase mit Erschöpfung oder auch depressiver Verstimmung. Die folgende interiktale Phase bis zur nächsten Migräneepisode ist Kern intensiver Erforschung.

Pathophysiologisch geht man heute von einer sterilen neurogenen Entzündung im Kernbereich des N. Trigeminus aus, die über das Ganglion trigeminale einen trigemino-vaskulären Reflex auslöst. Es kommt zur Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO) und Calcitonin-Gene-Related Peptid (CGRP). Neu im pathophysiologischen Fokus steht PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide). Erste Studien zeigen, dass dessen Antagonisierung den trigemino-vaskulären Reflex unterbinden kann. Weiters eine Rolle spielen die bis C3 deszendierenden Fasern des N. Trigeminus, was die bei 70 Prozent der Patienten im Nacken beginnenden Schmerzen erklären könnte. Die Aura (auch Cortical Spreading Depression) entsteht durch eine vom okzipitalen Kortex ausgehende, wahrscheinlich Glutamat- oder Kalzium-initiierte Welle. Sie führt zu typischen entzündlichen Reaktionen sowie zur Vasokonstriktion. Hier wird die Rolle der Glutamat-produzierenden Astrozyten weiterhin diskutiert, da die prophylaktische Gabe des Glutamat-Antagonisten Lamotrigin bei Patienten mit häufiger Aura sowohl deren Anzahl als auch die Kopfschmerzen deutlich reduziert.

Risikofaktoren

Triptane bzw. eine CGRP-Blockade bewirken an peripheren Gefäßen eine Verringerung des Durchmessers, intrazerebral ist diese Wirkung jedoch minimal. Bezüglich Schlaganfallrisiko scheinen Triptane unbedenklich zu sein. Hingegen haben weibliche Migränepatientinnen mit Aura ein doppelt so hohes Risiko, eine schwere cerebrovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, als Patienten ohne Aura. Dieses Risiko wird durch Rauchen und hormonale Kontrazeptiva nochmals deutlich erhöht.

Das Risiko für eine Progression von episodischer zu chronischer Migräne (Anstieg der Kopfschmerztage auf >15 pro Monat, davon mind. 8 Migränetage, Persistenz der hohen Frequenz über >3 Monate) liegt im Erwachsenenalter bei circa 3 %. Zu den Risikofaktoren zählen eine hohe Kopfschmerzfrequenz, der Medikationsübergebrauch und eine kutane Allodynie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit bei Berührungen). Patienten mit Migräne und häufiger kutaner Allodynie sprechen kaum auf Triptane an, daher sollte diese in der Anamnese und insbesondere in der klinischen Untersuchung der PatientInnen unbedingt berücksichtigt werden. Erst bei deutlich höherer Dosis (z. B. Eletriptan 80 mg oder Naratriptan 5 mg) lässt sich ein positiver Effekt erzielen.

Modifizierbare Risikofaktoren für eine Migräneprogression sind die Attacken-

Foto: freepik

häufigkeit, Übergewicht, Medikamentenübergebrauch oder Stress, aber auch psychische Komorbiditäten wie Depressionen oder Angststörungen.

Neue Medikamente in der Migränetherapie

Unter Triptanen lässt sich in etwa 25 Prozent der Fälle nach zwei Stunden Schmerzfreiheit erreichen.

Ähnlich wirksam ist das von der FDA bereits zugelassene Lasmiditan, welches am 5-HT1F-Rezeptor ansetzt. Der Vorteile der Ditane besteht darin, dass sie keinen vasokonstriktorischen Effekt zeigen und wahrscheinlich bei Patienten mit cerebrovaskulären Risikofaktoren sicherer einsetzbar sind.

Gepante sind CGRP-Antagonisten. Mit um die 20 Prozent Schmerzfreiheit nach 2 Stunden reichen sie an die Wirksamkeit der Triptane nicht ganz heran. Jedoch lässt sich bei geringer Nebenwirkungsrate die Frequenz der störendsten Begleitsymptome um etwa ein Drittel reduzieren.

Gegen das Calcitonin-Gene-Related Peptide gerichtete mAb sind derzeit vier verschiedene verfügbar (Tab. 6), davon bindet eines (Erenumab) an den CGRP-Rezeptor, die anderen an das Protein selbst. Prophylaktisch bei episodischer Migräne eingesetzt, weisen sie in den klinischen Phase-3-Studien Responseraten von 50 bis über 60 Prozent auf. Für Erenumab zeigen Real-World-Daten, dass PatientInnen mit hochfrequenter Migräne deutlich profitieren (im Mittel minus 6 Kopfschmerztage, minus 8 Migränetage). Nach einjähriger Therapie mit Erenumab erfahren einer rezenten Studie zufolge über 80 Prozent der chronischen Migränepatienten eine Reduktion der monatlichen Migränetage um >30 Prozent, fast ein Drittel der Patienten sogar eine Reduktion um >75 Prozent. Bei der Interpretation dieser Daten zu bedenken sind Unterschiede zwischen Studienpopulation und Real-World-Population, die in der Regel älter ist, eher an chronischer Migräne leidet und mehr Komorbiditäten aufweist.

Etwa 3 Prozent der Migränepatienten treten innerhalb eines Jahres von einer episodischen in eine chronische Form über. Allerdings wechseln im Verlauf von zwei Jahren auch 26 Prozent von einer chronischen zu einer episodischen Migräne. Um die Indikation einer Prophylaxe zu präzisieren, läuft eine Studie der Europäischen Kopfschmerzgesellschaft. Ebenfalls untersucht wird derzeit die Konsistenz einer Einteilung schwer zu behandelnder Patienten in die Gruppen „resistent“ und „refraktär“.

Resistente Migräne ist definiert durch das Versagen von ≥ 3 Klassen von Migränepräventionsmitteln und mind. 8 Kopfschmerztagen pro Monat für ≥ 3 aufeinanderfolgende Monate ohne Besserung – die Definition kann auf der Überprüfung der Krankengeschichte basieren.

Refraktäre Migräne ist definiert durch das Versagen aller verfügbaren Präventivmaßnahmen und mind. 8 Kopfschmerztagen pro Monat für ≥ 6 aufeinanderfolgende Monate. Dies befördert Medikamentenübergebrauch, wird jedoch durch den Einsatz der monoklonalen Antikörpertherapien in der Migräne deutlich seltener. Allerdings liegt Österreich in puncto Prophylaxeverschreibung im Vergleich zu Ländern wie Frankreich und Großbritannien deutlich zurück. Die höchsten Prophylaxeraten (über 50 Prozent) werden auf Initiative von Selbsthilfegruppen in Irland und den Niederlanden erreicht.

Tab. 6: Erprobte und neue Medikamente in der Migränetherapie

Gruppe	Wirkstoffe
Triptane	Sumatriptan Naratriptan Zolmitriptan Rizatriptan Almotriptan Eletriptan
Ditane	Lasmiditan
Gepante	Ubrogepant Rimegepant Vazegepant Atogepant
Monoklonale Antikörper	Eptinezumab Erenumab Fremanezumab Galcanezumab
anti-PACAP-Antikörper	In Entwicklung

PRIM. UNIV.-PROF. DR. CHRISTIAN LAMPL
Barmherzige Brüder Konventhospital Linz, Neurologie
christian.lampl@bblinz.at

UNIV.-PROF. DR. KLAUS SEPPI
A.ö. Landeskrankenhaus - Universitätskliniken Innsbruck
Univ.-Klinik für Neurologie
klaus.seppi@tirol-kliniken.at

PRIV.-DOZ. DR. PETER WIPFLER
Uniklinikum Salzburg, Universitätsklinik für Neurologie, neurologische Intensivmedizin und Neurorehabilitation
Christian-Doppler-Klinik
p.wipfler@salk.at

© Springer Verlag GmbH 2023

Foto: rawpixel/freepik

Fragebogen

Best of Neurology: Multiple Sklerose/Morbus Huntington/Migräne

1. Welche der folgenden Feststellungen trifft zu? (1 richtige Antwort)

☐ a) EBV seropositive Personen haben ein 2-fach erhöhtes Multiple Sklerose (MS)-Risiko.
☐ b) EBV seronegative Personen haben ein geringeres Risiko, eine MS zu entwickeln.
☐ c) Personen mit durchgemachter infektiöser Mononukleose haben ein geringeres MS-Risiko.
☐ d) EBV und MS sind nicht assoziiert.

2. Wer macht den Oligoklonalen Banden in der Diagnostik der Multiplen Sklerose den Platz streitig? (1 richtige Antwort)

☐ a) Die freien Leichtketten Typ Lambda
☐ b) Der IgM Index
☐ c) Die freien Leichtketten Typ Kappa
☐ d) Der IgA Index

3. Ein 33-jähriger Patient mit choreatischer Bewegungsstörung und vermehrter Reizbarkeit, beides seit einigen Monaten, wird vorstellig. Der Patient nimmt keine Medikamente ein und ist sonst gesund. Die Mutter leidet an Morbus Huntington. Was ist der nächste diagnostische Schritt? (1 richtige Antwort)

☐ a) Bestimmung der nigrostriatalen Funktion im Dopamin-Transporter SPECT
☐ b) Bestimmung des Kupfer-Spiegels im 24-Stunden-Harn
☐ c) Bestimmung der Wiederholungen des Basentripletts CAG auf dem kurzen Arm von Chromosom 4
☐ d) Bestimmung der Echogenität im Bereich der Substantia nigra in der transkraniellen Ultraschall-Untersuchung
☐ e) Bestimmung des regionalen Zuckermetabolismus im Gehirn mittels Fluordesoxyglucose-PET

Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Fragen. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Bei positiver Bewertung (66 Prozent) werden zwei medizinische DFP-Punkte zuerkannt. Einsendeschluss für den **Fragebogen** ist der **16. Juni 2024**.

- **Online:** www.springermedizin.at oder unter E-Learning auf der Website www.meindfp.at
- **Per E-Mail** (Scan) an: susanna.hinterberger@springer.at

Fortbildungs-ID: 762836

4. Welche Aussage zur Huntington-Erkrankung ist falsch? (1 richtige Antwort)

☐ a) autosomal rezessive Erkrankung
☐ b) typischerweise treten neben Bewegungsstörungen auch psychische/kognitive Störungen auf
☐ c) ungefähre Prävalenz von 10/100.000 in Mitteleuropa
☐ d) Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen
☐ e) instabile CAG-Repeat-Expansion am Huntingtin-Gen auf Chromosom 4

5. Aus welchen Phasen besteht eine Migräneepisode? (3 richtige Antworten)

☐ a) Kopfschmerz
☐ b) Aura
☐ c) Postdromal
☐ d) Interiktal

6. Welche Migräne-Patienten haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko? (1 richtige Antwort)

☐ a) weibliche
☐ b) männliche
☐ c) weibliche mit einer Aura
☐ d) weibliche mit einer Aura und Triptangebrauch

Absender (bitte gut leserlich ausfüllen):

Name: _____

Adresse: _____

Ort/PLZ: _____

Telefon: _____

ÖÄK-Nummer: _ _ _ _ _ _ _

Zutreffendes bitte ankreuzen:

☐ Frau ☐ Herr

☐ Ich besitze ein gültiges ÖÄK-Diplom

Altersgruppe: ☐ < 30 ☐ 31 – 40 ☐ 41 – 50 ☐ 51 – 60 ☐ > 60