

50 Jahre Neurologie – Prof. Ludwig Kappos, Basel, erinnert sich Meilensteine und Irrwege in der neurologischen Forschung

BASEL – Ende der 1960er-Jahre stand die Neurologie ganz im Zeichen von Levodopa, mit dem sich bei Patienten mit Morbus Parkinson bisher nicht gekannte Therapieerfolge erzielen liessen. Das Buch «Awakenings» (1973) von Oliver Sacks und der darauf basierende Film mit Robert De Niro und Robin Williams haben Geschichte geschrieben. Da viele neurologische Erkrankungen mit sehr augenfälliger Symptomatik und nicht selten dramatisch verlaufen, fehlt es nicht an berühmten Patienten. Stellvertretend seien hier Stephen Hawking genannt, der an Amyotropher Lateralsklerose leidet, oder Papst Johannes Paul II., der an Morbus Parkinson litt.

Im Gespräch mit **Professor Dr. Ludwig Kappos**, Universitätsspital Basel, geht es um Highlights, Hoffnungsträger und Fehlinvestitionen der letzten Jahrzehnte. Zudem gibt er eine Einschätzung für die Zukunft der Neurologie.

Wo stand die Neurologie Ende der 1960er-Jahre?

Das war eine Ära, in der einerseits die Diagnostik mit den Methoden der Neurophysiologie weiter verfeinert wurde, und es gab erste Ansätze für eine mehr aktive statt kontemplative Herangehensweise. Es gelang zunehmend, pathophysiologische Erkenntnisse für die Therapie nutzbar zu machen. Die Substitutionstherapie mit L-Dopa bei M. Parkinson bedeutete einen Durchbruch bei der symptomatischen Behandlung einer häufigen neurodegenerativen Erkrankung. Ebenfalls aus dieser Zeit stammen die ersten Anfänge der Neuroimmunologie. Zwischen 1965 und 1970 hat man angefangen, entzündliche und neuromuskuläre Erkrankungen wie die Myasthenie immunsuppressiv zu behandeln, und hat damit beachtliche Remissionen erzielt. Damals wurde das Vorurteil abgelöst, dass Neurologen sehr viel wissen, aber nichts zum Wohle des Patienten bewirken können.

Damals begann der Siegeszug von L-DOPA, das bis heute als Goldstandard in der Parkinson-Therapie gilt. Weshalb ist die Therapie keineswegs unproblematisch?

Mit L-Dopa wird zwar ein Defizit ausgeglichen, doch mit der oralen Zufuhr lässt sich die bedarfsadaptierte physiologische Freisetzung des Neurotransmitters beim Gesunden nur unzureichend nachahmen. Das kommt in den häufig beklagten, belastenden ON/OFF-Fluktuationen und weiteren motorischen Komplikationen zum Ausdruck. Später hat man mit Dopaminagonisten sowie mit MAO-Hemmern und COMT-Hemmern weitere Verbesserungen bewirkt, doch es braucht unverändert sehr viel Know-how, um einen Patienten gut einzustellen.

Welche ungelösten Probleme stehen einer langfristigen erfolgreichen Therapie im Weg?

Das Problem bei L-Dopa ist die pauschale Substitution eines Defizits – ohne Fein Anpassung an den

tatsächlichen Bedarf. Daher hat man versucht, eine physiologischere Freisetzung durch pharmakokinetische und galenische Kunstgriffe oder Einsatz von Pumpen zu imitieren. Darüber hinaus darf man nicht vergessen, dass der neurodegenerative Prozess trotz Substitutionstherapie weiter voranschreitet.

Bei der Demenz ist das nicht anders, auch hier ist es uns bisher nicht gelungen, den Beweis zu erbringen, dass wir die fortschreitende Neurodegeneration aufhalten können, obwohl es – beruhend auf einem

«WIR KÖNNEN HEUTE VIELEN MS-PATIENTEN WIRKLICH HELFEN»

besseren Verständnis der Pathologie – eine Reihe von zu Hoffnung berechtigenden Ansätzen gibt. Wären wir dazu in der Lage, könnten wir mit besseren Erfolgchancen mögliche Therapiekonzepte prüfen. Doch unverändert können wir die Erkrankung erst diagnostizieren, wenn sie klinisch manifest wird und schon sehr viel an irreversiblen Schäden entstanden ist.

Bei welchen weiteren Erkrankungen konnten innovative Strategien etabliert werden?

Beim Schlaganfall hat sich auch Entscheidendes getan. Nach wie vor ist die Primär-, aber auch die Sekundärprophylaxe sehr wichtig und kann heute, dank besserer Diagnostik und systematischer Studien, gezielter erfolgen. Einen wirklichen Paradigmenwechsel erlebten wir aber bei der Akutbehandlung des Hirnschlags: In enger Zusammenarbeit mit den diagnostischen und interventionellen Neuroradiologen können wir über die systemische und lokale Thrombolyse und neue endovaskuläre Verfahren bis hin zur Extraktion von Thromben schwere Defizite revertieren bzw. verhindern. Dadurch hat sich die Prognose nach einem Stroke erheblich verbessert. Dabei können wir die richtige Intervention nur dann nach dem Prinzip «time is brain» vornehmen, wenn wir auf eine gut eingespielte Infrastruktur – Stichwort: Stroke Center oder Stroke Unit – zurückgreifen können. Ohne eingespielte inter-



Prof. Ludwig Kappos ist seit 1990 am Universitätsspital in Basel tätig und seit 2008 Chefarzt der Neurologischen Klinik und Poliklinik.

des degenerativen Prozesses, doch noch sind wir nicht in der Lage, diese Neurodegeneration zu stoppen.

Welchen neurologischen Forschungsprojekten attestiert man grosses Zukunftspotenzial?

Biochemische und molekulare Marker der MS sowie eine verfeinerte Bildgebung sind in der Entwicklung und werden uns helfen, Patienten differenzierter und damit besser zu behandeln.

Welches waren aus Ihrer Sicht Meilensteine der Neurologie zwischen 1967 und 2017?

Das waren zunächst die Fortschritte in der neurologischen Diagnostik – mit der Möglichkeit, Krankheitsprozesse am lebenden Menschen nicht invasiv zu visualisieren. Das kam z. B. MS-Patienten zugute, bei denen man heute frühe Läsionen sicher erkennen und therapieren kann. Durch die schnelle Erkennung von Gefässverschlüssen mithilfe der CT- oder der MR-Angiografie können wir einen Schlaganfall sehr rasch diagnostizieren, charakterisieren und intervenieren. Auch die Erkennung immunologischer Zusammenhänge bei neurologischen Erkrankungen hat uns weitergebracht. Ein Musterbeispiel ist die Myasthenie, wo antikörpervermittelte Reaktionen als pathophysiologisch relevant erkannt und erfolgreich therapeutisch angegangen wurden, oder in den letzten Jahren die Entdeckung der Auto-

«DIE NEUROLOGIE IST FÜR MICH DAS SPANNENDSTE FACH IN DER MEDIZIN»

immun-Enzephalitiden, die wir inzwischen auch immer gezielt behandeln können.

Welche Irrwege sind Ihnen in Erinnerung geblieben?

Die Impfung gegen Alzheimer war zwar kein Irrweg, doch wurden grosse Hoffnungen enttäuscht. Dabei sollte man nicht vergessen, dass jede Forschung, die in eine sorgfältige klinische Prüfung mündet, einen Erkenntnisgewinn liefert, selbst wenn die Resultate negativ sind. Auch bei der MS gab es Irrwege: Medikamente, die bei Rheumatoider Arthritis wirksam waren, erwiesen sich bei MS nicht nur als unwirksam, sondern führten zu einer erhöhten Schübe.

Das hat uns insofern weitergeholfen, als wir besser verstanden haben, wie das Immunsystem bei MS reagiert. Aufstieg und Fall der extraintrakraniellen Bypass-Operationen in den 1970er- und 1980er-Jahren waren für mich eine wichtige Erfahrung, die zeigte, wie die Verwechslung von Plausibilität mit Evidenz in die Irre führen kann. Damals hat man die Vorstellung entwickelt, dass man bei Stenosen oder Verschlüssen intrakranieller Gefässe durch eine Anastomose von der Carotis externa aus die Durchblutung wieder verbessern kann. Das schien plausibel, und überinterpretierte Messungen schienen das zu unterstützen. Die entsprechende Operation war schon breit eingeführt, bis dann die erste sorgfältig kontrollierte Studie zeigte, dass dieses operative Verfahren der konservativen medikamentösen Prophylaxe unterlegen war.

Auch den genterapeutischen Verfahren hat man – nach früh geweckten und immer wieder enttäuschten Erwartungen – lange Zeit kaum Erfolgsaussichten zugebilligt. Doch das ändert sich inzwischen grundlegend: Beispielsweise wurden bei spinaler Muskelatrophie sowohl durch Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden als auch durch Gentransfer mit viralen Vektoren extrem ermutigende Resultate erzielt. Kinder, die früher innerhalb von ein bis zwei Jahren dem Tod geweiht waren, können sich unter einer solchen früh einsetzenden Therapie normal entwickeln.

Sie haben sich vor einigen Jahrzehnten der Neurologie verschrieben – würden Sie sich heute wieder so entscheiden?

Ja, sicherlich. Die Neurologie ist für mich nach wie vor das spannendste Fach in der Medizin. Vor dem Hintergrund der bisherigen Erfolge möchte ich junge Kolleginnen und Kollegen ermuntern, sich für die Neurologie zu entscheiden. Denn das Nervensystem definiert unser Dasein als menschliche Wesen, und es gibt noch so viel darüber zu entdecken und zu tun!

Zum Schluss möchten wir Sie noch bitten, einen Blick in die Zukunft zu wagen: Wo könnte die Neurologie in 10 oder 20 Jahren stehen?

Ich denke, dass wir den Patienten künftig eine individuell massgeschneiderte Therapie bieten können. Wir werden Krankheitsverläufe in ihrer Komplexität besser verstehen und unsere therapeutischen Interventionen darauf abstimmen. Es sollte also – dort wo wir nicht präventiv wirken können – eine frühere, wirksamere und gleichzeitig besser verträgliche Therapie resultieren. Und dadurch können wir die Morbidität und Mortalität senken.

Besten Dank für das Gespräch!

Interview: Dr. Renate Weber