

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Neurologie: Präzisionsmedizin

Berger T

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2019; 20 (3), 91-92

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroINeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Trends und Perspektiven in der Neurologie: Präzisionsmedizin

T. Berger

Unter dem Begriff „Präzisionsmedizin“ firmierte ursprünglich der Ansatz der individuellen Behandlung von Erkrankungen via Identifizierung individueller (molekular-) genetischer, krankheitsspezifischer Ursachen bzw. deren Veranlagung.

Heute wird das „Konzept Präzisionsmedizin“ umfassender gesehen: personalisierte Diagnostik (einer Erkrankung oder [genetischer bzw. exogener] Disposition hierfür), Prognose, Therapie und/oder Prävention.

Präzisionsmedizin vereint und entwickelt daher u.a. moderne genetische (von „next generation sequencing“ über „-omics“ bis Zytogenetik), molekularbiologische (von Funktionsanalysen über Signaltransduktion bis molekularem Imaging), immunologische (von Zellphänotypisierung bis zu „antibody engineering“), bildgebende (von Hochfeld-MRT über Connectom-Analysen bis zu spezifischen Interventionen) und schließlich analytische (von „artificial intelligence“ zu „deep learning“-Algorithmen) Methoden, um individualisierte Behandlungs- und Präventivstrategien für spezifische Erkrankungen zu ermöglichen. Zweifellos impliziert das ultimative Ziel der Präzisionsmedizin ein Heilungsversprechen – es ist aber aus individuellen, auch sozioökonomischen und gesundheitspolitischen Gründen vermessen, diese Erwartungshaltung derzeit zu suggerieren. Vielmehr befinden wir uns in einem mehrstufigen (von methodischen bis zu ethischen Stufen) Entwicklungsprozess, die gegenwärtige Stufe erlaubt, von Stratifizierung von Patienten hinsichtlich individueller Prognose und personalisierter Behandlung zu sprechen.

Die Diagnose neurologischer Erkrankungen war immer schon „Präzisionshandwerk“. Mithilfe oben genannter moderner Methoden verstehen Neurowissenschaftler einerseits die Funktionen, andererseits die vielen akuten, noch mehr chronischen Erkrankungen, aber insbesondere auch die „rare disorders“ des Nervensystems zunehmend besser. Diese Erkenntnisgewinne bündeln sich zur neurologischen Präzisionsmedizin, die für frühe und differenzierte Diagnostik, individualisierte Prognose und Stratifizierung zu personalisierter Therapie steht. Nachfolgend einige Beispiele neurologischer Präzisionsmedizin, die in der diagnostischen und therapeutischen Routine bereits einschneidende Erfolge für manche Patienten mit neurologischen Erkrankungen ermöglichen.

■ Neurogenetik [1]

Bei zahlreichen neurogenetischen Erkrankungen (z. B. hereditäre Neuropathien, neuromuskuläre Erkrankungen, Dystonien, Ataxien, neurodegenerative Erkrankun-



Univ.-Prof.
Dr. Thomas Berger

gen, Mitochondriopathien, Epilepsie-Syndrome) konnte mittlerweile so manche mono- oder polygene Ursache entschlüsselt werden. Neben der diagnostischen Akkuratez wird dadurch eine exaktere Prognose, aber – noch wichtiger – eine spezifische Therapie ermöglicht. Aktuelle Beispiele sind die Zulassungen des Antisense-Oligonukleotids Nusinersen für die spinale Muskelatrophie aller Altersklassen, des RNA-Interferenz-Wirkstoffs Patisiran für die hereditäre Transthyretin-Amyloidneuropathie und des mTOR-Inhibitors Everolimus bei subependymalem Riesenzellastrozytom im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose.

Darüber hinaus birgt die neurogenetische Diagnostik ein enormes Potenzial, aber auch eine extrem hohe ethische Verantwortung bezüglich der Prädiktion neurologischer Erkrankungen. Als Beispiel sei der Nachweis einer C9orf72-Repeat-Verlängerung (als Ursache für eine autosomal-dominant vererbte familiäre frontotemporale Demenz bzw. amyotrophe Lateralsklerose) bei asymptomatischen Familienangehörigen genannt. Neurologen, die diese Untersuchungen veranlassen und Patienten bzw. Nicht-Erkrankte fachspezifisch und -kompetent beraten, sind sich dieser Verantwortung (inkl. der geltenden Bestimmungen des Gentechnikgesetzes zu vor allem Typ 3- und Typ 4-genetischen Analysen) natürlich in hohem Maße bewusst.

■ Neuroonkologie [2]

Im Mai 2016 wurde die aktuelle WHO-Klassifikation der Hirntumore publiziert, die ursprünglich auf ausschließlich neuropathologischen Kriterien basierende Klassifikation nun um molekulare (genetische und epigenetische) Biomarker erweitert. Gerade bei der sehr heterogenen Gruppe der Gliome, die sich in ihrer Tumorbilogie deutlich unterscheiden, wird durch die zusätzliche molekulargenetische Diagnostik eine differenziertere diagnostische Zuordnung, eine Abschätzung der individuellen Prognose und schließlich eine Stratifizierung zu einem spezifischen Therapieschema ermöglicht.

Darüber hinaus wurden auch neue Tumorentitäten identifiziert, beispielsweise das sehr aggressive diffuse Gliom der Mittellinie bei Kindern, welches eine K27-Mutation am Histon-H3-Gen aufweist. Hinsichtlich der individuellen Prognose ist eine proneurale Signatur, die durch IDH1/2-Mutation mit 1p/19q-Co-Deletion und Hypermethylierung charakterisiert ist, günstiger als ein mesenchymales Transkriptionsprofil.

Unmittelbar anstehende Erweiterungen der molekulargenetischen Klassifikation um weitere molekulare Biomarker, z. B. ATRX-Inaktivierungen, TP53- und TERT-Promoter-Mutationen, werden die individuelle Prognose von Patienten noch besser definieren können. Die neuropathologische und molekulargenetische Diagnostik erfordert enorme Expertise, die am Klinischen Institut der Medizinischen Universität Wien in seiner Funktion als neuroonkologisch diagnostisches Referenzzentrum einzigartig gewährleistet ist.

■ Neuroimmunologische Erkrankungen [3–5]

Auf dem Gebiet der Antikörper-assoziierten Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems wurden in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Die Entdeckung verschiedener Autoantikörper gegen gliale und neuronale Oberflächen-Antigene hat dabei nicht nur neue Krankheitsentitäten identifiziert, sondern völlig neue diagnostische, prognostische und therapeutische Zugänge für Patienten eröffnet. Die frühzeitige Diagnose einer „Neuromyelitis optica Spectrum Disorder“ (NMOSD, Antikörper gegen Aquaporin-4 [AQP4] und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein [MOG]) und ihre Abgrenzung gegenüber Multipler Sklerose (MS) ist von großer Bedeutung, weil NMOSD ein höheres Risiko an Morbidität und Mortalität gegenüber MS birgt und außerdem die gängigen MS-Therapeutika bei NMOSD unwirksam bis deletär sind. Ebenso wichtig ist bei einem erstmaligen entzündlich-demyelinisierenden Ereignis die Differenzierung von MS und NMOSD gegenüber einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM, Antikörper gegen MOG, vor allem bei pädiatrischen Fällen), weil ein ADEM grundsätzlich monophasisch auftritt und daher im Absatz zu den beiden anderen Erkrankungsgruppen keiner prophylaktischen Immuntherapie bedarf.

Antikörper-assoziierte Autoimmunenzephalitiden sind durch Autoimmunreaktionen gegen Oberflächenstruk-

turen (synaptische Rezeptoren oder Membranantigene, z. B. NMDA-Rezeptor, CASPR2, GABA-Rezeptor, Glycin-Rezeptor, IgLON5, GAD65 und viele mehr) von Nervenzellen charakterisiert. Jeder dieser Autoantikörper ist mit einem spezifischen klinischen Phänotyp assoziiert, wodurch zahlreiche neue Krankheitsentitäten entdeckt und definiert wurden. Der Nachweis der Autoantikörper dient zur raschen Diagnosesicherung, wodurch eine frühe immunsuppressive Therapie mit besserem Outcome der Patienten erzielt wird.

Die genannten Beispiele zeugen von der erfolgreichen Translation neurowissenschaftlicher Erkenntnisse in die nicht nur neurologische, sondern auch neurochirurgische, psychiatrische und neuropädiatrische klinische Routineanwendung. Die weitere Bündelung klinischer und grundlagenorientierter neurowissenschaftlicher Anstrengungen, wie es der Anspruch des *in statu nascendi* befindlichen „Comprehensive Center for Clinical Neurosciences“ der Medizinischen Universität Wien ist, wird die Präzisionsmedizin für das gesamte Spektrum der Erkrankungen des Nervensystems noch mehr präzisieren.

Literatur:

1. Zimprich F, Krenn M, Zimprich A, Hilger E. Crashkurs Neurogenetik. J Neurol Neurochir Psych 2019; 20: 6–18.
2. Leibetseder A, Rainer S, Hutterer M. Behandlungsmöglichkeiten von Gliomen – Was gibt es Neues? J Neurol Neurochir Psych 2017; 18: 84–93.
3. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. Curr Opin Neurol 2019; 32: 385–94.
4. Reindl M, Di Pauli F, Rostasy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. Nat Rev Neurol 2013; 9: 455–61.
5. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med 2018; 378: 840–51.

Weitere Literatur beim Verfasser.

Korrespondenzadresse:

o. Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger
 Universitätsklinik für Neurologie
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-mail: thomas.berger@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)