

NEUROTRANSMITTER

Neurologie und Psychiatrie – Berufspolitik und Fortbildung

Neuroinflammation

Biomarker für entzündliche
Immunprozesse | 10

Mitochondrien

Welche Rolle spielen sie bei
Depressionen? | 19

Anti-CD20-Therapien

Exit-Strategien bei Multipler
Sklerose | 36

Neuroinflammation + Psyche



Sonderausgabe



BVDN



BDN



BVDP



Springer Medizin



Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.



**Dr. med. Sabine Köhler,
Jena**
Vorsitzende des BVDN
und des BVDP



**Dr. med. Klaus Gehring,
Itzehoe**
Vorsitzender des BVDN

Eine Brücke, die uns verbindet

In der diesjährigen Sonderausgabe des NeuroTransmitters wollen wir uns einem übergeordneten Thema annähern, das schon lange in der Neurologie Raum einnimmt und in der Psychiatrie in den letzten Jahren an Evidenz und Bedeutung gewinnt. Dabei haben insbesondere Beobachtungen und Beschreibungen von eigentlich typischen psychiatrischen Erkrankungsbildern bei Betroffenen mit Autoimmunenzephalitiden eine entscheidende Rolle gespielt.

Inflammatorische Prozesse bilden eine der wichtigen Brücken zwischen Neurologie und biologischer Psychiatrie. Galten bei unseren Vorgängerinnen und Vorgängern noch spezifische ZNS-Infektionen, allen voran die Neurosyphilis, als klinisch relevante Differenzialdiagnosen in der Abklärung organischer Psychosen, sind es heute eher immunvermittelte Erkrankungen, die unter dem Überbegriff der Autoimmunenzephalitiden eingeordnet werden. So erinnere ich mich noch an das Abschiedsgeschenk meines letzten psychiatrischen Lehrers, der mir stolz die sterilisierbaren Liquornadeln seines Vaters überreichte. Deren ehrfurchtseinflößendes Erscheinungsbild vom Lumen bis zum Schliff steht in deutlichem Kontrast zu den gegenwärtig verwendeten „atraumatischen“ Spritze-Nadeln, die eine Grundlage dafür sind, Liquordiagnostik auch ambulant durchzuführen. In den letzten Jahren stehen außerdem Blutbiomarker zunehmend vor der Implementierung in diagnostische Algorithmen und finden Eingang in die Leitlinien.

Den Beginn dieser Ausgabe gestalten M. Pawlitzki et al., die einen Überblick über die derzeit diskutierten Biomarker und ihren möglichen Einsatz in Diagnostik, Therapiestratifizierung und Verlaufsbeurteilung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen geben.

Schiweck et al. fokussieren im Anschluss auf immunologische und metabolische Treiber von Depressionen bis hin zu ersten antiinflammatorischen Therapiestudien. Müller et al. erweitern den Blick auf depressive Erkrankungen mit der Diskussion einer immunometabolischen Achse in ihrer Pathophysiologie und ordnen insbesondere einer Störung des mitochondrialen Energiestoffwechsels eine wesentliche Bedeutung in der Erkrankungskaskade zu.

Endres et al. beschreiben erregerbedingte inflammatorische und autoimmunologische Prozesse, die zu Zwangsstörungen

führen können und leiten über die Darstellung mehrerer Kasuistiken „Red-Flag“-Konstellationen ab, die eine immunologische Genese in Betracht ziehen lassen sollten.

Bechter rundet schließlich die Schwerpunktbeiträge durch eine Übersicht zu Autoimmunprozessen, Autoimmunenzephalitiden und Autoimmunpsychosen ab.

Eine der wichtigen immunologischen Erkrankungen in der Neurologie ist die Multiple Sklerose (MS). Hier informieren Koenig et al. darüber, dass es zum einen Verläufe mit psychiatrischen Prägnanztypen geben kann, dass aber zum anderen auch Betroffene der typischen MS charakteristische psychische Auffälligkeiten entwickeln können. In einem weiteren Beitrag beleuchten sie mögliche Exit-Strategien aus der Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern. Diese werden bereits im „Whitepaper“ der Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) nicht als Dauer-, sondern als Impulstherapie gruppiert. In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf Möglichkeiten der Deeskalation.

Liebe Kolleginnen und Kollegen, wir haben dieses wichtige Thema gewählt, um Sie dafür zu sensibilisieren. Hier geht es um echte neuropsychiatrische Zusammenhänge, deren Kompetenzerwerb nicht umsonst auch in der gerade neu verabschiedeten MWBO der Bundesärztekammer besondere Berücksichtigung erfährt. Bitte verstehen Sie als Psychiaterinnen und Psychiater die Beiträge auch als Impuls, immunologische Zusammenhänge vor allem bei atypischen Krankheitsverläufen verstärkt in Erwägung zu ziehen. Aus guten Grund haben wir als Berufsverbände darauf gedrungen, dass auch psychiatrische Praxen in die Lage versetzt werden müssen, Lumbalpunktionen durchführen und abrechnen zu können. Viel Erfolg bei der Implementierung dieser neuen Betrachtungen in Ihren klinischen Alltag.

Viel Spaß beim Lesen wünschen

Sabine Köhler

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Gesundheitspolitik

8 Gesundheitspolitische Nachrichten

- G-BA berät: Wie wird die neue Teil-Arbeitsunfähigkeit aussehen?
- Sicherstellungsauftrag und Privatsprechstunde: KBV gibt eine rechtliche Orientierung
- Cannabis: Bei Erstverordnung immer ein Fertigarzneimittel – auch off-label?

Christa Roth-Sackenheim

Neuroinflammation und Psyche

10 Biologische Krankheitsmechanismen

Wie Biomarker Neurologie und Psychiatrie zusammenbringen

Marc Pawlitzki et al.

16 Affektive Störungen

Der immunometabolische Subtyp der Depression – Evidenz und Implikationen

Carmen Schiweck et al.

19 Zellstoffwechsel

Welche Rolle spielen Mitochondrien und Mikroglia bei Depressionen?

Friederike Müller, Susanne Michels, Carsten Culmsee, Judith Alferink

24 Immunopsychiatrie

Immunmechanismen bei Zwangsstörungen

Dominique Endres et al.

28 Neuropsychiatrie

Psychiatrische Symptome bei MS: Mehr als nur Begleiterkrankung

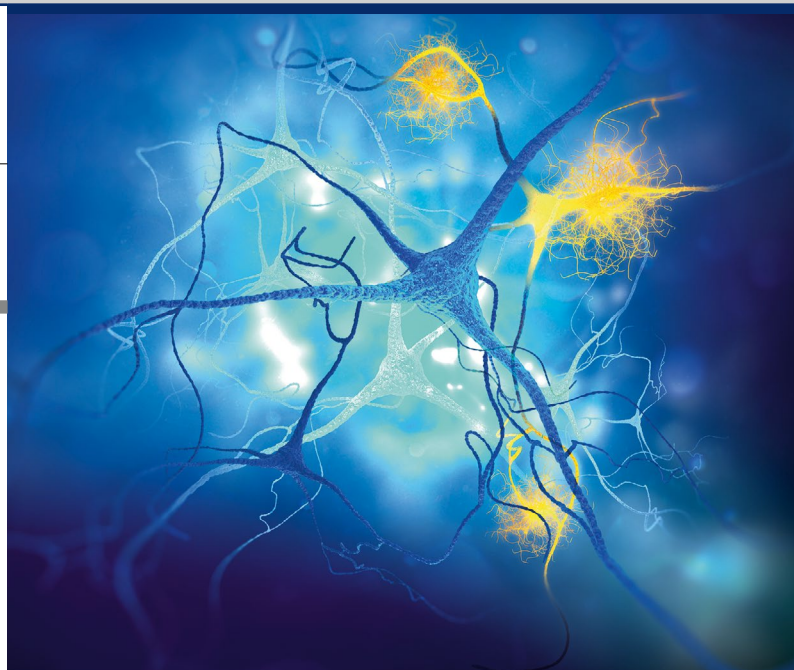
Franz Felix Koenen et al.

34 Gehirn und Immunsystem

Von der Psychoimmunologie zur Immunopsychiatrie

Karl Bechter

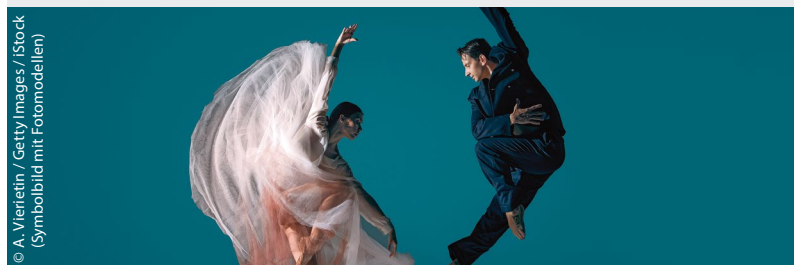
☐ = Dieser Beitrag ist ein Titelthema.



10 Neuroinflammation verstehen

Neuroinflammation wird zunehmend als gemeinsamer Nenner neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen verstanden. Biomarker und moderne MRT-Verfahren machen sichtbar, wie Immunaktivierung, Stoffwechselveränderungen und Hirnnetzwerke mit Symptomen wie Depression, Fatigue oder kognitiven Einschränkungen zusammenhängen.

© A. Vieri / Getty Images / iStock
(Symbolbild mit Fotomodellen)



Titelbild (Ausschnitt) zum Schwerpunktthema „Neuroinflammation und Psyche“.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Fortbildung

- 36 Multiple Sklerose**
Exit-Strategien rücken bei Anti-CD20-Therapien in den Fokus
Franz Felix Koenen et al.
- 40 Neurologische Kasuistik**
Verzögerte Diagnose bei fazialen Beschwerden
Wolfgang Freund

Rund um den Beruf

- 46 KI-Dokumentation**
Mithören, mitschreiben, mitdenken?
Robert Ivancic
- 50 DGNB-Jahrestagung 2026**
Aktuelle Entwicklungen in der neurowissenschaftlichen Begutachtung
Hans-Christian Hansen, Tobias Back
- 52 Praxis abgeben, Steuern sparen**
Was bei der Praxisveräußerung zu beachten ist
Jörg Hohmann, Christoph Scheen
- 54 Sicherstellungsassistenz**
Antrag auf Unterstützung muss frühzeitig gestellt werden
Jörg Hohmann
- 49 Erratum**
- 49 Kleinanzeigen**
- 56 Termine**
- 57 Verbandsservice**
- 59 Impressum/Vorschau**

☐ = Dieser Beitrag ist ein Titelthema.



36 Ende der Dauertherapie?

Dank früher Diagnosestellung und hochwirksamer Anti-CD20-Therapien werden Menschen mit Multipler Sklerose heute oft über Jahrzehnte behandelt. Damit rückt eine bislang kaum diskutierte Frage in den Vordergrund: Muss die Behandlung dauerhaft fortgeführt werden oder sind kontrollierte Therapiepausen oder sogar das Absetzen der Medikation denkbar? Neue Daten deuten darauf hin, dass ausgewählte Patientinnen und Patienten von einer individuellen Exit-Strategie profitieren könnten.

Ansprechpartner

Verlagsredaktion:

Dr. rer. nat. Gunter Freese
gunter.freese@springer.com

Schriftleitung:

Dr. med. Sabine Köhler | Dr. med. Klaus Gehring
sab.koehler@web.de | gehring@neurologie-itzehoe.de

Aboservice:

Bei Fragen rund um Abonnement und Postbezug
Telefon: 06221 345-0; Fax: 06221 345-4229
leserservice@springer.com



BVDN



BDN



BVDP

Offizielles Organ der Berufsverbände Deutscher Nervenärzte, Deutscher Neurologen und Deutscher Fachärztinnen und Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie

Gesundheitspolitik

TEIL-KRANKSCHREIBUNGEN

G-BA berät: Wie wird die neue Teil-Arbeitsunfähigkeit aussehen?

➔ Mit dem GKV-Beitragsstabilisierungsgesetz wurden auch Regelungen zur Einführung einer Teil-Arbeitsunfähigkeit (Teil-AU) beschlossen. Angesichts hoher Fehlzeiten im Job ist Ziel der Teil-AU, dass Beschäftigte sich bei längeren Erkrankungen teilweise krankschreiben lassen können, wenn sie und der Arbeitgeber es möchten – und zwar zu 25 %, 50 % oder 75 %. Mit dieser Regelung zur Teil-AU soll „Versicherten, die infolge einer nicht nur geringfügigen Erkrankung absehbar länger arbeitsunfähig sein werden“, eine frühzeitige, freiwillige und flexible Teilhabe am Arbeitsleben ermöglicht werden. Dies könnten im Jahr 2028 umgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) wurde gesetzlich beauftragt, alles Nähere zur Feststellung der Teil-AU, besonders zu deren Voraussetzungen, zu regeln. Deshalb berät er jetzt zu Änderungen der Arbeitsunfähigkeits-Richtlinie (AU-RL).

Der Sachverständigenrat hatte sich in seinen Einsparungsempfehlungen, welche die Grundlage der gesetzlichen Regelungen waren, für die Teil-AU ausgesprochen. Die Arbeitswelt habe sich in vielen Berufen geändert: Die Arbeit im Home-Office ergebe beispielsweise neue Möglichkeiten. Letztlich solle aber die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt entscheiden, so das Gremium.

Die KBV wies in einer Stellungnahme zum Gesetzentwurf auf „zahlreiche ungeklärte Folgefragen“ hin. Eine stufenweise Feststellung der AU suggeriere eine medizinische Präzision, die bei typischen Krankheitsbildern kaum objektivierbar sei. Außerdem würde der bürokratische Aufwand erheblich steigen. Denn es würden detaillierte Kenntnisse zu den Umständen am Arbeitsplatz notwendig, die Praxen nicht hätten oder nur unter höchstem Aufwand recherchieren und validieren könnten. Auch Haf-

tungsfragen für Ärztinnen und Ärzte blieben offen.

Kommentar: Es wird Berufe und Arbeitsbedingungen geben, in beziehungsweise unter denen eine Teil-AU grundsätzlich nicht möglich ist. Offensichtlich hat sich der Sachverständigenrat jedoch hinter dem missverständlichen Begriff „Teil-AU“ eigentlich eine Variation der beruflichen Wiedereingliederung vorgestellt, die dann nicht mehr voll über das Krankengeld finanziert werden soll – eine Kostenersparnis für die GKV eben. Das ginge dann stattdessen zulasten der Arbeitgeber. Als Verbände betrachten wir dieses vorliegende Prinzip der Teil-AU grundsätzlich zunächst mit Skepsis. Gleichzeitig wünschen wir uns für Patientinnen und Patienten mit neuropsychiatrischen Krankheiten, die oft lange Genesungszeiten benötigen, eine Flexibilisierung der derzeitigen Wiedereingliederungsmöglichkeiten. Wir werden weiter über die Beratungen berichten.

SICHERSTELLUNGS-AUFTRAG UND PRIVATSPRECHSTUNDE

Kassenärztliche Bundesvereinigung gibt eine rechtliche Orientierung

➔ Der Sicherstellungsauftrag der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) bildet das Fundament der vertragsärztlichen und vertragspsychotherapeutischen Versorgung. Er verpflichtet die Selbstverwaltung, eine flächendeckende, bedarfsgerechte und grundsätzlich jederzeit erreichbare Versorgung der gesetzlich Versicherten zu gewährleisten.

Der Gesetzgeber geht nun davon aus, dass nicht alle bisher erfolgten Untersuchungen und Behandlungen erforderlich sind und es klare Regelungen im SGB V gibt, die einer übermäßigen Ausweitung der GKV-Praxis entgegenstehen (§ 87b Absatz 2) und gleichzeitig Kalkulationssicherheit für die Praxis fordern.

Die KBV stellt dazu in einer Handreichung klar, dass Privatsprechstunden neben dem Betrieb einer vertragsärztlichen Praxis nicht mit dem Sicherstellungsauftrag vereinbar wären. Ein Auszug aus der „Einordnung aus Sicht der KBV“:

Das Vertragsarztrecht und die Übernahme des Versorgungsauftrags durch die vertragsärztliche oder vertragspsychotherapeutische Praxis im Rahmen der Zulassung begründen einen umfassenden, aber nicht unendlichen Pflichtenkatalog. Hierzu zählt insbesondere die Verpflichtung, die Behandlung von GKV-Versicherten nur unter engen Voraussetzungen abzulehnen. Zu diesen Voraussetzungen können auch organisatorische oder kapazitätsbedingte Gründe gehören.

Ungeachtet dieses weitreichenden Pflichtengefüges verbleibt es dabei, dass die Praxen innerhalb des durch diese Pflichten gesetzten Rahmens grundsätzlich frei und eigenverantwortlich organisiert werden können.

Bei der Praxisorganisation stellt sich besonders die Frage nach dem Verhältnis unterschiedlicher Sprechstundenangebote zueinander. Dabei empfiehlt es sich, folgende Grundsätze zu beachten:

1. Vertragsärzte mit vollem Versorgungsauftrag („voller Sitz“) haben für die Versorgung von GKV-Versicherten wöchentlich mindestens 25 Stunden zur Verfügung zu stehen, davon gegebenenfalls fünf Stunden als „offene Sprechstunde“ ohne Terminvereinbarung.

2. Die konkrete Organisation der Praxis obliegt dem Praxisinhaber gemäß bundesmantelvertraglicher Vorschriften. Maßgeblich werden hierbei regelmäßig auch betriebswirtschaftliche Erwägungen zu Kosten und Ertrag sein.
3. Innerhalb der Sprechstunden sind den Versicherten die wesentlichen Untersuchungen und Behandlungen des jeweiligen Fachs als GKV-Leistungen anzubieten. Es muss sichergestellt sein, dass Versicherte zur Inanspruchnahme bestimmter Leistungen nicht auf andere Versorgungsformen, vor allem nicht auf Privatsprechstunden verwiesen werden.
4. Ein rechtliches Verbot für Vertragsärzte, Privatsprechstunden anzubieten, ist nicht ersichtlich. Ebenso ist es GKV-Versicherten nicht untersagt, eigeninitiativ Privatsprechstunden, etwa unter Nutzung einer Online-Terminvergabe, zu

vereinbaren. Eine unzulässige Einflussnahme auf Versicherte ist zu vermeiden.

5. Die privatärztliche Behandlung eines GKV-Versicherten für GKV-Leistungen setzt dessen ausdrücklichen Wunsch sowie den Abschluss einer schriftlichen Wahlleistungsvereinbarung nach vorheriger wirtschaftlicher Aufklärung voraus.

Kommentar: *Privatsprechstunden bleiben grundsätzlich zulässig, solange sie die Erfüllung des vertragsärztlichen Versorgungsauftrags nicht beeinträchtigen und die freie Entscheidung der Versicherten gewahrt bleibt. Letztlich müssen wir als Verbände alle Praxisinhaberinnen und -inhaber auffordern, sich ihre Praxisorganisation angesichts geänderter Vergütungsbedingungen in den nächsten drei bis sechs Monaten kritisch anzuschauen und genau zu überlegen, welche Leistungen zulasten der GKV angeboten werden können. Bitte*



Gesundheitspolitische Nachrichten kommentiert von

Dr. med. Christa Roth-Sackenheim, Andernach
Stellvertretende Vorsitzende des BVDP und des BVDN

informieren Sie sich auch bei Ihrer Landes-KV, da die unterschiedlichen Honorarverteilungsmaßstäbe unterschiedliche Entwicklungen für das Honorar bedingen.

CANNABIS

Bei Erstverordnung immer ein Fertigarzneimittel – auch off-label?

Seit Inkrafttreten des GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetzes sind beim erstmaligen Therapieversuch grundsätzlich cannabisbaltige Fertigarzneimittel zu verordnen. Erst nach einem sechsmonatigen erfolglosen Therapieversuch oder bei Unverträglichkeit ist ein Wechsel zu anderen Cannabismedikamenten möglich. Weiterhin dürfen getrocknete Cannabisblüten in keinem Fall mehr zulasten der Krankenkassen rezeptiert werden. Beispiele für die am häufigsten verschriebenen Fertigarzneimittel wären Sativex, das gegen Spastiken bei MS und Anemes sowie gegen Übelkeit bei Chemotherapie eingesetzt wird. Nach rechtlicher Prüfung ist aus Sicht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in jedem Fall zuerst ein cannabisbaltiges Fertigarzneimittel zu verordnen. Also auch dann, wenn das Medikament nicht für die jeweilige Indikation zugelassen ist. Die Regelungen beziehen sich danach auch auf Off-Label-Verordnungen, die wieder andere

rechtliche Folge wie beispielsweise die veränderte Haftung nach sich ziehen. Der GKV-Spitzenverband legt die Regelungen bisher noch anders aus. Das Gesetz bezieht sich jedoch nur auf erstmalige Therapieversuche. Bestehende Therapien – außer mit Cannabisblüten – können unverändert fortgesetzt werden. Betroffenen, die bereits Cannabisblüten erhalten haben und jetzt umgestellt werden müssen, weil diese nicht mehr verordnungsfähig sind, können dies ohne einen vorherigen Therapieversuch mit einem zugelassenen Fertigarzneimittel in Angriff nehmen. Beide Körperschaften stimmen aber weiterhin dahingehend überein, dass ein erstmaliger Therapieversuch vorzeitig abgebrochen werden kann, wenn das Fertigarzneimittel unwirksam ist oder es nicht vertragen wird. Viele Patientinnen und Patienten klagen etwa über Reaktionen der Mundschleimhaut bei Anwendung des Sativex-Mundsprays.

Ein zweites Fertigarzneimittel muss nicht eingesetzt werden, da das Gesetz von lediglich einem erfolglosen Therapieversuch mit einem Fertigarzneimittel spricht. Die KBV fordert daher mit hoher Dringlichkeit eine Klarstellung durch den Gesetzgeber, in dem Fall des Bundesgesundheitsministeriums.

Kommentar: *Es ist richtig, dass die KBV fordert, den ungenauen Gesetzestext zu konkretisieren. Lediglich die Rücknahme der Verordnungs-fähigkeit von getrockneten Cannabisblüten ist eindeutig. Wir empfehlen weiterhin allen Kolleginnen und Kollegen vor einer Cannabis-Erstverordnung, auch als off-label, die Genehmigung der Krankenkasse einzuholen. Eine Folgenabschätzung seitens des Gesetzgebers, wie viele Menschen von Blüten auf andere Präparate umgestellt werden müssen und zu wie vielen zusätzlichen Arzt-Patientenkontakten das führen wird, gab es nicht.*

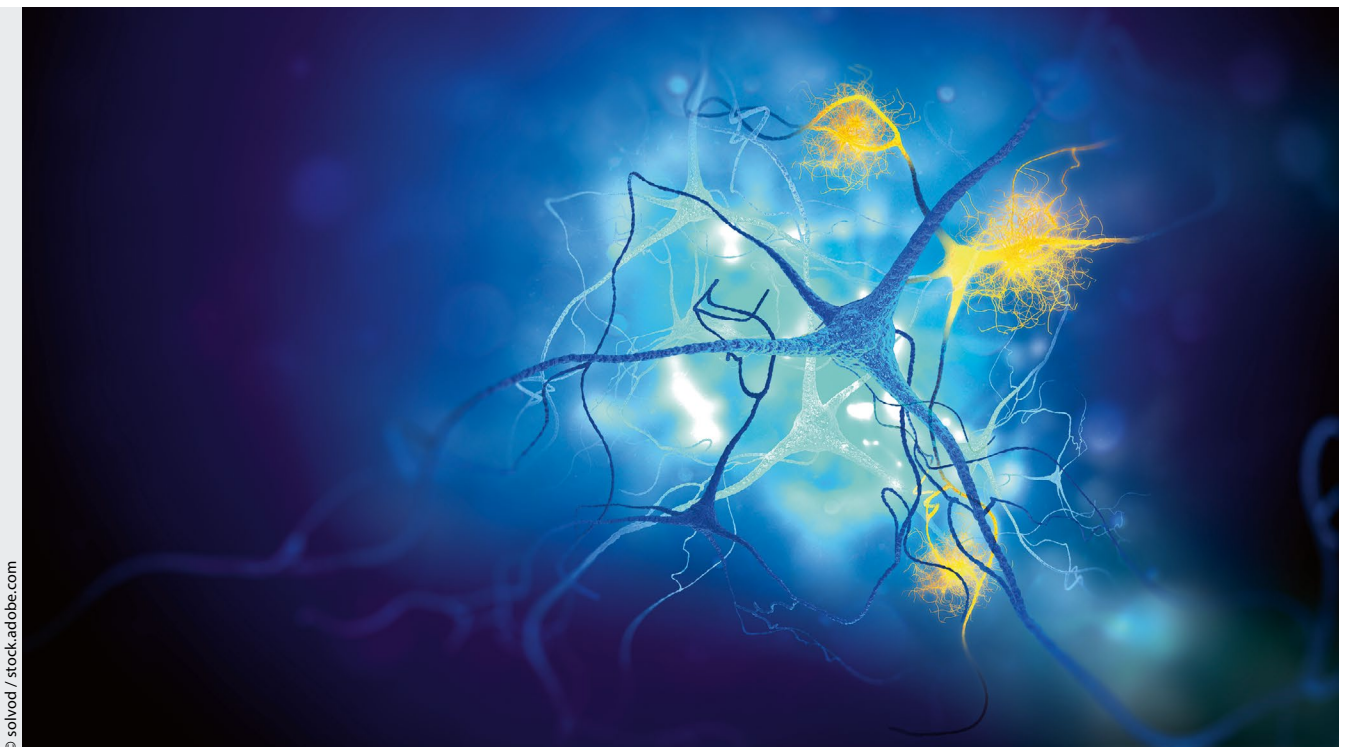
Neuroinflammation und Psyche

Biologische Krankheitsmechanismen

Wie Biomarker Neurologie und Psychiatrie zusammenbringen

Die Bedeutung neuroinflammatorischer Prozesse reicht weit über die Diagnostik neurologischer Erkrankungen hinaus. Hinweise darauf, dass die Immunaktivierung und Stoffwechselveränderungen auch bei psychischen Krankheitsbildern eine Rolle spielen, verdichten sich. Biomarker und bildgebende Verfahren eröffnen neue Möglichkeiten, diese Zusammenhänge darzustellen.

MARC PAWLITZKI¹, LARS MASANNECK², YAVOR YALACHKOV³, UDO DANNLOWSKI^{4,5,6,7}, SVEN G. MEUTH¹,
JONATHAN REPPLE⁸



Moderne Biomarker und MRT-Verfahren zeigen, wie eng Immunaktivierung, Hirnnetzwerke und depressive Symptome miteinander verknüpft sein können.

Die traditionelle Unterscheidung zwischen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen hat die klinische Systematik lange geprägt. Den zunehmend erkennbaren, gemeinsamen biologischen Mechanismen wird das nur noch bedingt gerecht. Viele neurologische Erkrankungen gehen mit affektiven, kognitiven und behavioralen Symptomen einher, während sich bei psychiatrischen Krankheiten messbare Veränderungen der Immunaktivität, des Stoffwechsels, der glialen Funktion, der weißen Substanz und neuronaler Netzwerke nachweisen lassen. Besonders bei der Major Depression ist diese Überlappung evident. Sie zählt weltweit zu den führenden Ursachen krankheitsbedingter Einschränkungen, ist klinisch heterogen und bleibt trotz verfügbarer Therapien häufig rezidivierend oder therapieresistent [1]. Ein zentrales, dabei oft unterschätztes Merkmal sind kognitive Defizite. Zu Einbußen bei Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutiver Kontrolle kommt es nicht nur während akuter Episoden, diese können auch nach Remission affektiver Symptome bestehen bleiben und die psychosoziale Funktionsfähigkeit wesentlich begrenzen [2, 3].

Klinisch ist vor allem die Beobachtung relevant, dass affektive und kognitive Symptome für Betroffene mit neuroinflammatorischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose (MS), Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und chronisch-inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie eine mindestens ebenso hohe, wenn nicht sogar höhere subjektive Relevanz haben als die mit der Grunderkrankung assoziierten körperlichen Beschwerden [4, 5]. Zudem sind diese Symptome stark mit der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verknüpft [6, 7].

Vor diesem Hintergrund gewinnt Neuroinflammation als transdiagnostisches Konzept an Bedeutung. Damit ist

nicht nur eine klassische Entzündung im zentralen Nervensystem (ZNS) gemeint, wie sie beispielsweise bei MS besteht. Vielmehr beschreibt Neuroinflammation ein Kontinuum aus peripherer Immunaktivierung, glialer Reaktion, Beteiligung der Blut-Hirn-Schranke und der Meningen, autonomer und endokriner Stressregulation, metabolischer Dysfunktion sowie Veränderungen neuronaler Netzwerke [8]. Entscheidend ist nicht die Frage, ob Depression eine „Entzündungserkrankung“ ist, sondern bei welchen Patientinnen und Patienten inflammatorische oder immunmetabolische Prozesse zu Symptomen, kognitiver Einschränkung, Hirnnetzwerkveränderungen und Therapieresistenz beitragen.

Bidirektionales System

Der biologische Ausgangspunkt vieler neuroimmunologischer Modelle ist die Stressreaktion. Psychosozialer Stress aktiviert nicht nur ein subjektives Belastungserleben, sondern verändert über zentrale Stressnetzwerke, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sowie Sympathikus und parasympathische Signalwege die Immunfunktion [9, 10]. Stressbedingte psychiatrische Erkrankungen wie die Major Depression und Angststörungen sind daher mit systemischer Inflammation assoziiert [11]. Dieser Zusammenhang lässt sich teils auch mechanistisch einordnen: Experimentelle und translationale Daten belegen, dass Stress zentrale Komponenten der Immunregulation beeinflussen kann, darunter Hämatopoese, Monozyten- und Neutrophilenaktivierung, Lymphozytenverteilung sowie proinflammatorische Prozesse in peripheren Geweben [12].

Diese Befunde werden durch das Konzept des „neuro-immunologischen Konnektoms“ weiter gefasst. Ein Forschungsteam definiert dieses als die Gesamtheit neuroimmuner Interaktionen im Körper. Sie veranschaulichen damit ein bi-

direktionales Kommunikationssystem, in dem das ZNS einerseits auf Immunreize reagiert, andererseits aber auch immunologische Prozesse in der Peripherie steuert [13]. In diesem Modell erscheinen Gehirn, Immunsystem und Verhalten nicht als voneinander getrennte Ebenen, sondern als eng miteinander verknüpfte Bestandteile eines adaptiven Regelkreises.

Eine Immunaktivierung ist bei einer Infektion oder Gewebeschädigung selbstverständlich grundsätzlich sinnvoll. Eine anhaltende, niedriggradige Immunaktivität kann jedoch Symptome wie Fatigue, Anhedonie, psychomotorische Verlangsamung, Schlafstörung, Schmerzverstärkung und kognitive Einschränkungen begünstigen. Für die klinische Translation ist daher relevant, dass Entzündungen nicht nur als Laborphänomen verstanden werden. Entzündliche Signale können nicht nur periphere Parameter verändern, sondern über neurovaskuläre, gliale, metabolische und synaptische Mechanismen unmittelbar auf Gehirnnetzwerke wirken. Umgekehrt beeinflussen veränderte neuronale Netzwerke Stressreaktivität, vegetative Regulation, Schlaf und Verhalten. Aus dieser rekursiven Schleife können Krankheitsverläufe entstehen, die sich klinisch als psychiatrische Symptome, kognitive Störungen und Fatigue manifestieren [14, 15, 16].

Daraus ergibt sich eine Herausforderung: Krankheitsassoziierte Abweichungen müssen auf einer Ebene abgebildet werden, die zwischen molekularen Entzündungssignalen und klinischem Phänotyp vermittelt. Hierbei spielt die Biomarkerforschung eine entscheidende Rolle. Insbesondere die Bestimmung von Blutbiomarkern und die Magnetresonanztomografie (MRT) bieten die Möglichkeit, pathophysiologische Kaskaden sowie strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns nicht oder minimal-invasiv zu erfassen und

damit potenzielle Korrelate inflammatorischer Prozesse bei psychiatrischen Erkrankungen zu untersuchen.

DTI und MRT als Marker

Die strukturelle MRT erfasst makroskopische Messungen von kortikaler Dicke, regionalen Volumina oder subkortikalen Strukturen. Diffusionsgewichtete MRT und Diffusion Tensor Imaging (DTI) erfassen Eigenschaften der weißen Substanz, etwa fraktionelle Anisotropie sowie mittlere, radiale und axiale Diffusivität. Diese Parameter sind keine direkten histologischen Marker, können aber Hinweise auf mikrostrukturelle Integrität, Faserorganisation, Myelinisierung und axonale Veränderungen geben [17, 18, 19].

Konnektomik des Gehirns

Etablierte Methoden wie tract-based spatial statistics analysieren solche Veränderungen voxelweise entlang der weißen Substanz [20]. Traktografie-basierte Konnektomik stellt hierbei eine interessante Weiterentwicklung davon dar. Das Gehirn wird dabei in Regionen, also Knoten unterteilt und Faserverbindungen zwischen diesen Regionen werden als Kanten rekonstruiert. Daraus entstehen strukturelle Hirnnetzwerke, die mit graphentheoretischen Maßen und netzwerk-basierten Statistiken untersucht werden können [21, 22]. Bei psychiatrischen Erkrankungen wurden solche Ansätze insbesondere genutzt, um störungsspezifische und transdiagnostische Veränderungen struktureller Konnektivität bei Major Depression, bipolarer Störung und Schizophrenie zu charakterisieren [23, 24, 25].

Einen wichtigen Beitrag zur Einordnung dieser Befunde leistete die Arbeitsgruppe ENIGMA-MDD, die diffusionsgewichtete MRT-Daten aus über 20 internationalen Kohorten koordiniert auswertete. Dabei zeigten sich bei Major Depression subtile, aber über Kohorten hinweg replizierbare Alterationen der weißen Substanz. Die Forschenden stützten mit ihren Ergebnissen die Annahme, dass depressive Erkrankungen mit struktureller Diskonnektivität verbunden sein können [26].

Noch enger an der klinischen Symptomatik liegen strukturelle Konnektom-

Analysen, die Netzwerkveränderungen direkt mit einem Krankheitszustand und dem Funktionsniveau in Beziehung setzen. Die aktuelle Depressionsschwere und der Remissionsstatus sind dabei mit Veränderungen im strukturellen Konnektom assoziiert. Besonders relevant ist, dass diese Anomalien nicht ausschließlich als statische Vulnerabilitätsmarker erscheinen, sondern mit dem aktuellen klinischen Zustand variieren können, was darauf hindeutet, dass strukturelle Netzwerke bei Depression dynamischer sind als lange angenommen und sowohl Krankheitslast als auch therapeutische Plastizität abbilden könnten [23].

Auch kognitive Defizite lassen sich konnektombasiert untersuchen. Eine Studiengruppe analysierte die kognitive Leistung über mehrere Testdomänen bei gesunden und depressiven Personen und brachte diese mit strukturellen Hirnnetzwerken in Zusammenhang. Die Forschenden identifizierten in ihrer Arbeit kognitionsbezogene strukturelle Netzwerke bei Major Depression und stützten damit die Annahme, dass kognitive Einschränkungen nicht nur psychologische Begleitphänomene sind, sondern mit messbaren Netzwerkverbindungen korrelieren [24]. Für neuroinflammatorische Modelle eröffnen solche MRT-Analysen eine wichtige Brücke zwischen molekularen Prozessen und klinischem Phänotyp: Wenn entzündliche, metabolische oder neurodegenerative Mechanismen bevorzugt lange Faserbahnen und integrative Netzwerke beeinträchtigen, könnte dies erklären, warum unterschiedliche Erkrankungen in ähnlichen kognitiven und affektiven Symptomen konvergieren.

Brain-Age-Gap

Eine komplementäre Perspektive bietet das Konzept der Brain-Age-Gap [27, 28]. Hierbei wird aus strukturellen MRT-Daten mittels Machine Learning ein biologisches Hirnalter geschätzt und mit dem chronologischen Alter verglichen. Die Differenz kann als integrativer Marker struktureller Hirnveränderung verstanden werden, der nicht einzelne Regionen oder Faserbahnen isoliert betrachtet, sondern ein globales Muster biologischer Hirnalterung abbildet. In

diesem Kontext wurden bisher hauptsächlich neuroimmunologische Krankheitsbilder wie MS untersucht [29, 30]. Doch auch für affektive Erkrankungen wurde eine beschleunigte Hirnalterung dokumentiert [31]. Die Ergebnisse longitudinaler Studien deuten darauf hin, dass eine erhöhte Brain-Age-Gap mit ungünstigeren Krankheitsverläufen einhergehen könnte [32].

Nicht nur ein Marker zählt

Besonders bedeutsam wird diese Perspektive, wenn diese MRT-basierten Marker mit immunologischen und klinischen Daten kombiniert werden. Ein höherer polygenetischer TNF- α -Score war beispielsweise bei akut depressiven Personen mit reduzierter Verarbeitungsgeschwindigkeit korreliert. Dieser Zusammenhang wurde teils durch strukturelle Hirnkonnektivität vermittelt. Der klinische Wert liegt weniger in der unmittelbaren Nutzung eines TNF- α -Scores als Routinetest, sondern im mechanistischen Modell. Inflammatorische Vulnerabilität kann demnach über messbare Netzwerkveränderungen mit kognitiver Dysfunktion verknüpft sein [33].

Auch epigenetische Entzündungsmarker könnten dieses multimodale Modell ergänzen. Forschende untersuchten CRP-assoziierte DNA-Methylierung, Stressbelastung und Depressionsschwere in einer longitudinalen klinischen Kohorte [34]. Solche methylierungsbasierten Indizes sind interessant, weil sie möglicherweise nicht nur akute Inflammation abbilden, sondern eine längerfristige (auto-)immunologische Prägung. Für die Klinik wäre dies insbesondere bei Verlaufsprognose, Chronifizierungsrisiko und Rezidivwahrscheinlichkeit relevant. Allerdings bleibt offen, wie spezifisch solche Marker für depressive Erkrankungen sind und wie stark sie durch Alter, Body-Mass-Index, Medikation, Infektionen, Rauchen oder somatische Komorbiditäten beeinflusst werden.

Metabolische Störungen

Als weiterer zentraler Treiber niedriggradiger Inflammation wird eine metabolische Dysfunktion diskutiert, die letztlich auch strukturelle Veränderungen in der MRT-Bildgebung verursachen kann.

Das Konzept der immunmetabolischen Depression beschreibt eine Subgruppe depressiver Patientinnen und Patienten mit atypischen, energiebezogenen Symptomen wie Fatigue, Hyperphagie, Hyperphagie und eventuell auch Anhedonie, zusammen mit systemischer niedriggradiger Entzündung und metabolischen Auffälligkeiten wie Adipositas, Dyslipidämie, Insulin- oder Leptinresistenz [35]. Diese Subgruppe scheint ein erhöhtes kardiometabolisches Risiko zu tragen und möglicherweise schlechter auf Standardantidepressiva anzusprechen. MRT-Daten machen diese immunmetabolische Achse greifbarer.

Ein Forschungsteam zeigte, dass ein höherer Body-Mass Index (BMI) mit Veränderungen des strukturellen Hirnkonnektoms sowohl bei gesunden Kontrollpersonen als auch bei Patientinnen und Patienten mit Major Depression (MDD) assoziiert ist [36]. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen genetischem Risiko für Typ-2-Diabetes, struktureller Hirnkonnektivität und Kognition bei Menschen mit MDD ohne Diabetes und Kontrollpersonen untersucht. Das polygenetische Risiko für Typ-2-Diabetes war dabei mit reduzierter globaler fraktioneller Anisotropie korreliert, besonders bei MDD-relevanten frontotemporoparietalen Verbindungen [37]. Bereits unterhalb der Diabetesschwelle gab es bei jungen gesunden Erwachsenen Zusammenhänge von HbA1c-Variation mit der kognitiven Leistung und der Mikrostruktur der weißen Substanz [38].

Die Bedeutung des ZNS-intrinsischen Metabolismus wurde in einer Studie mit neu diagnostizierten, therapienaiven MS-Patientinnen und -Patienten untersucht. Dabei wurde beobachtet, dass die Glukosekonzentration im Liquor (ZNS), nicht jedoch im Serum (Peripherie), mit der Schwere der Depression, dem Ausmaß kognitiver Defizite und dem Grad der körperlichen Behinderung zusammenhängt [39].

Diese Befunde verschieben die klinische Perspektive. Metabolische Marker sind nicht nur internistische Parameter der Komorbiditäten, sondern potenzielle Merkmale für Hirngesundheit und kognitive Vulnerabilität.

Zusammenhang mit MDD

Aus mechanistischen Studien ist mittlerweile bekannt, dass Inflammation ein wichtiger Faktor in der Ätiologie zumindest von Unterformen der MDD ist. Das wird auch durch Pathway-Analysen in genomweiten Assoziationsstudien nahegelegt [40, 41]. Dabei scheinen Entzündungsprozesse bei einer Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit MDD eine wichtige Rolle zu spielen. Diese unterscheiden sich von Gesunden hinsichtlich proinflammatorischer Moleküle wie C-reaktivem Protein (CRP), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), löslichem Interleukin-2-Rezeptor (soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R), Interleukin-3 (IL-3), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-12 (IL-12) und Interleukin-18 (IL-18). Diese Moleküle sind im Serum von Depressionserkrankten typischerweise erhöht [42, 43, 44, 45] und ihre Konzentrationen korrelieren mit der Ausprägung der depressiven Symptomatik [43, 46]. Der Anstieg von IL-6 und CRP ist prädiktiv für später auftretende depressive Symptome [47, 48] und die Therapie mit Infliximab, einem TNF- α -Antagonisten, führt bei therapieresistenten Patientinnen und Patienten mit erhöhten CRP-Werten zu einer Reduktion depressiver Symptome [49]. Das spricht für die Hypothese, dass die MDD bei einer kleinen Gruppe von Erkrankten durch inflammatorische Mechanismen bedingt ist. Die genannten Entzündungsparameter gehen vor allem mit der Ausprägung und Dynamik einer Anhedonie einher [50], sodass diesem Symptom im Kontext der Inflammation eine besondere Bedeutung zukommt.

Welche Rolle spielt MS?

Umso spannender ist die Frage, wie sich diese Prozesse bei Erkrankungen verhalten, die durch ausgeprägte neuroinflammatorische Eigenschaften gekennzeichnet sind. So korreliert die depressive Symptomatik bei MS mit TNF- α , IL-1 β - und IL-6-Werten im Liquor [45]. Ähnlich wie bei Depressionen besteht auch bei MS-Patientinnen und -Patienten ein Zusammenhang zwischen peripheren Inflammationsmarkern und depressiven Symptomen. So haben an MS-Erkrankte mit einem akuten Schub höhere CRP-Werte als schubfreie und ihre depressive Symptomatik korreliert mit den CRP-Werten [51]. Ferner unterscheiden sich im Serum gemessene IL-6-, IL-4- und Albuminwerte zwischen MS-Betroffenen mit und ohne Depression [52]. Bei MS-Patientinnen und -Patienten mit depressiven Symptomen kann außerdem ein schubassoziierter Anstieg der IL-6-Werte beobachtet werden [53]. Auch die Expression von TNF- α -mRNA im peripheren Blut ist mit dem Schweregrad der depressiven Symptomatik während eines Schubs assoziiert [54].



Auch bei Menschen mit Depressionen spielen Entzündungsprozesse eine entscheidende Rolle.

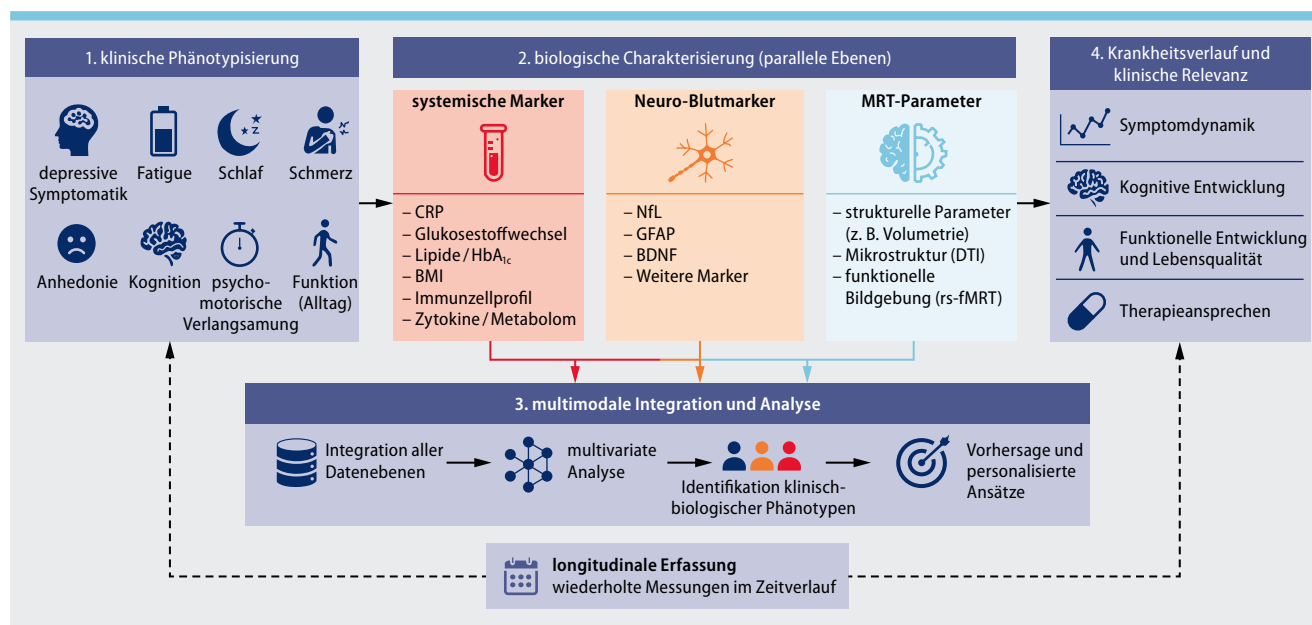


Abb. 1: Multimodales Konzept zur Charakterisierung depressiver Symptome bei neuroinflammatorischen Erkrankungen. Integration klinischer Phänotypisierung mit systemischen Biomarkern, Neuro-Blutmarkern und MRT-Parametern zur Identifikation klinisch-biologischer Phänotypen und zur longitudinalen Beurteilung von Symptodynamik, Kognition, Funktionsniveau und Therapieansprechen. (DTI = diffusion tensor imaging, BDNF = brain-derived-neurotrophic-factor, BMI = body mass index, CRP = C-reaktives Protein, NfL = neurofilament light chain, GFAP = glial fibrillary acidic protein, rs-fMRT = resting-state funktionelle Magnetresonanztomografie)

Dass diese Ergebnisse nicht auf periphere Inflammation beschränkt, sondern Teil eines größeren pathophysiologischen Kontexts sind, legt auch eine weitere Studie nahe. Dabei entsprachen die CRP-Werte und das Vorliegen kontrastmittelauffälliger Läsionen im MRT mit dem Schweregrad depressiver Symptome bei neu diagnostizierten, therapie-naiven MS-Betroffenen [55].

Ein weiteres Merkmal inflammatorischer Prozesse ist außerdem, dass sie bei unterschiedlichen Phänotypen desselben Krankheitsbildes verschieden ausgeprägt sind. So wurde beispielsweise festgestellt, dass sich die Anzahl der CD3⁺CD4⁺-T-Helferzellen im Blut von Patientinnen und Patienten mit MS, die unter depressiven Symptomen, nicht aber unter Fatigue litten, sich von jenen unterscheidet, die Fatigue, aber keine Depression beklagten [56]. Diese Befunde sprechen dafür, dass chronische inflammatorische Prozesse nicht nur bei der Major Depression, sondern auch bei MS-assoziierten Depression eine Rolle spielen. Möglicherweise sogar in größerem oder zumindest anders geartetem Ausmaß.

Blutmarker auch für die Psyche?

Neben klassischen Entzündungsmarkern gewinnen die Liquor- und Blutmarker Neurofilament Light Chain (NfL) und glial fibrillary acidic protein (GFAP) verstärkt an Bedeutung, da sie die neuroaxonale Schädigung beziehungsweise astrozytäre Aktivierung abbilden können. In der Neurologie ist NfL inzwischen ein wichtiger Biomarker bei MS, amyotropher Lateralsklerose und weiteren neurodegenerativen Erkrankungen [57, 58]. In der Psychiatrie ist NfL bislang kein Routinemarker.

Eine Gruppe Forscher betont in ihrer Übersichtsarbeit, dass NfL in der Psychiatrie große Chancen bietet, gleichzeitig aber mit erheblichen Limitationen behaftet ist. Alter, somatische Komorbidität, vaskuläre Faktoren, Neurodegeneration und methodische Unterschiede beeinflussen die Werte deutlich [59]. Die Ergebnisse einer Metaanalyse deuten zwar auf erhöhte NfL-Werte bei depressiven Störungen hin, dennoch sind weitere longitudinale und methodisch harmonisierte Studien gefordert, bevor eine klinische Anwendung belastbar scheint [60].

GFAP ergänzt NfL, weil es astrogliale Prozesse besser abbildet. Astrozyten sind wesentlich für die synaptische Homöostase, Neurotransmitterregulation, Funktion der Blut-Hirn-Schranke, metabolische Versorgung und neurovaskuläre Kopplung. Eine Übersichtsarbeit beschreibt Blut-GFAP als aufkommenden Marker für Erkrankungen von Gehirn und Rückenmark bei ZNS-Schädigung und glialer Aktivierung [61]. Auch bei Depressionen wurden erhöhte GFAP-Konzentrationen festgestellt [62].

Die eigentliche klinische Stärke von NfL und GFAP ergibt sich aber erst in Kombination mit der MRT. Ein Forschungsteam beobachtet in der Rhineland Study, dass erhöhte Plasma-NfL-Werte mit mikro- und makrostrukturellen Hirnmaßen sowie kognitiver Leistung verbunden sind [63]. Bei neurologischen Erkrankungen wie der progressiven MS wurden NfL und GFAP ebenfalls mit mikrostrukturellen Schäden der weißen Substanz verknüpft [64]. Diese Ergebnisse sind für psychiatrische Fragestellungen höchst relevant, weil sie zeigen, wie Blutmarker- und MRT-Analysen gemeinsam latente Hirnverän-

derungen sichtbar machen können. Ein isoliert erhöhtes NfL oder GFAP erklärt noch keine Depression. In Kombination mit kognitiver Testung, DTI-Bildgebung, strukturellem Konnektom und klinischem Verlauf könnten diese Marker aber helfen, neuroaxonale, astrogliale oder neuroinflammatorische Subtypen zu identifizieren (**Abb. 1**).

Dieses Konzept der multimodalen Erfassung von Biomarkern ist bereits an klinischen Beispielen veranschaulicht worden. Werden die NfL-Konzentration im Liquor als Marker für neuroaxonale Schädigung und die Brain-Derived-Neurotrophic-Factor(BDNF)-Konzentration im Liquor als Maß des Remyelinisierungspotenzials kombiniert, korrelieren diese stärker mit dem Grad der kognitiven Defizite bei MS als bei der unabhängigen Betrachtung beider Marker [65]. MRT-Befunde einzubeziehen, würde den Erkenntnisgewinn erheblich steigern und könnte dazu führen, dass sich die diagnostische Sicherheit und therapeutische Präzision erhöhen.

Multimodal und methodisch zusammenwachsen

Für die klinische Anwendung ist entscheidend, Biomarker nicht isoliert zu interpretieren. CRP allein ist unspezifisch. NfL allein kann durch Alter, vasculäre Faktoren oder subklinische Neurodegeneration beeinflusst werden. GFAP allein ist kein Depressionsmarker. Auch ein MRT-Konnektom-Befund ist ohne klinischen Kontext schwer interpretierbar. Der Mehrwert entsteht durch die Kombination dieser Marker.

Die Neurologie hat in den letzten Jahren nachgewiesen, wie stark Biomarker klinische Entscheidungsprozesse verändern können. Bei MS ist NfL ein Marker neuroaxonomer Schädigung und potenziell subklinischer Krankheitsaktivität. GFAP wird zunehmend bei progressiven und astroglial geprägten Erkrankungsprozessen untersucht. Bei der Alzheimererkrankung verändert die Entwicklung blutbasierter Biomarker wie phosphoryliertes Tau diagnostische Pfade [66, 67]. Diese Entwicklung ist für die Psychiatrie nicht direkt übertragbar, wird jedoch immer maßgeblicher: Biomarker werden dann klinisch wertvoll, wenn sie eine konkrete Entscheidung verbessern.

Trotz dieser rasanten Entwicklung ist die klinische Implementierung noch nicht erreicht. Viele Studien sind querschnittlich, Stichproben unterscheiden sich in Alter, Krankheitsschwere, Medikation, Komorbiditäten und Scanner-Protokollen. Bei Blutmarkern sind Präanalytik, Assay-Unterschiede und Referenzbereiche entscheidend. Bei der MRT-Konnektomik sind Parzellierung, Traktografiealgorithmus, Bewegungskorrektur, Scanner-Feldstärke und Harmonisierung starke Einflussgrößen.

Zudem ist die Depression kein einheitlicher biologischer Zustand, sondern ein syndromales Endprodukt unterschiedlicher Pfade. Das spricht nicht gegen Biomarker, sondern für multimodale und longitudinale Modelle. Auch Neuroinflammation ist kein einheitlicher Mechanismus und kein universeller Erklärungsansatz für psychiatrische Erkrankungen. Sie ist aber ein wichtiger gemeinsamer Nenner, der Stressbiologie, Immunaktivierung, metabolische Dysfunktion, gliale Veränderungen, weiße Substanz, Hirnnetzwerke und Kognition miteinander verbindet. Die klinische Relevanz entsteht vor allem dort, wo diese Ebenen messbar zusammengeführt werden, was die weitere intensive Forschung und interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig macht.

Fazit für die Praxis

Neuroinflammation spielt eine zentrale Rolle bei der Verbindung von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Diese Prozesse beeinflussen sowohl affektive als auch kognitive Symptome und sind entscheidend für die klinische Bewertung und Behandlung.

Biomarker wie NfL und GFAP gewinnen an Bedeutung, da sie neuroaxonale Schädigung und astrozytäre Aktivierung abbilden. Bei MS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen werden sie zunehmend zur Charakterisierung biologischer Krankheitsaktivität und zur Prognostik untersucht. Die Kombination von MRT-Daten mit immunologischen und klinischen Daten kann helfen, die mechanistischen Zusammenhänge zwischen Entzündungen und kognitiven Dysfunktionen besser zu verstehen. Dies ist besonders wichtig für die Entwicklung personalisierter Therapieansätze. Ein multimodales Modell, das klinische Phäno-

typisierung, systemische Biologie, hirnbezogene Blutmarker und MRT-Daten integriert, könnte die Diagnose und Behandlung von neuroinflammatorischen und psychiatrischen Erkrankungen erheblich verbessern. Stressbedingte psychiatrische Erkrankungen wie die MDD sind häufig mit systemischer Inflammation assoziiert. Diese Inflammation wird durch zentrale Stressnetzwerke und Immunregulation beeinflusst.

Die klinische Relevanz von Biomarkern entsteht vor allem durch ihre Kombination und die Möglichkeit, sie in einem klinischen Kontext zu interpretieren. Einzelne Marker wie CRP oder NfL sind ohne diesen Kontext oft unspezifisch.

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15016-026-4297-8> in der Online-Version dieses Beitrags

Autorenaffiliationen

- ¹ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland
- ² Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland
- ³ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Deutschland
- ⁴ Institut für Translationale Psychiatrie, Universität Münster, Münster, Deutschland
- ⁵ Klinik für Psychiatrie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum OWL, Evangelisches Klinikum Bethel, Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland
- ⁶ Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG), Standort Jena-Magdeburg-Halle, Deutschland
- ⁷ Center for Intervention and Research on Adaptive and Maladaptive Brain Circuits Underlying Mental Health (C-I-R-C), Standort Jena-Magdeburg-Halle, Deutschland/Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Universitätsklinikum Münster
- ⁸ Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

AUTOR

PD Dr. med Marc Pawlitzki

Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum
Münster
Albert-Schweitzer-
Campus 1A, 48151
Münster

marc.pawlitzki@ukmunster.de



Affektive Störungen

Der immunometabolische Subtyp der Depression – Evidenz und Implikationen

Depression ist nicht gleich Depression: Bei einem Teil der Betroffenen scheinen chronische Entzündungsprozesse und Stoffwechselstörungen eine entscheidende Rolle zu spielen. Der immunometabolische Subtyp könnte erklären, warum manche Erkrankungen besonders hartnäckig verlaufen und auf herkömmliche Therapien schlecht ansprechen.

CARMEN SCHIWECK^{1,2}, CHRISTINA WERNING^{1,2}, ELIF ERTAS^{1,2}, MAREIKE AICHHOLZER^{1,2}, CARMEN UCKERMARK^{1,2}, AICHA BOUZOUINA^{1,2}, ANDREAS REIF^{1,3}, SHARMILI EDWIN THANARAJAH^{1,2,3}

Psychische Erkrankungen wurden lange Zeit vor allem unter neurochemischen, genetischen und psychosozialen Gesichtspunkten betrachtet. In den vergangenen Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass das Immunsystem zentrale Prozesse beeinflusst, die für Emotion, Motivation und Kognition re-

levant sind. Entsprechend finden sich bei affektiven Störungen, Angststörungen und Psychosen Veränderungen inflammatorischer und metabolischer Marker. Meist handelt es sich nicht um ausgeprägte Entzündungsprozesse wie bei Autoimmunerkrankungen oder akuten Infektionen, sondern um eine chronische, nied-

riggradige Entzündung beziehungsweise erhöhte entzündliche Vulnerabilität.

Kürzlich wurde diskutiert, ob in einer zukünftigen DSM-6-Klassifikation Entzündungsmarker zur Abgrenzung einer depressiven Subgruppe beitragen könnten [1]. Grundlage für diese Überlegung ist, dass bei einem Teil der Betroffenen



© Luluraschi / stock.adobe.com

Immunometabolische Mechanismen bei Depression stehen im Fokus der Forschung.

konsistent erhöhte Entzündungsmarker nachweisbar sind, die mit bestimmten Symptomen, Verläufen und möglicherweise Unterschieden im Therapieansprechen verbunden sind.

Inflammatorischer Einfluss

Ungefähr 25 % der Patientinnen und Patienten mit Depression weisen erhöhte periphere Entzündungsmarker im Sinne einer chronischen, niedriggradigen Entzündung auf [2]. Typisch sind erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Mediatoren, insbesondere IL-6 und TNF-alpha, Veränderungen peripherer Immunzellzahlen, etwa bei T-Zellen und Monozyten, sowie ein Anstieg von Akutphasenproteinen wie dem CRP [3, 4]. Diese Befunde sind klinisch relevant, da sie mit Therapieresistenz und chronischerem Verlauf assoziiert sind. Immunmetabolisch geprägte Formen der Depression gehen sehr häufig mit atypischen Symptomen wie Fatigue, gesteigertem Appetit und Anhedonie einher [5, 6, 7].

Periphere Entzündungsprozesse können das zentrale Nervensystem direkt und indirekt beeinflussen. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Blut-Hirn-Schranke (BHS) und die vagale Signalübertragung [8]. Eine erhöhte BHS-Permeabilität erleichtert die Interaktion inflammatorischer Mediatoren und aktivierter Immunzellen mit dem zentralen Nervensystem. Zusätzlich können periphere Entzündungssignale über vagale afferente Bahnen an Hirnstammkerne weitergeleitet werden, mit Projektionen zu hypothalamischen, mesolimbischen und kortikalen Regionen.

Klinische und experimentelle Studien legen nahe, dass entzündliche Prozesse neuronale Plastizität, Neurotransmission und Stressverarbeitung modulieren und damit zur Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Symptome beitragen können [9].

Zentrale Befunde bei Depression

Neuroinflammatorische Prozesse aktivieren ortsständige Immunzellen im Gehirn, setzen proinflammatorische Mediatoren frei und verändern Eigenschaften der BHS. Hinweise auf solche Veränderungen bei Depressionen stammen aus bildgebenden Verfahren sowie aus Liquor- und Post-mortem-Untersuchun-

gen [8]. So wurden im Liquor depressiver Patientinnen und Patienten erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine, vor allem von IL-6 und TNF-alpha, beschrieben [10].

Post-mortem-Befunde und solche aus der Bildgebung deuten dabei auf gliale Aktivierungsprozesse hin. In PET-Studien konnten während depressiver Episoden Hinweise auf eine erhöhte Mikrogliaaktivierung, insbesondere im präfrontalen Kortex und im anterioren cingulären Kortex gefunden werden. In Post-mortem-Untersuchungen wurde eine erhöhte Mikroglia-dichte in cingulären Kortexarealen festgestellt [11]. Bei einer Metaanalyse von PET-Imaging-Studien entdeckten Forschende in sechs von sieben Untersuchungen bei unmedizierten Personen während einer depressiven Episode eine erhöhte Expression des Translocator-Proteins 18 kDa (TSPO), das mit Immunaktivierung, mitochondrialer Funktion und neuroinflammatorischen Prozessen assoziiert wird [12]. Erhöhte TSPO-Werte zu Studienbeginn hingen zudem mit einem guten Ansprechen auf Celecoxib, einen selektiven COX-2-Inhibitor, zusammen [13].

Bei depressiven Störungen scheinen Mikroglia eine wichtige Rolle einzunehmen [14]. Werden sie aktiviert, setzen sie proinflammatorische Zytokine sowie reaktive Sauerstoffspezies frei und können die synaptische Transmission sowie die neuronale Plastizität beeinträchtigen [15]. Die BHS bildet dabei eine zentrale Schnittstelle: Proinflammatorische Zytokine können die Verschlusskontakte zwischen Endothelzellen schwächen, die Permeabilität erhöhen und dadurch neuroinflammatorische Prozesse verstärken [16].

Metabolische Treiber

Gleichzeitig korrelieren Zytokinkonzentrationen im Blut jedoch nicht zuverlässig mit Liquorwerten; periphere Marker bilden das zentrale Entzündungsgeschehen daher nur unvollständig ab [8]. Die fehlende lineare Beziehung zwischen peripheren und zentralen Entzündungsmarkern spricht dafür, dass weitere pathophysiologische Faktoren berücksichtigt werden müssen. Hierzu zählen vorrangig metabolische Veränderungen.

Insulinresistenz, Adipositas und systemische Inflammation

Metabolische Faktoren ergänzen neuroimmunologische Modelle der Depression, da diese häufig gemeinsam mit dem metabolischen Syndrom und Typ-2-Diabetes auftreten und bidirektional verknüpft sind [17]. Das metabolische Syndrom umfasst unter anderem abdominelle Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie und Typ-2-Diabetes. Seine Prävalenz ist bei Menschen mit Depression deutlich erhöht [18]. Umgekehrt treten depressive Symptome bei metabolischen Erkrankungen, insbesondere Typ-2-Diabetes, gehäuft auf. Dadurch entsteht ein klinisch relevantes Wechselverhältnis, in dem psychische Symptome, metabolische Dysregulation und niedriggradige Inflammation einander verstärken können. Depressive Symptome wie Anhedonie, Fatigue, Schlafveränderungen und Antriebsminderung begünstigen wiederum körperliche Inaktivität und den Konsum hochkalorischer Nahrung und fördern dadurch Gewichtszunahme sowie viszerale Adipositas [19]. Auch Antidepressiva und Antipsychotika können über Appetitsteigerung, Gewichtszunahme oder Veränderungen des Glukosestoffwechsels zur metabolischen Dysregulation beitragen [20].

Eine zentrale Schnittstelle zwischen Metabolismus und Immunsystem ist das viszerale Fettgewebe. Es ist endokrin und immunologisch aktiv und gibt Adipokine wie Leptin und Adiponektin ab, die inflammatorische Prozesse und die Insulinsensitivität beeinflussen [21]. Veränderte Adipokinspiegel wurden auch bei depressiven Patientinnen und Patienten beschrieben [22]. So können Depression, viszerale Fettakkumulation und niedriggradige systemische Inflammation, etwa abgebildet durch erhöhte CRP-Werte, eine Insulinresistenz fördern – umgekehrt kann die Insulinresistenz Entzündungsprozesse verstärken.

Insulinresistenz, ZNS und Typ-2-Diabetes

Für das ZNS ist dieser immunmetabolische Kreislauf relevant, da Insulinsignale unter anderem Zellüberleben, Neuroinflammation, synaptische Plastizität und Neurotransmission beeinflussen [23]. Störungen dieser Signalwege kön-

nen dopaminerge mesolimbische Belohnungsnetzwerke verändern und die hedonische Verarbeitung beeinträchtigen [24, 25]. Dies entspricht Befunden, wonach Anhedonie und kognitive Symptome zu den behandlungsresistenten Dimensionen der Depression gehören.

Deutlich wird diese Relation bei Typ-2-Diabetes: Anhedonie als Kardinalsymptom der atypischen Depression wurde mit schlechter glykämischer Kontrolle und erhöhter Mortalität in Verbindung gebracht [26]. In einer Studie mit mehr als 5.000 Personen mit Typ-2-Diabetes war eine schlechtere glykämische Kontrolle spezifisch von Anhedonie begleitet, es bestand jedoch kein Zusammenhang mit allgemeinen Depressions- oder Angst-Scores [27]. Als vermittelnde Mechanismen werden unter anderem gestörte dopaminerge Signalübertragung und Inflammation diskutiert [28].

Darm-Hirn-Achse als Schnittstelle

Eine Interaktion zwischen Insulinresistenz, Darmmikrobiom und Stimmungsregulation wird in der Literatur verstärkt diskutiert. Es ist inzwischen bekannt, dass Störungen der mikrobiellen Homöostase das Risiko metabolischer Erkrankungen erhöhen [29]. Als mögliche Mediatoren gelten mikrobiell gebildete Metaboliten, wie eine zu niedrige Produktion der anti-inflammatorischen kurzkettigen Fettsäuren, Tryptophanmetaboliten und immunstimulierende Moleküle [30]. Außerdem wurde belegt, dass eine Dysbiose, also ein Ungleichgewicht des Mikrobioms, die Balance zwischen Immun-, Stoffwechsel- und Nervensystem stören und die Entwicklung von Insulinresistenz und metabolischem Syndrom fördern kann. Für depressive Erkrankungen ist dies relevant, weil Studien eine Dysbiose auch bei Depression zeigen und hier mikrobielle Faktoren, Adipositas und Diabetes im Gehirn ebenfalls wirksame Signalwege beeinflussen können, darunter den Neuroplastizitätsfaktor Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und den Neurotransmitter gamma-Aminobuttersäure (GABA) [31]. Eine Dysbiose könnte somit metabolische Dysregulation und Insulinresistenz verstärken und Darmgesundheit, Diabetesrisiko und psychische Symptomatik verbinden.

Antiinflammatorische Behandlungsansätze

Vor diesem Hintergrund wurden bei Depression immunmodulatorische und antiinflammatorische Behandlungsansätze gepüft. Bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurde nebenbefundlich herausgefunden, dass Anti-Zytokin-Behandlungen die Stimmung verbessern können, unabhängig davon, ob sich die körperliche Grunderkrankung bessert [32]. Auch bei Menschen mit Depression zeigten Studien mit Celecoxib, Infliximab, einem TNF-alpha-Inhibitor, oder nicht steroidal Antirheumatika positive Effekte, insbesondere in Subgruppenanalysen [33]. Insgesamt blieb der therapeutische Durchbruch hingegen aus. Ein Grund könnte sein, dass frühere Studien häufig alle Betroffenen unabhängig vom Entzündungsstatus einschlossen [34]. Da nur etwa 25 % der Patientinnen und Patienten mit Depression Hinweise auf eine chronische niedriggradige Entzündung erkennen ließen, könnten Effekte in dieser Subgruppe verdeckt worden sein. Neuere Studien berücksichtigen den Entzündungsstatus gezielter. In einer Übersichtsarbeit aus elf kontrollierten Studien, die einen etablierten Cut-off für erhöhte Inflammation verwendeten (C-reaktives Protein ≥ 2 mg/l), stellte sich heraus, dass antiinflammatorische Behandlungen sowohl Anhedonie (Hedges' $g = 0,40$; 95 %-KI = 0,08–0,71) als auch depressive Symptome (Hedges' $g = 0,35$; 95 %-KI = 0,05–0,64) reduzierten. Unterschiede in der Ansprech- oder Remissionsrate wurden allerdings nicht beobachtet [35, 36]. Dies spricht dafür, dass antiinflammatorische Behandlungen bei depressiven Personen mit erhöhter inflammatorischer Aktivität Symptome und Anhedonie reduzieren können. Dass der Entzündungsstatus nicht berücksichtigt wurde, könnte frühere gemischte Befunde erklären.

Andere aktuelle Studien unterstützen eine biomarkerbasierte Auswahl. So erhielten Patientinnen und Patienten mit Depression und erhöhter inflammatorischer Aktivität, definiert über CRP-Werte $> 0,3$ mg/dl, in einer randomisierten kontrollierten Studie über vier Wochen den IL-6-Antikörper Tocilizumab [37]. Dabei wurden depressive Symptome kli-

nisch relevant reduziert, vor allem in Symptombereichen, die mit inflammatorischen Prozessen in Verbindung gebracht werden.

Diese und weitere Studien zu antiinflammatorischen Behandlungsansätzen bei Depression verfügen häufig noch nicht über eine ausreichende statistische Power, um belastbare Aussagen zur klinischen Wirksamkeit zu ermöglichen. Erste Befunde, insbesondere in inflammatorisch stratifizierten Subgruppen, sind jedoch vielversprechend.

Fazit für die Praxis

Insgesamt spricht die bisherige Evidenz dafür, dass chronisch niedriggradige Entzündungsprozesse und metabolische Veränderungen bei einer Subgruppe depressiver Patientinnen und Patienten klinisch relevant sind. Ob sich daraus eine diagnostisch trennscharf definierte Untergruppe ableiten lässt, die perspektivisch auch für Klassifikationssysteme wie den DSM-6 relevant werden könnte, bleibt offen. Der immunmetabolische Ansatz kann indes dazu beitragen, die Heterogenität depressiver Erkrankungen präziser zu beschreiben und gezieltere Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15016-026-4296-9> in der Online-Version dieses Beitrags

Affiliationen

- ¹ Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsmedizin Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main
- ² Cooperative Brain Imaging Center (CoBIC), Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main
- ³ Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Frankfurt am Main

AUTORIN

Dr. Carmen Schiweck

Heinrich-Hoffmann-Straße 8
60528 Frankfurt

schiweck@med.uni-frankfurt.de



© Uwe Dettmar

Zellstoffwechsel

Welche Rolle spielen Mitochondrien und Mikroglia bei Depressionen?

Depressionen zählen weltweit zu den häufigsten psychischen Störungen. Neben genetischen Risikofaktoren und Umwelteinflüssen widmet sich die Erforschung der Krankheitsentwicklung zunehmend der Rolle des Immunsystems und von Entzündungsreaktionen. Dabei bilden die Mitochondrien das Bindeglied zwischen Entzündungsgeschehen und Stoffwechsel.

FRIEDERIKE MÜLLER¹, SUSANNE MICHELS², CARSTEN CULMSEE^{3,4}, JUDITH ALFERINK^{1,5}

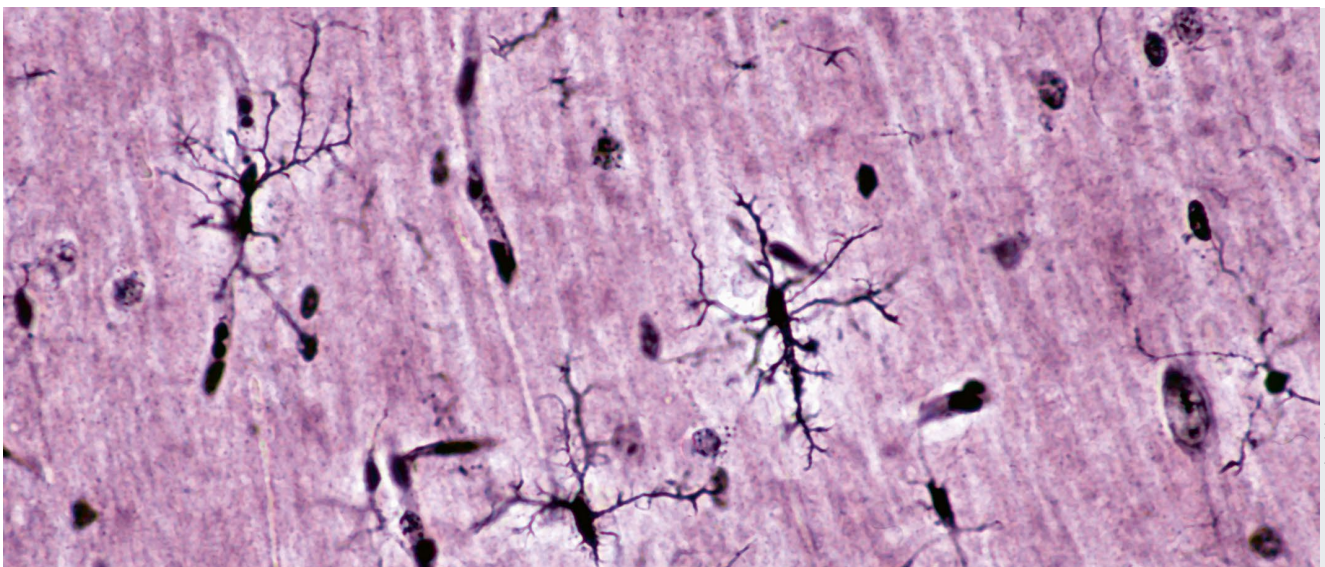
Depressionen sind schwere psychische Störungen, die für die Betroffenen mit erheblichen funktionellen Einschränkungen einhergehen [1, 2]. Als wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung einer Depression gelten genetische Risikovarianten und Umwelteinflüsse [3, 4, 5]. Darüber hinaus deutet vieles auf einen Zusammenhang zwischen Entzündungen und depressiven Erkrankungen hin. Beispielsweise finden sich bei einigen Betroffenen erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine im Blut oder Polymorphismen in immunassoziierten Genen. Zudem kann

eine Immuntherapie mit Typ-I-Interferonen depressive Symptome auslösen und bei Nagetieren führt die Verabreichung von Entzündungsmediatoren zu einem depressionsähnlichen „sickness behavior“ [6, 7, 8, 9, 10]. Vor diesem Hintergrund wurde bereits vor über 20 Jahren die „Entzündungshypothese der Depression“ formuliert [11, 12]. Da der Zusammenhang von Neuroinflammation mit der Depression bereits an anderer Stelle [12, 13, 14, 15, 16, 17] und auch in dieser Ausgabe des NeuroTransmitter behandelt wurde, richtet sich der Blick in diesem Beitrag auf das komplexe Zu-

sammenspiel von Stoffwechselprozessen und angeborenem Immunsystem in der Pathophysiologie der Depression, mit einem besonderen Fokus auf Mitochondrien und Mikroglia.

Mitochondrien und das Immunsystem

Vieles spricht dafür, dass eine gestörte Mitochondrienfunktion an der Entstehung affektiver Störungen beteiligt ist, auch wenn diese nicht als klassische mitochondriale Erkrankungen gelten [18, 19, 20, 21]. So entwickeln Patientinnen und Patienten mit genetisch bedingten



Mikroglia und ihre Wechselwirkung mit mitochondrialen Signalwegen sind mögliche Treiber neuroinflammatorischer Prozesse.

© JosLuis / Stock.adobe.com

Mitochondriopathien häufig Symptome einer Depression, bipolaren Störung, Psychose oder andere Persönlichkeitsveränderungen [22, 23, 24]. Zudem bestehen affektive Symptome bei Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen, die durch eine ausgeprägte mitochondriale Dysfunktion gekennzeichnet sind, wie Alzheimer-, Parkinson oder Huntingtonkrankheit, oft schon Jahre vor den kognitiven und motorischen Zeichen [25, 26, 27, 28].

Mitochondrien sind bioenergetische Zellorganellen. Sie werden häufig als Kraftwerke bezeichnet, da sie als wichtigste Energiequelle der Zelle über den Citratzyklus mittels oxidativer Phosphorylierung (OXPHOS) Adenosintriphosphat (ATP) regenerieren. Zusätzlich regulieren sie aber auch den Kalziumhaushalt, die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) und den programmierten Zelltod. Damit dienen sie auch der zellulären Stressanpassung im Gehirn, die bei psychischen Störungen besonders stark gefordert ist [18, 19, 29, 30]. Wie kann eine gestörte Mitochondrienfunktion nun zu chronischen, niedriggradigen Entzündungsprozessen beitragen, die bei einer Gruppe von Depressionserkrankten auftreten?

Zahlreiche Befunde sprechen dafür, dass die Integrität und Funktion von Mitochondrien eng mit den Funktionen des angeborenen Immunsystems verknüpft sind. Dieses bildet die erste Verteidigungslinie gegen eindringende Erreger und umfasst eine Vielzahl von Zelltypen, Molekülen und Signalkaskaden. Die Zellen des angeborenen Immunsystems, wie Monozyten im Blut und Makrophagen in peripheren Geweben sowie die Mikroglia des Gehirns, tragen Mustererkennungsrezeptoren (pattern recognition receptors, PRR), an die typische Erregerbausteine (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) binden [31, 32, 33]. In der Folge setzen sie Entzündungsfaktoren frei, um die Pathogene zu bekämpfen [34]. Aber auch ohne jeglichen Kontakt zu mikrobiellen Erregern kann das angeborene Immunsystem aktiviert werden, in Form einer „sterilen Entzündungsreaktion“ [35]. PRR erkennen auch körpereigene Strukturen, die bei Zellschäden oder Zellstress aus dem Intrazellulärraum freigesetzt werden

(damage-associated molecular patterns, DAMPs). Entzündungsreaktionen bei Depressionen treten unabhängig von Infektionen auf. Das legt nahe, dass DAMPs entscheidend an ihrer Pathophysiologie beteiligt sein könnten.

Da Mitochondrien nach der Endosymbiontenhypothese von einem bakteriellen Vorläufer abstammen, erscheint es evolutionsbiologisch plausibel, dass einige ihrer Bestandteile, wie N-Formylpeptide oder mitochondriale DNA (mtDNA), vom Immunsystem als Gefahrensignale erkannt werden. Aber auch das mitochondriale Energiesubstrat ATP selbst gilt als DAMP [36].

Stressreaktionen

Bei Freisetzung infolge von zellulärem Stress, wie er auch bei einer Depression auftreten kann, docken diese Zellbestandteile also an PRR an und vermitteln oder verstärken die Immunaktivierung und damit verbundene Entzündungsreaktionen [36, 37]. Zentraler Schalterpunkt ist hierbei das Inflammasom, ein molekularer Sensorkomplex, der nach Aktivierung der Caspase-1-abhängige Ausschüttung der entzündungsfördernden Zytokine IL-1 β und IL-18 auslöst [37, 38, 39]. Besonders das NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3)-Inflammasom wird durch Signale aus Mitochondrien, wie ROS und mtDNA, angetrieben [40, 41, 42]. Mitochondrien und ihre Bestandteile können somit auch als aktive Auslöser von Entzündungsprozessen fungieren.

In Tiermodellen zu chronischem Stress wurde depressionsähnliches Verhalten auch damit in Zusammenhang gebracht, dass Monozyten aus dem peripheren Immunsystem in das Gehirn einwandern und dort die lokale Entzündungsreaktion befeuern. Diese Monozyten tragen den Chemokinrezeptor CCR2 und folgen dem Gradienten des zugehörigen Lockstoffs, Chemokinligand CCL2. Dessen Ausschüttung im Hypothalamus wird bei Bindung von mtDNA durch das Adapterprotein TRIF hochreguliert. Da mtDNA an der Hochregulation beteiligt ist, bildet der CCR2/CCL2-Mechanismus nicht nur eine spannende Verbindung zwischen peripherem und zentralem Immunsystem, sondern auch zwischen mitochondrialem Stoffwechsel

und Verhalten [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53].

Mitochondriale Dysfunktion

Mitochondriale Störungen beeinträchtigen nicht nur den Energiestoffwechsel. Sie führen zu verminderter Kalziumpufferung, zum Verlust des Membranpotenzials und zu vermehrter ROS-Bildung. Bei schwerer Funktionsstörung kann die Mitochondrienmembran zerstört werden, wobei Proteine in das Zytosol freigesetzt werden, die anschließend den programmierten Zelltod einleiten.

Eine gestörte OXPHOS und verminderte ATP-Produktion beeinträchtigen die neuronale Plastizität und die Neubildung von Nervenzellen wesentlich, was als Kennzeichen der Depression gilt [21]. Passend dazu wurden im Hirngewebe depressiver Patientinnen und Patienten verringerte ATP-Spiegel festgestellt [54, 55].

In mehreren Nagetiermodellen wurde ebenfalls ein Zusammenhang von depressivem Verhalten und Veränderungen in isolierten Hirnmitochondrien gezeigt. Dazu gehörten ein verändertes Membranpotenzial und eine umgestaltete Feinstruktur der sogenannten Cristae in der inneren Mitochondrienmembran [56, 57, 58]. Unter Gabe des SSRI Fluoxetin waren sowohl die mitochondrialen Veränderungen als auch das depressive Verhalten der Nagetiere teilweise rückläufig [59].

Oxidativer Stress wird besonders häufig mit der Pathophysiologie der Depression assoziiert. Sowohl bei depressiven Menschen als auch in Tiermodellen fanden sich Hinweise auf eine geschwächte antioxidative Abwehr, zum Beispiel durch verringerte Spiegel von Antioxidantien und antioxidativen Enzymen [60].

Auch im Hirngewebe von Depressiven fanden sich vermehrte oxidative Schäden und eine veränderte Expression von Komplex I der mitochondrialen Atmungskette [61]. Eine Hemmung von Komplex I beeinträchtigt die Energiegewinnung der Zelle und führt zu einer raschen Zunahme von ROS und oxidiert mtDNA. Wie zuvor beschrieben, führt dies zu einer Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und damit zu Entzündungsreaktionen [62, 63, 64].

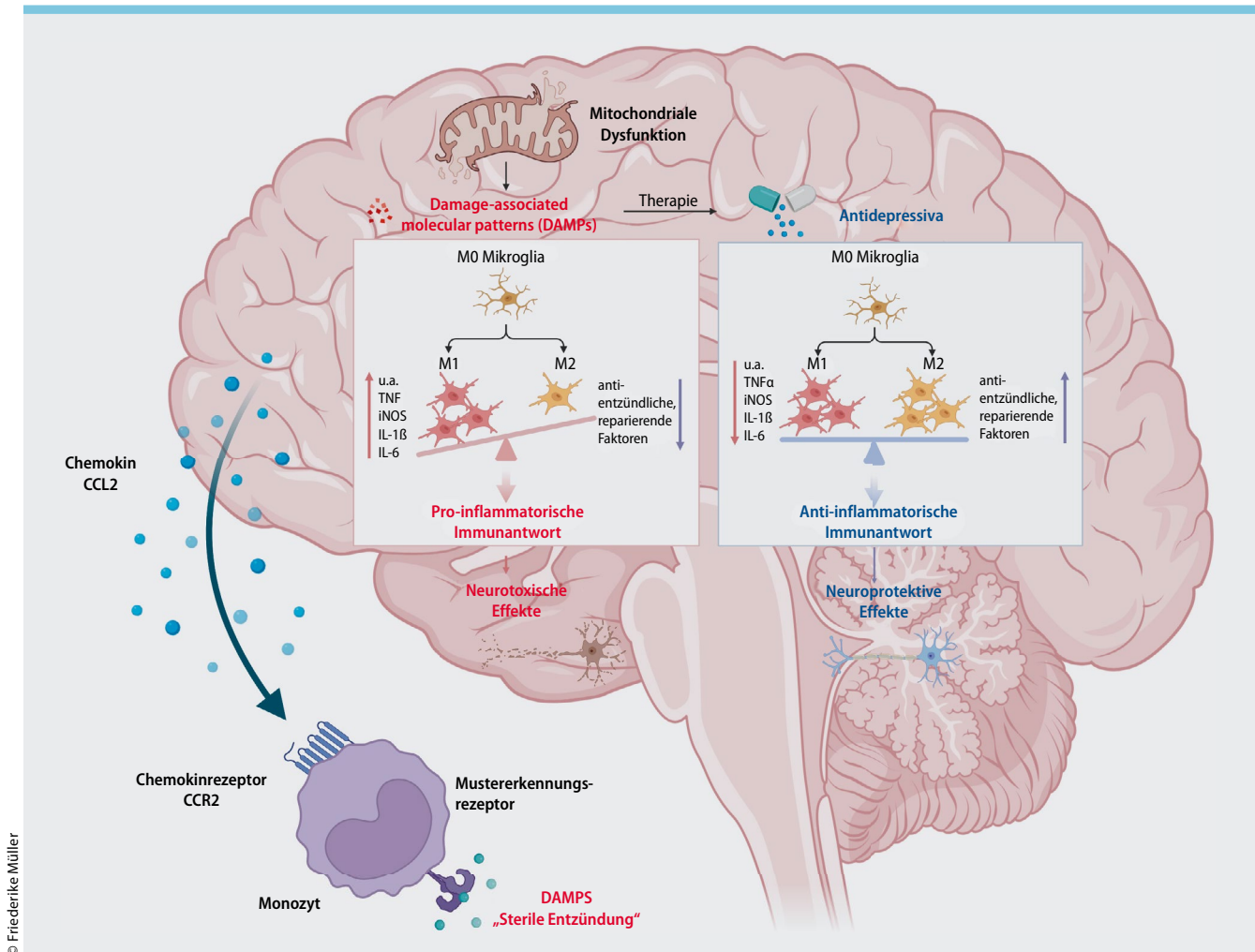


Abb. 1: Mitochondrien, sterile Entzündung und Mikrogliapolarisation bei Depression. Zellulärer Stress führt zu mitochondrialer Dysfunktion mit Freisetzung mitochondrialer Bestandteile (mtDNA, N-Formylpeptide, ATP) als Gefahrensignale (damage-associated molecular patterns, DAMPs). DAMPs binden an Mustererkennungsrezeptoren der Mikroglia und lösen eine „sterile Entzündung“ aus. Peripher zirkulierende Monozyten wandern über die CCR2-CCL2-Achse ein und verstärken die lokale Entzündungsreaktion. Mikroglia (M0) nehmen unter dem Einfluss von DAMPs bevorzugt den proinflammatorischen M1-Zustand ein (linkes Feld): Die Balance verschiebt sich zugunsten von TNF, iNOS, IL-1β und IL-6, anti-entzündliche und reparierende Faktoren nehmen ab, mit neurotoxischen Effekten auf neuronale Plastizität und Neurogenese. In Tiermodellen dämpfen Antidepressiva die M1-Aktivierung und stärken den regulatorisch-reparativen M2-Zustand (rechtes Feld) mit antiinflammatorischer, neuroprotektiver Wirkung. Eine unmittelbare Gleichsetzung von Depression mit einer M1-Polarisation erscheint allerdings nur eingeschränkt möglich, da Transkriptomanalysen darauf hindeuten, dass Mikroglia unter Krankheitsbedingungen auch kontextabhängige Zustände einnehmen. Erstellt mit BioRender.com.

Dynamische mitochondriale Qualitätskontrollsysteme, wie mitochondriale Biogenese, Mitophagie, und stetige Fusion und Fission erhalten die Funktion sowie Integrität der Mitochondrien. Studien deuten darauf hin, dass Störungen dieser Prozesse zur mitochondrialen Dysfunktion bei Depression beitragen können. Eine zentrale Rolle bei der mitochondrialen Biogenese spielt der Transkriptionskoaktivator PGC-1α, der die Neubildung von Mitochondrien regu-

liert. Sowohl bei Personen mit Major Depression als auch in Tiermodellen wurde eine verminderte PGC-1α-Expression beschrieben, die mit einer eingeschränkten mitochondrialen Biogenese und damit begrenzten Regenerationsfähigkeit und Widerstandskraft von Zellen einhergeht. Präklinische Studien legen zudem nahe, dass eine Aktivierung des PGC-1α-Signalwegs die mitochondriale Funktion verbessern und depressionsähnliches Verhalten abschwächen kann [65].

Risikogen CACNA1C

Auch genetische Risikofaktoren und Mitochondrien sind bei affektiven Störungen eng miteinander verknüpft. Neuere Befunde belegen einen Zusammenhang des Gens CACNA1C mit der Mitochondrienfunktion. Es kodiert die α1c-Untereinheit des spannungsabhängigen L-Typ Kalziumkanals (LTCC) Cav1.2. Mehrere genomweite Assoziationsstudien haben Varianten dieses Gens als Risikofaktor für affektive Störungen iden-

tifiziert [66]. In kultivierten Nervenzellen der Maus verminderte eine geringere CACNA1C-Expression oder pharmakologische Hemmung von LTCC die ROS-Bildung, die Mitochondrienschädigung sowie die ATP-Verarmung und schützte Nervenzellen vor dem Zelltod nach oxidativem Stress [67, 68]. Die Aktivierung von CACNA1C dagegen wirkte sich in einem Tiermodell ungünstig auf die neuronale Plastizität und die kognitiven Funktionen aus [66, 69]. Somit scheint auch eine Fehlregulation des Kaliumhaushalts durch Mitochondrien für die Pathophysiologie der Depression von Bedeutung zu sein.

Mikroglia und Immunstoffwechsel

Um die Rolle von Mitochondrien und Stoffwechselstörungen in der Immunantwort bei Depression zu verstehen, lohnt auch der Blick auf die Mikroglia. Forschende haben entdeckt, dass die Aktivierung der Mikroglia an der Pathogenese der Depression und depressionsartigem Verhalten beteiligt ist [45, 70, 71, 72, 73]. Als ortsständige Immunzellen im Gehirn übernehmen sie dort die angeborene Immunabwehr. Sie erkennen PAMPs sowie DAMPs und schütten nach Aktivierung Entzündungsmediatoren aus [74, 75, 76, 77]. So können Mikroglia einen entzündungsfördernden Zustand (M1) zur Abwehr von Pathogenen einnehmen, oder einen neuroprotektiven Zustand (M2), der zu Regulation von schädigenden Immunantworten und Gewebereparatur beiträgt [78]. Die Einteilung in M1 und M2 bildet nur stark vereinfacht die Endpunkte eines Kontinuums von Aktivierungszuständen ab. Daher werden in der Literatur derzeit alternative Bezeichnungen diskutiert [75, 79]. Dennoch werden die etablierten Abkürzungen im Folgenden im Sinne der Übersichtlichkeit verwendet (**Abb. 1**).

Am Menschen lässt sich die Mikrogliaaktivierung mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) über das Translokatorprotein 18 kDa (TSPO) darstellen, ein überwiegend an der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiertes Protein [80]. Erhöhte TSPO-Signale im präfrontalen Kortex, in der Insula und im anterioren cingulären Kortex korrelieren mit Schweregrad und Dauer der De-

pression [81]. Post-mortem- und PET-Studien fanden zudem eine Aktivierung im Gehirn bei Personen, die Suizid begingen [70, 82, 83, 84]. Die Befundlage ist allerdings nicht einheitlich. In einigen Studien wurden keine, eine nur geringere Aktivierung oder eine Aktivierung abhängig von der Lokalisation im Gehirn und dem Stadium der Depression gefunden [85].

Wie sich die Mikrogliaaktivierung auf depressionsassoziiertes Verhalten auswirkt, wurde vor allem an Nagetiermodellen untersucht. So führt sozialer Stress, als etabliertes Depressionsmodell, bei Nagern zur Mikrogliaaktivierung und Entzündungsreaktion im Gehirn [42]. Umgekehrt ließen sich die stressbedingten Verhaltensänderungen mildern, wenn die Mikrogliaaktivierung pharmakologisch gehemmt oder das NLRP3-Inflammasom durch genetische Manipulation ausgeschaltet wurde [86]. Auch antidepressiv wirksame Substanzen dämpfen die M1-Aktivierung und stärken den M2-Zustand von Mikroglia im Gehirn, beispielsweise bei Mäusen unter chronischem mildem Stress [87]. Diese Effekte wurden in Tiermodellen für trizyklische Antidepressiva, SSRI und Lithium beschrieben, nach Gabe von Typ I Interferon oder Entzündungsmediatoren als Depressionsmodell [88, 89].

Mikroglia vom M1- in den M2-Zustand umzupolen könnte also ein interessanter Behandlungsansatz für affektive Störungen sein, beispielsweise über die Unterdrückung M1-typischer Gene [90]. Dieser Effekt wurde bereits mit Medikamenten erprobt, die für die Behandlung anderer Krankheitsbilder zugelassen sind, wie Pioglitazon für Typ-2-Diabetes [91] oder Glatirameracetat für Multiple Sklerose [92]. Aber auch gängige Antidepressiva greifen hier ein: In Zellkulturen hemmten die SSRI Fluoxetin und Escitalopram die M1-Aktivierung der Mikroglia und förderten den M2-Zustand [93].

Immunometabolismus

Das Forschungsfeld des „Immunometabolismus“ untersucht, wie Stoffwechselprozesse und Immunfunktion zusammenhängen [94]. Der Metabolismus von Zellen des Immunsystems kann ihre Aktivierung und Funktionen beeinflussen.

Aktiviert Immunzellen wie M1-Mikroglia im Gehirn gewinnen ATP bevorzugt über die Glykolyse statt über OXPHOS. Diese Verschiebung ist ein Mechanismus der entzündlichen Aktivierung [95, 96] und wird auch durch entzündungsfördernde Zytokine bedingt. Auch eine vermehrte NO-Bildung trägt zu dieser Verschiebung bei [97, 98, 99, 100]. Sie erlaubt den M1-Zellen, Stoffwechselzwischenprodukte für Entzündungsprozesse, Zellwachstum und Zellvermehrung bereitzustellen und steigert zugleich die ROS-Bildung in Mitochondrien [101]. Klinisch relevant ist, dass der M1-Zustand mit höherem Krankheitschweregrad bei Depression in Verbindung gebracht wird, der Übergang zum M2-Zustand mit der Wirkung von Antidepressiva.

Antidepressive Therapien

Wenn eine Störung der immunmetabolischen Achse zur Pathophysiologie der Depression beiträgt, liegt die Frage nahe, ob Antidepressiva an denselben Prozessen ansetzen. Tatsächlich verbessern verschiedene SSRI und Trizyklika sowie der SNRI Venlafaxin im Tiermodell die mitochondriale Bioenergetik in Hirnregionen, die mit Stimmung assoziiert werden, wie beispielsweise im präfrontalen Kortex (PFC) oder im Hippocampus. Dies geschieht dabei graduell, passend zu der verzögerten stimmungsauffhellenden Wirkung der Antidepressiva [102, 103, 104, 105]. Für rasch wirksame Substanzen wie Ketamin wird ebenfalls ein Einfluss auf mitochondriennahe Prozesse diskutiert [106, 107]. Belegt ist vor allem eine antiinflammatorische Wirkung: Ketamin senkte im Tiermodell die Zytokine IL-1 β und IL-6 im PFC und im Hippocampus [108]. Außerdem beeinflusste es den zerebralen Glukosestoffwechsel, etwa über eine gesteigerte Glukoseaufnahme im PFC [107]. Der rasche antidepressive Kerneffekt wird jedoch weiterhin überwiegend synaptischen und glutamatergen Mechanismen zugeschrieben. Eine eigenständige mitochondriale Wirkung ist für Ketamin bislang nicht belegt [109].

Es wäre naheliegend, die medikamentöse Behandlung durch „Nutrazeutika“, Nahrungsbestandteile oder Nahrungsergänzungsmittel (Vitamine, Mineral-

stoffe, Fettsäuren oder Antioxidantien) mit angenommener Wirkung auf die Mitochondrienfunktion zu unterstützen. Ein systematisches Review hat dazu 122 Studien an Menschen mit psychischen Störungen zusammengefasst – unter anderem zu Vitamin D3, N-Acetylcystein, Coenzym Q10, α -Liponsäure und Magnesium. 22 Studien betrafen die Depression oder depressive Symptome [110]. Die Bilanz fällt ernüchternd aus: Viele Arbeiten waren keine randomisierten kontrollierten Studien, sondern Open-Label-Studien oder Fallberichte. Die Befunde waren zudem ausgesprochen heterogen. Inwieweit Nutrazeutika wirklich als ergänzender Behandlungsansatz geeignet sind, sollte daher in robusten randomisierten Studien mit validierten Biomarkern untersucht werden.

Potenzielle Biomarker

Für die Praxis wäre entscheidend, ob sich der Zustand der Hirnmitochondrien im Blut ablesen lässt. Anders als die Mikroglia, die kaum zugänglich ist, sind periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs) und Thrombozyten eine gut erreichbare Quelle von Mitochondrien. In Studien an Primaten wurde herausgefunden, dass das bioenergetische Profil von PBMCs und Thrombozyten positiv mit der Mitochondrienfunktion und dem Stoffwechsel des frontalen Kortex zusammenhängt [111]. In einigen Studien wurden Mitochondrien auch in Blutzellen bei Depression untersucht [112, 113, 114]. So waren die basale und die maximale mitochondriale Atmung bei depressiven Personen sowohl in Thrombozyten als auch in PBMCs niedriger als bei gesunden Kontrollen [112, 113].

Als weiterer möglicher Biomarker rückt die zirkulierende zellfreie mitochondriale DNA (ccf-mtDNA) in den Fokus. Sie gelangt bei mitochondrialem Stress ins Blut und kann dort selbst Entzündungsprozesse anstoßen [115, 116, 117, 118]. Ihre Eignung als diagnostischer Marker ist jedoch unsicher. Die Befunde reichen von erhöhten bis zu erniedrigten Spiegeln und ein Zusammenhang mit der Depression zeigt sich vor allem bei älteren sowie unbehandelten Patientinnen und Patienten [115].

Der Bioenergetic Health Index (BHI) fasst mehrere Kenngrößen des Atmungs-

profils und der gesamten Mitochondrienfunktion einer Person zusammen [119, 120]. Da der BHI auch die mitochondriale Atmungsreserve berücksichtigt, könnte er sogar prädiktiven Wert für die Entstehung affektiver Störungen haben, denn möglicherweise erfasst er Veränderungen der Mitochondrienleistung schon, bevor es zu einem zellulären Energieversagen kommt. Allerdings sind bisherige Studien durch die Heterogenität der Kohorten und Methoden nur begrenzt vergleichbar.

Fazit für die Praxis

Die immunometabolische Achse zwischen mitochondrialem Energiestoffwechsel und angeborener Immunität gewinnt zunehmend an Bedeutung für das Verständnis der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen. Für die Praxis folgt daraus noch keine neue Diagnostik oder Therapie, denn belastbare Daten stammen bislang überwiegend aus Zellkultur- und Tiermodellen. Die Ergebnisse aus Humanstudien sind heterogen, überwiegend querschnittlich, sodass sich bislang keine robusten individuellen Biomarker ableiten ließen [121, 122].

Zudem bleibt die grundlegende Frage offen, ob die mitochondriale Störung der Depression vorausgeht oder ihre Folge ist. Hier setzt der DFG-geförderte Forschungsverbund SFB/TRR 393 „Trajektorien affektiver Erkrankungen“ an. Ein Schwerpunkt ist die molekulare und immunologische Charakterisierung von Symptomveränderungen und Verlaufsformen bei Depression und bipolarer Störung längsschnittlich, um immunometabolische Signaturen als Ansatzpunkte für Prävention, Diagnostik und Therapie zu identifizieren [123, 124]. Depression zumindest bei einem Teil der Betroffenen als Erkrankung des Zellstoffwechsels zu begreifen, könnte künftig Diagnostik und Therapie prägen.

Förderung

S. Michels erhält Fördermittel von der Europäischen Union (MSCA Postdoctoral Fellowship). Die Arbeiten von C. Culmsee werden gefördert durch das EraNet Neuron Projekt MINERVA (DLR FKZ 01EW2209A) und teilweise durch den DFG-geförderten SFB/TRR 393-1 (Fördernummer 521379614). Die Arbeiten von J. Alferink werden gefördert durch das EraNet Neuron Projekt MINERVA (DLR FKZ 01EW2209B) und teilweise durch den DFG-geförderten SFB/TRR 393-1 (Fördernummer 521379614).

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15016-026-4295-x> in der Online-Version dieses Beitrags

Autorenaffiliationen

- ¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinik Münster
- ² A.I. Virtanen Institut für Molekularwissenschaften, Kuopio, Finnland
- ³ Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmazie, Philipps-Universität Marburg
- ⁴ Center for Mind, Brain and Behavior – CMBB, Marburg
- ⁵ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Alexianer Münster GmbH

AUTORINNEN UND AUTOR

Friederike Müller

Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

friederike.mueller@studmail.w-hs.de



Dr. Susanne Michels

A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences
Neulaniementie 2
70211 Kuopio, Finnland

susanne.michels@uef.fi

Prof. Dr. Carsten Culmsee

Philipps-Universität Marburg
Karl-von-Frisch-Straße 2 K|03
35043 Marburg

culmsee@staff.uni-marburg.de



Prof. Dr. med. Judith Alferink

Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

judith.alferink@uk-muenster.de



Immunopsychiatrie

Immunmechanismen bei Zwangsstörungen

Hinter therapieresistenten Zwangsstörungen könnte in Einzelfällen mehr stecken als eine primäre psychische Erkrankung: Fallberichte und erste retrospektive Arbeiten deuten an, dass bei einer kleinen Subgruppe der Betroffenen immunologische beziehungsweise autoimmune Mechanismen eine Rolle spielen könnten. Weitere Forschung in diesem Bereich könnte präzisionsmedizinisches Potential haben.

DOMINIQUE ENDRES¹, KATHARINA VON ZEDTWITZ¹, JUDITH WEISER¹, RAPHAEL J. DRESSLE¹, KATHRIN NICKEL¹, KIMON RUNGE¹, CORA SCHEFFT², KATHARINA DOMSCHKE^{1,3}, ULRICH VODERHOLZER^{1,4,5}

Die Zwangsstörung ist eine häufige psychische Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz zwischen 1,3 % und 4,1 % [1, 2, 3]. Die Lebensqualität der Betroffenen ist dabei häufig erheblich eingeschränkt und auch Familiensysteme sowie Partnerschaften können enorm belastet sein [4]. Bei den gängigen Behandlungsmöglichkeiten wurden Therapieresistenzraten von bis zu 50 % beobachtet [5]. Neurobiologisch scheint auf hirnstruktureller Ebene eine Dysfunktion von „Kortex-Basalganglien-Netzwerken“ vorzuliegen [6, 7]. In einer kürzlich publizierten Läsions-Netzwerk-Analyse wurde zudem eine

Assoziation mit temporalen Hirnpathologien beschrieben [8]. Auf Neurotransmitterebene wird eine Dysregulation des serotonergen, dopaminergen und glutamatergen Systems angenommen [6, 7].

In der zehnten Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme (ICD-10) ist die Zwangsstörung unter den neurotischen, stressbedingten und somatoformen Störungen kodiert [6, 7]. In der ICD-11 wurde eine eigene Kategorie für Zwangsstörungen und verwandte Erkrankungen eingeführt. Unter letzteren wurde die Entität einer sekundären, organisch bedingten

Zwangsstörung hinzugefügt [6, 7]. Dabei könnten auch autoimmune Zwangsstörungen eine Rolle spielen [9]. Die Entdeckung autoimmuner Enzephalitiden mit psychiatrischer Symptomatik, der davon abgeleiteten autoimmunen Psychosen sowie die Forschung zur immunmetabolischen Depression haben dazu beigetragen, dass Immunmechanismen in der Psychiatrie in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus gerückt sind [10, 11, 12].

PANDAS und PANS

Ein Zusammenhang zwischen Immunmechanismen und Zwangsgedanken sowie -handlungen wird bereits seit Längerem diskutiert. In der Pädiatrie wurden das pädiatrische autoimmune neuropsychiatrische Syndrom im Zusammenhang mit einer Streptokokkeninfektion (PANDAS) und das pädiatrische akut auftretende neuropsychiatrische Syndrom (PANS) als Beispiele für sekundäre autoimmune Zwangsstörungen beschrieben [13, 14, 15]. Bei PANDAS wird eine durch Streptokokkeninfektionen ausgelöste Autoimmunreaktion vermutet, die mit einer Zwangs- und/oder Tic-Störungs-Symptomatik einherzugehen scheint. Eine Studiengruppe berichtete bereits im Jahr 1998 über die ersten 50 vermuteten PANDAS-Fälle [13]. Die Betroffenen zeigten einen akuten, vorpubertären Symptombeginn, einen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Streptokokken der Gruppe A



Schwere Zwangsstörungen können sich beispielsweise durch Kontaminationsbefürchtungen mit Wasch- und Kontrollzwängen äußern.

© Srdjan / stock.adobe.com (Symbolbild mit Fotomodel)

und dem Auftreten oder der Exazerbation der Symptome sowie begleitende neurologische Symptome wie choreatiforme Bewegungen [13, 14]. Das PANS-Konzept wurde als ein noch weiter gefasstes Konstrukt beschrieben, das auch unabhängig von Streptokokkeninfektionen diagnostiziert werden kann [15].

Immunmarker bei Zwangsstörung

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Autoantikörperbefunden bei Zwangsstörungen fasste neun bis zum Jahr 2021 publizierte Fallberichte und elf Querschnittsstudien zusammen. Das größte Studienkollektiv hatte 96 Fälle analysiert. In sechs Studien ergab sich eine Assoziation zwischen Autoantikörpern und der Zwangsstörung [16]. In einem systematischen Review zu Liquorbefunden bei Zwangsstörungen fanden sich erhöhte Glutamatkonzentrationen im Liquor im Vergleich zu Kontrollpersonen, passend zu der vermuteten glutamatergen Dysbalance. In mehreren Studien wurde außerdem über neue Hirnantikörper im Liquor referiert, während nur eine Studie die Basisbefunde aus der klinischen Routine darstellte [17]. Bei der Analyse von 54 vorselektierten Zwangsstörungsfällen wurden bei 7 % eine Pleozytose oder oligoklonale Banden (OKB) im Liquor festgestellt, was als Hinweis auf eine entzündliche Liquorkonstellation gewertet werden kann [18].

Eine weitere systematische Literaturrecherche zu Fallberichten von sekundären Zwangsstörungen betrachtete 228 Fälle. Hier konnten Hirnläsionen bei 25,4 %, genetische Syndrome bei 24,1 % und traumatische Hirnverletzungen bei 12,3 % der Fälle als häufigste Ursache einer sekundären Störung gefunden werden. An vierter Stelle folgten autoimmunentzündliche Prozesse mit 11,8 %, allerdings wurden PANDAS/PANS als bereits bekannte Syndrome dabei nicht untersucht. Weitere Auslöser waren Tumoren bei 8,3 %, neurodegenerative Erkrankungen bei 7,5 %, Epilepsien bei 4,8 %, erregerbedingte Prozesse bei 3,9 %, Stoffwechselstörungen bei 1,3 % und sonstige Ursachen bei 0,4 % der Fälle. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass das Spektrum möglicher sekundärer Zwangsstörungen breit ist und über autoimmune Mechanismen weit hinaus

geht. Unter den veröffentlichten Fällen mit autoimmun-entzündlichen Veränderungen (n = 27) wurden zumeist folgende Erkrankungen identifiziert: Multiple Sklerose und andere chronisch-entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) bei 33 %, autoimmune Enzephalitis und ähnliche Störungsbilder ebenfalls bei 33 %, systemischer Lupus erythematoses bei 15 % und Sjögren-Syndrom bei 7 % [19]. Die Aufschlüsselung der vermuteten autoimmun-fälle legt nahe, dass neben autoimmunem ZNS-Erkrankungen auch systemische Autoimmunerkrankungen mit ZNS-Beteiligung mit Symptomen einer Zwangsstörung einhergehen können. Die verfügbare Evidenz ist jedoch weiterhin sehr begrenzt.

Freiburger Diagnostikprotokoll

Ausgehend von diesen pathophysiologischen Überlegungen und publizierten Arbeiten, wurde das Freiburg Diagnostic Protocol for patients with Obsessive-Compulsive Disorders (FDP-OCD) für sekundäre Zwangsstörungen entwickelt, wobei der diagnostische Work-up nicht nur auf autoimmune Ursachen fokussiert. Die Abklärung beinhaltet eine ausführliche Laboranalyse inklusive immunologischem beziehungsweise Autoantikörper-Screening, eine Elektroenzephalografie (EEG) und eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Neurokraniums. Bei spezifischen Hinweisen auf eine sekundäre Ursache kann eine Liquoranalyse inklusive der Testung auf ZNS-Autoantikörper ergänzt werden. In selektierten Fällen wurden zusätzlich eine ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET) oder eine genetische Testung durchgeführt [20].

Eine Analyse der ersten 61 Fälle, die nach dem FDP-OCD-Ansatz untersucht wurden, ergab bei 16 % eine mögliche oder wahrscheinliche sekundäre Störung. Vorrangiger Grund war bei 10 % der Fälle ein autoimmuner Prozess [20]. Limitierender Faktor ist hier allerdings die vorselektierte, kleine Gruppe von Teilnehmenden mit ausschließlich schwer erkrankten stationären Patientinnen und Patienten. Die Untersuchung größerer Kollektive ist notwendig, denn die bisherigen Ergebnisse sind nicht als repräsentativ einzustufen.

Exemplarische Fallberichte zu autoimmunen Zwangsstörungen

In den letzten Jahren wurden erste Fälle von möglicherweise autoimmun bedingten Zwangsstörungen beschrieben [21, 22, 23, 24]. Im Folgenden werden drei exemplarische Fälle kurz dargestellt:

Fall 1: Eine Patientin Mitte 30 mit chronifizierter GAD65-Autoantikörper-assoziiierter limbischer Enzephalitis zeigte eine schwere Zwangssymptomatik und kurze temporale epileptische Anfälle. Sie hatte stark erhöhte GAD65-Immunglobulin(Ig)G-Autoantikörperspiegel im Serum (> 2.000 IU/ml; Referenz: < 10 IU/ml), entzündliche Liquorsignale mit liquorspezifischen OKB und eine intrathekale GAD65-Autoantikörpersynthese bei gliotischen/sklerotischen Veränderungen im rechten Hippocampus nach mehrjährigem Krankheitsverlauf. Eine Immuntherapie in der Vorgeschichte blieb ohne wesentlichen Effekt [24].

Fall 2: Bei einer Patientin Mitte 20 mit schwerer Zwangsstörung, die sich durch Kontaminationsbefürchtungen, Wasch- und Kontrollzwänge äußerte, konnte im MRT eine (post)entzündliche Läsion periventrikulär im Tapetum festgestellt werden. Deshalb erfolgte eine Liquoranalyse, bei der ein entzündliches Liquorsyndrom mit einer Pleozytose (10 Zellen pro µl; Referenz: < 5/µl), eine intrathekale IgG/IgA-Synthese und liquorspezifische OKB entdeckt wurden. Die gut charakterisierten neuronalen Autoantikörper, wie GAD65, LGI1 oder NMDA-R, waren sämtlich negativ. Bei einem Screening mittels gewebebasierendem Assay auf Maushirnschnitten wurden im Liquor Autoantikörper gegen Gefäße und zusätzlich gegen Zilien von glutamatergen Körnerzellen gefunden, bei gleichzeitig negativem Serumbefund. Nach multidisziplinärer Fallbesprechung erfolgte eine Immuntherapie, die zu einer Vollremission führte [21].

Fall 3: Ein Patient Anfang 20 mit einer länger bestehenden Zwangsstörung entwickelte eine akut psychotische Symptomatik. Trotz stationärer Behandlung mit Psychotherapie, Antidepressiva und atypischen Antipsychotika stellte sich Therapieresistenz ein. In der weiteren Abklä-

rung fanden sich im MRT (post)entzündliche Läsionen (**Abb. 1**). Die Liquoranalysen ergaben eine entzündliche Konstellation mit einer Pleozytose (14 Zellen pro μl ; Referenz: $< 5/\mu\text{l}$) und liquorspezifischen OKB. Ein Rheumascreening detektierte außerdem erhöhte anti-nukleäre Antikörper(ANA)-Titer (Serum-Titer: 800 IE; im Liquor ebenfalls nachweisbar mit einem Titer < 100 IE) mit Anti-Nukleosom-Spezifität und einer Komplementaktivierung (C4 vermindert, C3d leicht erhöht). Die Befunde sind kompatibel mit einem neuropsychiatrischen Lupus erythematoses; andere Organbeteiligungen traten nicht auf. Eine multidisziplinär festgelegte, kombinierte Immuntherapie führte zu einer langsamen, aber überzeugenden Besserung [25].

In einer kürzlich publizierten Serie dreier Fälle mit chronifizierten, therapieresistenten Zwangsstörungen aus Schweden, bei denen neue „Thalamusautoantikörper“ im Liquor identifiziert wurden, konnte mit dem Immuntherapeutikum Rituximab über einen Zeitraum von mehr als zweieinhalb Jahren eine deutliche klinische Besserung erreicht werden [26].

Konsequenzen für die Praxis

Aus der klinischen Praxis mit autoimmunen Enzephalitiden und den bisherigen Erfahrungen mit autoimmunen psychiatrischen Syndromen [10, 11] wurden

insgesamt mehrere „Red Flag“-Symptome für eine mögliche autoimmune Zwangsstörung im Erwachsenenalter zusammengetragen [9]. Dazu gehören:

- (sub-)akuter Beginn der Zwangssymptomatik,
- Therapieresistenz trotz leitlinienkonformer Behandlung,
- atypisches Erkrankungsalter,
- atypisches klinisches Erscheinungsbild, beispielsweise in Kombination mit schweren, unverhältnismäßigen kognitiven Defiziten,
- begleitende neurologische Symptome wie Bewegungsstörungen (Katatonie, choreiforme Bewegungen, Dyskinesien usw.), fokale-neurologische Zeichen, neu aufgetretene epileptische Anfälle oder neu aufgetretene schwere Kopfschmerzen,
- assoziierte autonome Funktionsstörung, zum Beispiel mit Puls- oder Blutdruckschwankungen,
- schlechtes Ansprechen auf Antipsychotika, insbesondere der Verdacht auf ein malignes neuroleptisches Syndrom,
- zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Zwangssymptomatik und einer vorausgegangenen Infektion und
- komorbide Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses und/oder komorbide Tumorerkrankungen [9].

Liegen eine oder mehrere Red Flags vor, kann an eine autoimmune Zwangsstörung gedacht werden. Die Zeichen sind jedoch nicht spezifisch und können unabhängig von einem Autoimmunprozess auftreten. Sie sind als vorläufige Hinweise zu bewerten und müssen bei neuen Studienergebnissen angepasst werden.

Die optimale Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit klaren Hinweisen auf eine autoimmune Zwangsstörung sollte multidisziplinär zwischen Psychiatrie, Neurologie und Rheumatologie diskutiert und festgelegt werden, etwa in „Immunboards“. Hierfür bieten sich Vorstellungen in universitären Zentren mit entsprechendem Schwerpunkt an.

Bei autoimmunen Zwangsstörungen finden sich üblicherweise ZNS-Autoantikörper in Kombination mit zusätzlichen Auffälligkeiten in der Bildgebung, in der Liquor- oder EEG-Diagnostik. Nach eigener Erfahrung war auch bei den autoimmunbedingten Fällen eine ergänzende psychotherapeutische Behandlung überaus sinnvoll, um verfestigte zwangsspezifische Verhaltens- oder Denkmuster zu korrigieren.

Limitationen

Die Datenlage zu Immunmechanismen bei Zwangsstörungen ist noch sehr begrenzt. Bei den publizierten Fällen liegen lediglich Case Reports oder maximal

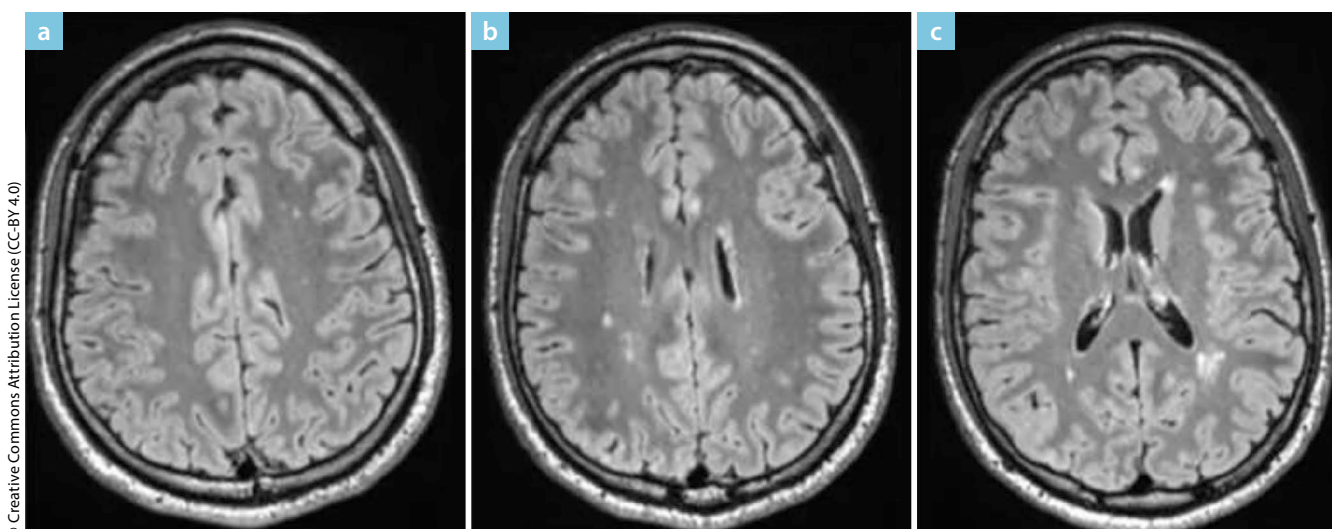


Abb. 1a–c: Postentzündliche MRT-Veränderungen bei einem Patienten Anfang 20 (siehe Fall 3) mit atypischer Zwangsstörung und neuropsychiatrischem Lupus erythematoses (aus [25])

GENERATE und GENERATE-Psych

In Deutschland bietet das GERman NETwork for REsearch on AuToimmune Encephalitis (GENERATE), das im Jahr 2017 als gemeinnütziger Verein gegründet wurde, optimale Voraussetzungen für eine wissenschaftliche Aufarbeitung autoimmuner Enzephalitiden. In einer Subdatenbank, dem GENERATE-Psych Register, werden psychiatrische Fälle einer autoimmunen Enzephalitis – oder solche mit transdiagnostischen autoimmunen psychiatrischen Syndromen wie autoimmunen Zwangsstörungen – gesammelt. Das Register beinhaltet auch Grenzfälle, bei denen etwa bei der Routinediagnostik neu nachgewiesene ZNS-Autoantikörper im Liquor mit noch unklarer Relevanz oder entzündliche Liquorveränderungen festgestellt werden. Das Netzwerk bietet die Möglichkeit, entsprechende Fälle zusammenzutragen und tiefgehend aufzuarbeiten – basierend auf in der Neurologie etablierten Pipelines. Aufgrund der Seltenheit von autoimmunen psychiatrischen Syndromen sollten diese Fälle möglichst großflächig erfasst werden. Interessierte Zentren sowie Kolleginnen und Kollegen sind herzlich zur Teilnahme eingeladen. Kontakt: psy.generate-database@uniklinik-freiburg.de

sehr kleine Fallserien vor. Größere Fallserien und prospektive Studien sind notwendig. In der klinischen Praxis handelt es sich bisher entsprechend um sehr seltene Einzelfälle. Bezüglich neuer Autoantikörperbefunde [21] in gewebebasierenden Assays (Fallbeispiel 2) sind die exakten Zielantigene und die mögliche Funktionalität bisher noch unklar und bedürfen weiterer Aufarbeitung. Solche Autoantikörperbindungen könnten theoretisch auch Epiphänomene oder sogar irrelevant sein. Placeboeffekte bei den berichteten Behandlungserfahrungen sind möglich und es muss angemerkt werden, dass es sich bei den Immuntherapien in der Psychiatrie um Off-Label-Behandlungen handelt. Randomisierte kontrollierte Studien sind daher zukünftig erforderlich.

Fazit für die Praxis

Immunmechanismen bei Zwangsstörungen wurden in den letzten Jahren vermehrt untersucht. Die Forschung steht in diesem Bereich jedoch noch in der Anfangsphase. Die bisherigen Erfahrungen mit vermuteten autoimmunen Zwangsstörungen gaben Hinweise darauf, dass hieraus für eine kleine Subgruppe neue Behandlungsansätze resultieren könnten. Künftige Studien könnten auch dazu beitragen, dass das PANDAS pathophysiologisch besser verstanden werden kann. Momentan können aufgrund der begrenzten Datenlage noch keine klaren klinischen Empfehlungen abgeleitet werden. Dennoch sollte bei atypischen Verläufen oder Therapieresistenz bereits heute an die Möglichkeit einer autoimmunen Zwangsstörung gedacht werden. Weitere

Forschung im Bereich der Immunopsychiatrie könnte die Grundlage für präzisionsmedizinische Therapieansätze auf Basis immunologischer Befunde schaffen.

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15016-026-4298-7> in der Online-Version dieses Beitrags

Autorenaffiliationen

- ¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- ² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte
- ³ Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG), Standort Berlin/Potsdam
- ⁴ Schön Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee
- ⁵ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München

AUTOR

Prof. Dr. med. Dominique Endres

Geschäftsführender Oberarzt
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Hauptstraße 5, 79104 Freiburg

dominique.endres@uniklinik-freiburg.de



Neuropsychiatrie

Psychiatrische Symptome bei MS: mehr als nur Begleiterkrankung

Depressionen und Angststörungen zählen zu den häufigsten Komorbiditäten der Multiplen Sklerose. Es mehren sich jedoch Hinweise darauf, dass psychiatrische Symptome nicht ausschließlich eine Reaktion auf die chronische Erkrankung sind, sondern dass sie die entzündliche Krankheitsaktivität widerspiegeln.

FRANZ FELIX KONEN¹, ERDA BUCAK¹, HANNAH BENEDICTINE MAIER^{2,3}, ALEXANDRA NEYAZI^{3,4}, THOMAS SKRIPULETZ¹

Die Multiple Sklerose (MS) gilt klassischerweise als chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch klinische Schübe, fokale-neurologische Defizite und eine zunehmende Behinderungsprogression charakterisiert ist [1].

Diese Definition befindet sich allerdings derzeit im Wandel.

Neue Kriterien, neue Marker

Mit der Revision der McDonald-Kriterien im Jahr 2024 wurde das Ziel verfolgt, die Erkrankung noch früher und mit hö-

herer diagnostischer Sensitivität zu erkennen [2]. Eine der wichtigsten Neuerungen ist die erweiterte Berücksichtigung paraklinischer Biomarker. Während in den bisherigen Kriterien der Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination im Vordergrund



© Konstantin Yuganov / stock.adobe.com (Symbolbild mit Fotomodell(en))

Depressionen und Angststörungen könnten frühe erste Anzeichen einer Multiplen Sklerose sein.

stand, können nun zusätzliche Untersuchungen zur Diagnosestellung beitragen. Zu den relevanten Markern zählen hauptsächlich freie Kappa-Leichtketten (KFLC), oligoklonale Banden im Liquor, das zentrale Venenzeichen (central vein sign, CVS) und paramagnetische Randsaumläsionen (paramagnetic rim lesions, PRL) in der MRT sowie visuell evozierte Potenziale (VEP) und die optische Kohärenztomografie (OCT) [2, 3, 4, 5]. Diese Marker spiegeln unterschiedliche Aspekte der Pathophysiologie wider und sollen die diagnostische Sicherheit in frühen Krankheitsstadien erhöhen.

Hervorzuheben ist, dass räumliche und zeitliche Dissemination nicht mehr separat voneinander nachgewiesen werden müssen. Durch die Integration zusätzlicher diagnostischer Marker kann der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnose einer MS beim ersten klinischen Ereignis gestellt werden kann, erhöht werden [2]. Darüber hinaus sind die Kriterien nicht mehr ausschließlich auf Menschen mit klassischen demyelinisierenden Symptomen anwendbar, sodass auch atypische oder unspezifische Erstmanifestationen wie zum Beispiel psychiatrische Symptome stärker in den Fokus der Diagnostik rücken [2].

Eine weitere wesentliche Änderung betrifft das radiologisch isolierte Syndrom (RIS). Bislang wurde das RIS als eigenständige Entität betrachtet, bei der typische MRT-Läsionen einer MS vorliegen, ohne dass klinische Symptome bestehen [6]. Nach den neuen Kriterien kann bei Vorliegen zusätzlicher diagnostischer Merkmale nun auch bei einzelnen RIS-Betroffenen bereits die Diagnose einer MS gestellt werden [2]. Dadurch verschwimmt die bisherige Grenze zwischen präklinischer und klinisch manifester Erkrankung.

Diese Entwicklung hat weitreichende Konsequenzen für das Verständnis der Erkrankung. Wenn eine MS bereits vor dem Auftreten klassischer neurologischer Symptome diagnostiziert werden kann, stellt sich zwangsläufig die Frage, welche Symptome möglicherweise frühe Anzeichen der zugrunde liegenden Neuroinflammation sind. Neben Fatigue, Schmerzen oder kognitiven Störungen wird auch ein Zusammenhang mit psy-

chiatrischen Syndromen vermutet. Depressionen, Angststörungen und andere psychische Auffälligkeiten könnten somit nicht nur Begleiterkrankungen der MS darstellen, sondern in Einzelfällen Teil des frühen oder sogar prodromalen Krankheitsspektrums sein [7, 8].

Von der Komorbidität zum Krankheitsmerkmal

Psychiatrische Erkrankungen gehören zu den häufigsten Begleitscheinungen der MS. Mehr als die Hälfte aller MS-Erkrankten entwickelt im Verlauf mindestens eine relevante psychiatrische Störung [9].

Lange dominierte die Vorstellung, dass Depressionen und Angststörungen vor allem durch die Belastung, die eine chronische Erkrankung mit sich bringt, entstehen. Die Diagnose einer potenziell behindernden Erkrankung, beruflicher und sozialer Einschränkungen sowie die Angst vor Krankheitsprogression schienen hierfür ausreichende Erklärungen zu liefern. Inzwischen sprechen umfangreiche Befunde für ein komplexeres Modell. So deckten bildgebende Untersuchungen Zusammenhänge zwischen psychiatrischen Symptomen und Läsionen in frontalen, temporalen und limbischen Netzwerken auf [10]. Überdies korrelieren psychiatrische Symptome mit Krankheitsaktivität, Hirnatrophie und Entzündungsmarkern [10, 11, 12, 13].

Erkenntnisse aus anderen Fachgebieten unterstreichen die Bedeutung neuroimmunologischer Mechanismen und tragen zu einem grundlegenden Wandel des Verständnisses für psychiatrische Erkrankungen bei. Zahlreiche Untersuchungen demonstrieren, dass entzündliche Prozesse an der Entstehung von Depressionen, Angststörungen und Psychosen beteiligt sein können. Ein Teil der an Depression oder Angststörungen erkrankten Personen weist beispielsweise erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-2 (IL-2), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) oder Interleukin-1 β (IL-1 β) auf [10, 11, 12, 13, 14]. Zudem werden Zusammenhänge zwischen systemischer Entzündung, Mikrogliaaktivierung, Veränderungen monoaminerger Neurotransmittersysteme und Stö-

rungen neuronaler Netzwerke beschrieben [10, 15, 16].

Einen wichtigen Hinweis auf die zentrale Rolle neuroimmunologischer Prozesse liefert die Entdeckung antikörpervermittelter Enzephalitiden. Erkrankungen wie die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis können sich initial durch Depressionen, Angstzustände, Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder katatone Symptomen bemerkbar machen und werden nicht selten zunächst als primär psychiatrische Erkrankungen fehlgedeutet [17].

Diese Beobachtungen haben wesentlich dazu beigetragen, die traditionelle Trennung zwischen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen zu hinterfragen und das Konzept der Immunpsychiatrie zu etablieren. Die MS scheint dabei gut geeignet zu sein, um die Wechselwirkungen zwischen Neuroinflammation und Psyche zu untersuchen. Anders als bei primären psychiatrischen Erkrankungen ist die zugrunde liegende Entzündung bei MS durch MRT, Liquoranalysen und immunologische Marker unmittelbar nachweisbar [2]. Gleichzeitig treten psychiatrische Symptome deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung und weisen teilweise Zusammenhänge mit Krankheitsaktivität, Läsionslast, Hirnatrophie und entzündlichen Biomarkern auf [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Die MS bietet damit die seltene Möglichkeit, den Einfluss einer definierten chronischen Neuroinflammation auf Emotionen, Verhalten und Kognition zu untersuchen. Das könnte nicht nur zum besseren Verständnis psychiatrischer Symptome bei MS beitragen, sondern auch wichtige Erkenntnisse für die Pathophysiologie psychischer Erkrankungen insgesamt liefern.

Psychiatrische Symptome als Erstmanifestation

Bemerkenswert ist, dass psychiatrische Symptome einer MS-Diagnose vorausgehen können. Forschende konnten bereits belegen, dass etwa 8 % der Patientinnen und Patienten psychiatrische Symptome bereits bei Symptombeginn der MS aufwiesen [7]. Spätere Untersuchungen bestätigten, dass Depressionen, Angststörungen und bipolare Erkrankungen bereits Jahre vor der Diag-

Tab. 1: Red Flags und ihre klinischen Implikationen (mod. nach [51, 52, 53])

Red Flags	Klinische Bedeutung
— Erstmanifestation psychiatrischer Symptome nach dem 40. Lebensjahr	— organische Ursachen werden wahrscheinlicher, atypisch für viele primäre psychiatrische Erkrankungen
— akuter oder subakuter Symptombeginn innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen	— spricht eher für einen entzündlichen als für einen primär psychiatrischen Prozess
— neu aufgetretene fokale-neurologische Symptome	— Hinweis auf gleichzeitige entzündliche ZNS-Aktivität
— kognitive Störungen oder Bewusstseinsveränderungen	— ungewöhnlich für isolierte affektive oder psychotische Störungen
— MRT mit neuen T2-Läsionen oder gadoliniumanreichernden Läsionen	— objektiver Hinweis auf aktuelle Krankheitsaktivität
— Liquor mit oligoklonalen Banden oder intrathekaler Immunglobulinsynthese im Reiber-Diagramm	— Hinweis auf eine entzündliche Genese
— fehlendes oder ungewöhnlich geringes Ansprechen auf Psychopharmaka	— Anlass zur erweiterten neurologischen Diagnostik
— episodischer Verlauf mit vollständiger oder nahezu vollständiger Remission	— vereinbar mit schubförmiger Krankheitsaktivität
— psychiatrische Symptome parallel zu anderen MS-Schubsymptomen	— erhöht die Wahrscheinlichkeit eines entzündlichen Zusammenhangs
— rasche Besserung nach Methylprednisolontherapie	— unterstützt die Hypothese einer entzündlichen Ursache der Beschwerden

nosestellung gehäuft auftreten [18]. Dieses Konzept einer prodromalen Phase der MS wird zusätzlich durch bevölkerungsbasierte Registerstudien gestützt. So konnte ein Forschungsteam feststellen, dass Personen, bei denen später eine MS diagnostiziert wurde, bereits mehrere Jahre vor der eigentlichen Diagnosestellung häufiger medizinische Leistungen in Anspruch nahmen als Kontrollpersonen [8]. Speziell Arztkontakte aufgrund psychiatrischer Beschwerden, Fatigue, Schmerzsyndromen und unspezifischer neurologischer Symptome waren bereits lange vor dem ersten demyelinisierenden Ereignis erhöht [8]. Diese Befunde sprechen dafür, dass die Krankheitsprozesse der MS deutlich früher beginnen könnten als bisher angenommen.

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass psychiatrische Symptome in Einzelfällen Teil des prodromalen MS-Spektrums sein können. Unterstützt wird diese Hypothese durch Daten aus der Psychiatrie. In einer monozentrischen Untersuchung von 564 psychiatrischen

Teilnehmenden ohne bekannte neurologische Erkrankung konnte nach Liquordiagnostik bei 47 eine bislang unerkannte neurologische Ursache identifiziert werden [19]. Überraschenderweise wurde die MS mit 19 Fällen am häufigsten diagnostiziert und damit öfter als Autoimmunenzephalitiden [19]. Diese Ergebnisse sprechen dafür, bei atypischen psychiatrischen Verläufen frühzeitig auch an entzündliche ZNS-Erkrankungen zu denken (**Tab. 1**).

Psychiatrischer Schub?

Während Depressionen und Angststörungen bei Patientinnen und Patienten mit MS häufig chronisch oder fluktuierend verlaufen, wurden in den vergangenen Jahren mehr und mehr Fälle beschrieben, bei denen psychiatrische Symptome unmittelbar mit einer entzündlichen Krankheitsaktivität verbunden waren [14, 20, 21, 22, 23, 24]. Diese Beobachtungen haben zur Diskussion geführt, ob psychiatrische Symptome in Einzelfällen als Manifestation eines MS-Schubes verstanden werden können. Un-

ter dem Begriff des „psychiatrischen Schubs“ werden Episoden zusammengefasst, bei denen neu aufgetretene psychiatrische Symptome zeitgleich mit Hinweisen auf eine entzündliche Krankheitsaktivität im zentralen Nervensystem vorliegen. Besonders in mit dem gleichzeitigen Nachweis neuer kontrastmittelaufnehmender Läsionen in der MRT oder dem Auftreten weiterer klinischer Schubsymptome [14, 20, 21, 22, 23, 24]. Beschrieben wurden unter anderem schwere depressive Episoden, psychotische Syndrome, Halluzinationen, maniforme Episoden sowie katatone Zustände [14, 20, 21, 22, 23, 24]. Bemerkenswert ist, dass diese Symptome teilweise ohne relevante fokale-neurologische Begleitbefunde auftreten und dadurch als primär psychiatrische Erkrankungen fehlinterpretiert werden können. Die Evidenz basiert überwiegend auf Fallberichten und kleineren Fallserien. Diese belegen, dass sich psychiatrische Symptome parallel zur entzündlichen Aktivität entwickeln und sich nach hochdosierter Glukokortikoidtherapie oder Intensivierung der krankheitsmodifizierenden Therapie teils rasch zurückbilden können [22]. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass zumindest ein Teil psychiatrischer Symptome bei MS unmittelbar durch neuroinflammatorische Prozesse vermittelt wird.

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass bei atypischen psychiatrischen Verläufen, speziell bei erstmaligem Auftreten im Erwachsenenalter sowie bei neurologischen Begleitsymptomen oder auffälligen MRT-Befunden differenzialdiagnostisch an eine entzündliche ZNS-Erkrankung beziehungsweise eine entzündlich getriggerte psychiatrische Symptomatik gedacht werden sollte (**Tab. 1**). Die Abgrenzung gegenüber primären psychiatrischen Erkrankungen bleibt im Einzelfall schwierig und erfordert häufig eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurologie, Psychiatrie und Neuroradiologie.

Depression: die häufigste psychiatrische Manifestation

Depressionen stellen die häufigste psychiatrische Komplikation der MS dar. Je nach Studiendesign und untersuchter Population liegt die Lebenszeitprävalenz

bei 30–50 % und damit deutlich über derjenigen der Allgemeinbevölkerung [9, 25, 26]. Bereits kurz nach Diagnosestellung haben viele Patientinnen und Patienten depressive Symptome, die im weiteren Krankheitsverlauf persistieren oder rezidivieren. In großen Kohortenstudien wurde das Risiko für depressive Erkrankungen bei MS-Betroffenen auf das Zwei- bis Dreifache der Allgemeinbevölkerung geschätzt [9, 26, 27].

Die klinische Bedeutung depressiver Symptome geht dabei weit über die Einschränkung der Lebensqualität hinaus. Depressionen sind mit einer verminderten Therapieadhärenz, häufigeren Krankenhausaufenthalten, einer reduzierten beruflichen Teilhabe sowie einer stärkeren subjektiven Krankheitsbelastung verknüpft [27, 28]. Weiterhin weisen mehrere Untersuchungen darauf hin, dass depressive Symptome mit einer ungünstigeren neurologischen Prognose und beschleunigten Behinderungsprogression einhergehen können [28, 29].

Besondere Aufmerksamkeit verdient das erhöhte Suizidrisiko. Bereits in früheren epidemiologischen Studien wurde beschrieben, dass MS-Erkrankte häufiger Suizidgedanken haben, Suizidversuche unternehmen und ihre Suizide vollenden als die Allgemeinbevölkerung [30, 31]. Neben depressiven Symptomen gelten soziale Isolation, Fatigue, chronische Schmerzen und kognitive Einschränkungen als zusätzliche Risikofaktoren. Eine frühzeitige Identifikation und Behandlung depressiver Symptome ist daher nicht nur für die Lebensqualität, sondern potenziell auch für die Prognose von entscheidender Bedeutung.

Die Diagnosestellung einer Depression bei MS stellt eine große Herausforderung dar. Zahlreiche Symptome einer depressiven Episode überschneiden sich mit typischen Manifestationen der Erkrankung. Fatigue, Antriebsminderung, Schlafstörungen, Konzentrationsprobleme oder reduzierte Belastbarkeit können sowohl Ausdruck einer Depression als auch unmittelbare Folge der primär neurologischen Erkrankung sein [32]. Dies trägt vermutlich dazu bei, dass depressive Symptome unterdiagnostiziert bleiben.

Pathophysiologisch werden mehrere sich ergänzende Mechanismen disku-

tiert. Neben psychosozialen Belastungsfaktoren sprechen zahlreiche Befunde für eine direkte Beteiligung neuroinflammatorischer Prozesse. So wurden Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik und erhöhter Krankheitsaktivität, Hirnatrophie sowie entzündlichen Biomarkern beschrieben [10, 11, 12, 13, 14]. Bildgebende Studien konnten zudem Veränderungen frontolimbischer Netzwerke nachweisen. Hierzu zählen Läsionen und Volumenverluste im Hippocampus, im anterioren Cingulum, in präfrontalen Kortexarealen sowie in weiteren Strukturen des limbischen Systems [10, 15, 16, 33]. Zusätzlich werden Veränderungen monoaminerger Neurotransmittersysteme, Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Achse sowie eine durch Mikroglia vermittelte Neuroinflammation diskutiert [12, 15, 16].

Die vermehrte Evidenz für immunologische Mechanismen hat dazu geführt, dass Depressionen bei MS heute nicht mehr ausschließlich als psychologische Reaktion auf eine chronische Erkrankung verstanden werden. Vielmehr spricht vieles dafür, dass sie zumindest bei einem Teil der Betroffenen eine unmittelbare Folge der ursächlichen Neuroinflammation darstellen und damit integraler Bestandteil des Krankheitspektrums sein könnten [14, 32].

Angststörung nicht unterschätzen

Angststörungen zählen neben Depressionen zu den häufigsten psychiatrischen Begleiterkrankungen der MS. Metaanalysen gehen davon aus, dass etwa 20–30 % der Patientinnen und Patienten im Verlauf eine klinisch relevante Angststörung entwickeln und damit deutlich häufiger betroffen sind als die Allgemeinbevölkerung [9, 26]. Sehr oft finden sich generalisierte Angststörungen, Panikstörungen, soziale Phobien und krankheitsbezogene Ängste, beispielsweise die Sorge vor zukünftiger Behinderung, Verlust der Selbstständigkeit oder einer zunehmenden Krankheitsaktivität [26, 34, 35].

Die klinische Relevanz von Angstsymptomen wird oftmals unterschätzt. Angststörungen sind mit einer reduzierten Lebensqualität, verstärkter Fatigue, Schlafstörungen und einer erhöhten sub-

jektiven Krankheitslast assoziiert [33, 34, 35]. Sie treten meist gemeinsam mit depressiven Symptomen auf und können deren Verlauf zusätzlich verschlechtern [10]. Ähnlich wie bei Depressionen sprechen Befunde verstärkt gegen eine ausschließlich psychoreaktive Entstehung. Stattdessen weisen Untersuchungen auch bei Angsterkrankungen auf einen relevanten pathogenetischen Einfluss neuroimmunologischer Prozesse hin [14, 36]. So spielen analog zur Depression Mikrogliaaktivierung, HPA-Achsen-Dysregulation und erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine eine Rolle, wobei gerade IL-2 mit Angstsymptomen assoziiert zu sein scheint [14].

Außerdem haben bildgebende Studien Zusammenhänge zwischen Angstsymptomen und strukturellen Veränderungen frontolimbischer Netzwerke aufgedeckt [10]. Von hohem Interesse ist hierbei der Fasciculus uncinatus, eine Faserbahn, die Amygdala und orbitofrontale Regionen miteinander verbindet und eine Rolle bei der Regulation emotionaler Prozesse spielt. Veränderungen dieser Verbindung korrelieren mit dem Ausmaß der Angstsymptomatik bei MS-Erkrankten [37]. Ferner wurden Zusammenhänge zwischen Angstsymptomen, Läsionslast und kognitiven Einschränkungen beschrieben [36, 37].

Trotz ihrer hohen Prävalenz bleiben Angststörungen im klinischen Alltag häufig unerkannt. Da neurologische Symptome, Fatigue oder depressive Beschwerden im Vordergrund stehen, erfolgt nur selten ein systematisches Screening. Eine gezielte Erfassung von Angstsymptomen sollte daher fester Bestandteil der neurologischen Betreuung von MS-Betroffenen sein [37].

Bipolare Störungen

Bipolare Störungen treten bei Menschen mit MS häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz wird je nach untersuchter Kohorte (inklusive Zykllothymie) auf etwa 6–13 % geschätzt und liegt damit deutlich über den Werten der Allgemeinbevölkerung [34, 38]. Klinisch zeigen sich vor allem abwechselnd hypomanische und manische sowie depressive Episoden, die in der Regel nacheinander auftreten. Diskutiert wer-

Tab. 2: Screeninginstrumente zur Erfassung psychiatrischer Symptome und kognitiver Funktionen

Merkmal	Instrument	Erfassungsart	Dauer
Depression	Beck Depression Inventory-II (BDI-II)	Selbstbeurteilung	ca. 5-10 min
Depression und Angst	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Selbstbeurteilung	ca. 5 min
Generalisierte Angst	Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7)	Selbstbeurteilung	ca. 2-3 min
Bipolare Störung	Mood Disorder Questionnaire (MDQ)	Selbstbeurteilung	ca. 5 min
Fatigue	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC)	Selbstbeurteilung	ca. 10 min
Kognitive Einschränkungen	Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ)	Selbst- oder Fremdbeurteilung	ca. 5 min
Verarbeitungsgeschwindigkeit	Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	Leistungsdiagnostik	ca. 5 min
Kognitives Screening	Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)	Leistungsdiagnostik	ca. 15 min
Globale Kognition	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	Leistungsdiagnostik	ca. 10 min

den sowohl gemeinsame genetische Risikofaktoren als auch krankheitsbedingte Veränderungen neuronaler Netzwerke [34, 38]. Bildgebende Studien beschreiben damit im Zusammenhang stehend strukturelle Veränderungen des Corpus callosum, des Putamens, des Nucleus accumbens sowie weiterer frontostriataler Verbindungen, die an der Affektregulation beteiligt sind [39, 40].

Von hoher praktischer Relevanz ist die Differenzialdiagnose glukokortikoidinduzierter affektiver Syndrome. Hochdosierte Glukokortikoide, die zur Behandlung akuter MS-Schübe eingesetzt werden, können speziell bei prädisponierten Erkrankten hypomanische oder manische Episoden auslösen. Der zeitliche Zusammenhang mit der Glukokortikoidtherapie, das Fehlen entsprechender Symptome vor Therapiebeginn und die meist rasche Rückbildung nach Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung können wichtige diagnostische Hinweise liefern [41].

Psychosen

Psychotische Syndrome sind insgesamt deutlich seltener, treten jedoch ebenfalls häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz wird auf 2–4 % geschätzt [34, 42]. Klinisch reichen die

Symptome von paranoiden Wahgedanken und Halluzinationen bis hin zu schizophreniformen Episoden. Mehrere bildgebende Untersuchungen konnten psychotische Symptome bestimmten Läsionen in temporalen, periventrikulären sowie frontotemporalen Hirnregionen zuordnen [42]. Da psychotische Symptome in Einzelfällen auch Ausdruck einer entzündlichen Krankheitsaktivität sein können, sollte besonders bei atypischen Verläufen oder erstmaligem Auftreten eine neurologische Reevaluation einschließlich MRT- und Liquordiagnostik erwogen werden [14, 20, 24].

Kognitive Störungen und Verhaltensauffälligkeiten

Neben affektiven und psychotischen Symptomen gehören kognitive Störungen zu den typischen neuropsychiatrischen Manifestationen der MS. Je nach Krankheitsstadium und Untersuchungsmethode entwickeln sich bei 40–70 % der Betroffenen messbare kognitive Defizite [43, 44]. Sehr häufig betroffen sind die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen sowie das episodische Gedächtnis. Im Gegensatz zu neurodegenerativen Demenzen bleibt die allgemeine Intelligenz zumeist lange erhalten, wäh-

rend komplexe Alltagsaufgaben zunehmend beeinträchtigt werden [45]. Kognitive Einschränkungen stellen einen der wichtigsten Prädiktoren für berufliche Einschränkungen, reduzierte soziale Teilhabe und den Verlust der Erwerbsfähigkeit dar [46]. Zusätzlich können sie die Therapieadhärenz und das Krankheitsmanagement erheblich erschweren.

Neben klassischen kognitiven Defiziten werden auch Veränderungen von Persönlichkeit und Verhalten beobachtet. Hierzu zählen hauptsächlich Apathie, verminderte Krankheitseinsicht, Reizbarkeit, Impulskontrollstörungen sowie eine Enthemmung [47]. Ursächlich werden Läsionen und Atrophien frontaler und frontosubkortikaler Netzwerke diskutiert, die eine zentrale Rolle für Motivation, Emotionsregulation und soziale Kognition spielen [47]. Da kognitive und Verhaltensauffälligkeiten regelhaft schleichend entstehen, werden sie von MS-Erkrankten und ihren Angehörigen oftmals erst spät als Teil der Erkrankung erkannt.

Screening in jeder Sprechstunde

Angesichts der hohen Prävalenz psychiatrischer und kognitiver Symptome sollte deren strukturierte Erfassung fester Bestandteil der neurologischen Routineversorgung sein. Zahlreiche Untersuchungen verdeutlichen, dass Depressionen, Angststörungen und kognitive Einschränkungen im klinischen Alltag häufig unerkannt bleiben, obwohl sie die Lebensqualität, Therapieadhärenz und berufliche Teilhabe erheblich beeinflussen können [24, 27, 36, 43, 47].

Für die Praxis stehen mehrere validierte Screeninginstrumente zur Verfügung (Tab. 2). Die meisten psychometrischen Verfahren sind als Selbstbeurteilungsfragebögen konzipiert und können bereits vor der Sprechstunde im Wartezimmer oder digital vor dem Termin ausgefüllt werden. Dadurch lassen sich psychische Belastungen frühzeitig identifizieren und gezielt im ärztlichen Gespräch vertiefen. Ergänzend sollten bei Verdacht auf kognitive Defizite kurze neuropsychologische Screeningverfahren eingesetzt werden.

Für die neurologische Praxis hat sich vor allem der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) etabliert. Er gilt als das sen-

sitivste Kurzscreening für kognitive Defizite bei MS und erfasst hauptsächlich die beeinträchtigte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit [44, 48]. Bei auffälligen Befunden oder subjektiven Beschwerden sollte eine weiterführende neuropsychologische Diagnostik erfolgen. Hierfür wird international mehr und mehr die Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) empfohlen, die in etwa 15 Minuten durchgeführt werden kann und die zentralen kognitiven Domänen der MS erfasst [44].

Unabhängig vom Nutzen einer strukturierten Testpsychometrie bleibt die gezielte Anamnese das wichtigste initiale diagnostische Instrument. Viele Patientinnen und Patienten berichten nicht spontan über psychische Belastungen, Suizidgedanken oder kognitive Probleme.

Therapie: Neurologie und Psychiatrie gemeinsam denken

Die Behandlung psychiatrischer Symptome bei MS orientiert sich grundsätzlich an den etablierten psychiatrischen Leitlinien und sollte in Rücksprache mit den behandelnden Psychiaterinnen und Psychiatern erfolgen. Wegen der engen Wechselwirkungen zwischen neurologischen und psychiatrischen Krankheitsmanifestationen ist daher oft ein interdisziplinäres Vorgehen erforderlich.

Bei depressiven Störungen stellen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) die am besten untersuchten pharmakologischen Therapieoptionen dar [24]. Ergänzend verfügen psychotherapeutische Verfahren, speziell die kognitive Verhaltenstherapie, über eine gute Evidenzbasis und können sowohl depressive Symptome als auch krankheitsbezogene Bewältigungsstrategien verbessern [49]. Aufgrund des erhöhten Suizidrisikos sollte vorrangig bei mittelgradigen und schweren Depressionen eine frühzeitige psychiatrische Mitbetreuung eingeleitet werden [30, 31].

Auch Angststörungen sprechen in der Regel gut auf etablierte Behandlungsstrategien an. Neben SSRI und SNRI kommt verhaltenstherapeutischen Verfahren eine zentrale Rolle zu. Da Ängste

häufig eng mit Krankheitsunsicherheit, Fatigue oder kognitiven Einschränkungen verknüpft sind, profitieren viele MS-Erkrankte von psychoedukativen und krankheitsspezifischen Interventionen [26, 37].

Bei bipolaren Störungen gelten die üblichen psychiatrischen Therapieprinzipien mit Phasenprophylaktika und Therapien der aktuellen affektiven Episode. Von besonderer praktischer Bedeutung ist die Abgrenzung gegenüber glukokortikoidinduzierten affektiven Syndromen. Treten hypomanische oder manische Symptome im zeitlichen Zusammenhang mit einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie auf, sollte zunächst an eine medikamentös induzierte Symptomatik gedacht werden [41].

Bei erstmaligem Auftreten psychotischer Symptome sollte eine erneute neurologische Diagnostik erfolgen. In Einzelfällen können psychotische Episoden Ausdruck einer entzündlichen Krankheitsaktivität sein und auf eine immunmodulatorische Therapie ansprechen [17, 18, 19, 20, 22, 23, 24].

Für kognitive Störungen existiert bislang keine etablierte pharmakologische Standardtherapie. Im Vordergrund stehen neuropsychologische Trainingsprogramme, kompensatorische Strategien sowie die Behandlung potenziell verstärkender Faktoren wie Depression, Fatigue oder Schlafstörungen [43, 45]. Außerdem mehrten sich Hinweise, dass eine frühzeitige und effektive Kontrolle der Krankheitsaktivität langfristig auch zur Erhaltung kognitiver Funktionen beitragen könnte [50].

Fazit für die Praxis

Psychiatrische Symptome gehören zu den häufigen Manifestationen der MS und können der neurologischen Diagnosestellung in Einzelfällen bereits Jahre vorausgehen. Depressionen, Angststörungen und kognitive Defizite zählen dabei zu den primären, im klinischen Alltag jedoch oft unterschätzten Krankheitsmanifestationen. Das Konzept des „psychiatrischen Schubs“ verdeutlicht, dass akute neuroinflammatorische Prozesse bei manchen Betroffenen unmittelbar zur Entstehung psychiatrischer Symptome beitragen können. Daher sollte bei atypischen psychiatrischen Verläufen eine neurologische Abklärung einschließlich

MRT und gegebenenfalls Liquordiagnostik in Betracht gezogen werden. Psychiatrische und kognitive Symptome sollten in jeder MS-Sprechstunde routinemäßig erfasst und durch geeignete Screeningverfahren erkannt werden. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Psychiatrie kann dabei zu einer verbesserten Diagnostik und Therapie beitragen.

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15016-026-4305-z> in der Online-Version dieses Beitrags

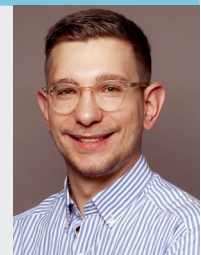
Autorenaffiliationen

- ¹ Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover
- ² Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Karl-Jaspers-Klinik, Fakultät 6 für Medizin und Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
- ³ Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover
- ⁴ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

AUTOREN

Dr. med. Franz Felix Konen

Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover



Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover



skripuletz.thomas@mh-hannover.de

Gehirn und Immunsystem

Von der Psychoimmunologie zur Immunopsychiatrie

Aus der Grundlagenforschung zur Wechselwirkung von Gehirn, Immunsystem und Stress ist ein neues klinisches Fachgebiet entstanden: die Immunopsychiatrie. Neue Erkenntnisse zu Autoimmunenzephalitiden und -psychosen eröffnen für eine kleine Gruppe schwer psychisch Erkrankter therapeutische Perspektiven. Gleichzeitig wächst die Bedeutung immunologischer Ansätze für die Psychiatrie der Zukunft.

KARL BECHTER

Im Jahr 2021 wurden erstmals Lehrbücher mit dem Titel „Immunopsychiatrie“ publiziert. Sie markierten nach Jahrzehnten der Grundlagenforschung einen Wendepunkt der Stress- sowie der psycho-neuro-immunologischen Forschung und leiteten hin zum klinisch relevanten, spezifischen Forschungszweig der Psycho-Neuro-Immunologie.

Grundlagenforschung

Aus der Stressforschung und Endokrinologie hat sich im letzten Viertel des 20. Jahrhunderts ein neues Forschungsgebiet zu psycho-immunologischen Aspekten psychischer Störungen und neurologischer Phänomene entwickelt. Das offizielle Journal der führenden internationalen PsychoNeuroImmunology Research Society (PNIRS), die Zeitschrift Brain Behavior Immunity (BBI), wurde im Jahr 1987 gegründet.

Die psycho-neuro-immunologische Forschung war zunächst vor allem experimentell ausgerichtet und trug grundlegend neue Erkenntnisse über eine enge Verzahnung des Nervensystems mit dem Immunsystem zusammen. Außerdem wurden überraschend starke Einflüsse der Umwelt auf das Nervensystem, insbesondere stressbedingt, entdeckt. Der Zusammenhang mit Umwelteinflüssen ergibt evolutionär betrachtet besonders Sinn, war allerdings für tradierte Vorstellungen geradezu revolutionär.

Mittlerweile erfährt die lange belächelte Forschungsrichtung mehr Aufmerksamkeit, die sich mit Umweltfakto-

ren wie der Interaktion von Ernährung, Darmflora und Nervensystem befasst, vorrangig mit der Verbindung von Darm und Gehirn über den Vagusnerv. Die vormals im Vordergrund stehende Bedeutung psychologischer Faktoren wie Erleben und Traumata für Entwicklung und Funktion des Nervensystems hat dadurch Mitspieler bekommen, die unter dem Begriff Darm-Hirn-Achse zusammengefasst werden. Das Innenleben des Darms ist bekanntlich ein spezielles „Außen“ des Körpers, das eine entsprechende organische Barriere hat. Die Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem hochinfektiösen Darminhalt findet an der Darmbarriere statt und dient nach den neuen Erkenntnissen der „Schulung“ des Immunsystems.

Die Idee eines Immunprivilegs des zentralen Nervensystems wurde von den vielfältigen neuen Erkenntnissen grundlegend revidiert. Rückblickend wurden einzelne experimentelle Daten zur Blut-Hirn-Schranke, die weiterhin stimmig sind, falsch oder überinterpretiert. Heute gilt, dass das Immun- und das Nervensystem die am engsten verbundenen Funktionssysteme des Körpers sind.

Wachsende klinische Relevanz

Aufgrund der neuen Erkenntnisse der Grundlagenforschung entwickelte sich ein wachsendes Interesse an der klinischen Relevanz der Psycho-Neuro-Immunologie. Waren klinische Studien zu diesem Thema zunächst selten, sind sie heute zahlreich. In vielen dieser Studien

fokussierten sich Forschende auf die Auswirkungen von Stress, zum Beispiel in der Kindheit. Später rückten Themen wie Inflammation oder Neuroinflammation, teils mediert durch Stress, ins Zentrum der Aufmerksamkeit. Heute beschäftigen sich Studienteams vor allem mit immunologischen Auffälligkeiten, deren Pathogenese im Detail meist noch unklar ist. Es existieren jedoch klare Hinweise auf die Beteiligung von Infektionen und Genen.

Autoimmunenzephalitis und Autoimmunsychose

Nach der Entdeckung neuer ZNS-Autoantikörper, speziell des NMDA-R-Autoantikörpers, zuerst bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen, später bei nicht tumorassoziierten Enzephalitiden, wurde das Krankheitsbild der Autoimmunenzephalitis (AE) als eigene Entität definiert [1]. Inzwischen wurde bewiesen, dass die diagnostischen Kriterien der AE auch bei rein psychiatrischen Diagnosen wie Schizophrenie erfüllt sein können und eine entsprechende immunologische Therapie oft rasche, geradezu dramatische Besserungen erbringt. In der Folge wurde in Deutschland ein Netzwerk neurologischer und psychiatrischer Spezialistinnen und Spezialisten gegründet, das German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). Es konzentriert sich auf Forschung zu Diagnostik und Therapie der vielfältigen, kürzlich entdeckten Autoimmunenzephalitiden und -syndrome,

die mit über 30 verschiedenen neuen ZNS-Autoantikörpern in Zusammenhang stehen (**Abb. 1**) [2].

Analog zur Definition der AE wurden ähnliche diagnostische Kriterien für die Autoimmunpsychose (AP) in einem internationalen Konsens festgelegt, relevant für rein psychiatrische Syndrome [3]. Diese Definition der AP wird zwischenzeitlich international genutzt, um eine immunologische Therapieindikation zu stellen. Eine Differenzialdiagnostik nach diesen Kriterien nicht durchzuführen, hat in den USA bereits zu Regressprozessen geführt.

Die Therapiemöglichkeiten der AP umfassen hochdosierte Kurztherapie mit Kortison, intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese, Rituximab und andere Ansätze. Die Optionen sind also sehr ähnlich wie bei AE, anfangs aber begleitet von klassischer psychiatrischer Pharmakotherapie. Das ermöglichte erfolgreiche Therapiestrategien für eine kleine Subgruppe schwerer psychiatrischer Erkrankungen. Solche Syndrome wurden traditionell der Neuropsychiatrie zugeordnet und als organische oder sekundäre psychiatrische Syndrome bezeichnet [4]. Nach erfolgreicher Immuntherapie kann auf weitere Psychopharmakotherapie meist verzichtet werden.

Fazit für die Praxis

Die Diagnose einer AP ermöglicht einer kleinen Subgruppe Betroffener schwerer psychiatrischer Erkrankungen eine meist erfolgreiche immunologische Therapie. In der Differenzialdiagnostik müssen Red-Flag-Symptome erkannt und neben der Bildgebung die Liquordiagnostik mit ZNS-Antikörpernachweis eingesetzt werden.

Es werden laufend neue ZNS-Antikörper entdeckt, die in der Pathogenese verschiedener psychiatrischer Syndrome relevant sein könnten. Dazu gehören unter anderem Zwangssyndrome, Demenz und PANDAS sowie PANS bei Kindern und Jugendlichen. Diese Erkrankungen sind typischerweise mit einer Immuntherapie behandelbar.

Die Entwicklung weiterer therapeutischer Optionen für bislang häufig therapieresistente psychiatrische Krankheitsbilder erscheint daher vielversprechend. In Fortbildung und Weiterbildung müssen immunopsychiatrische Erkenntnisse einen zuvor nicht gekannten Platz erhalten.

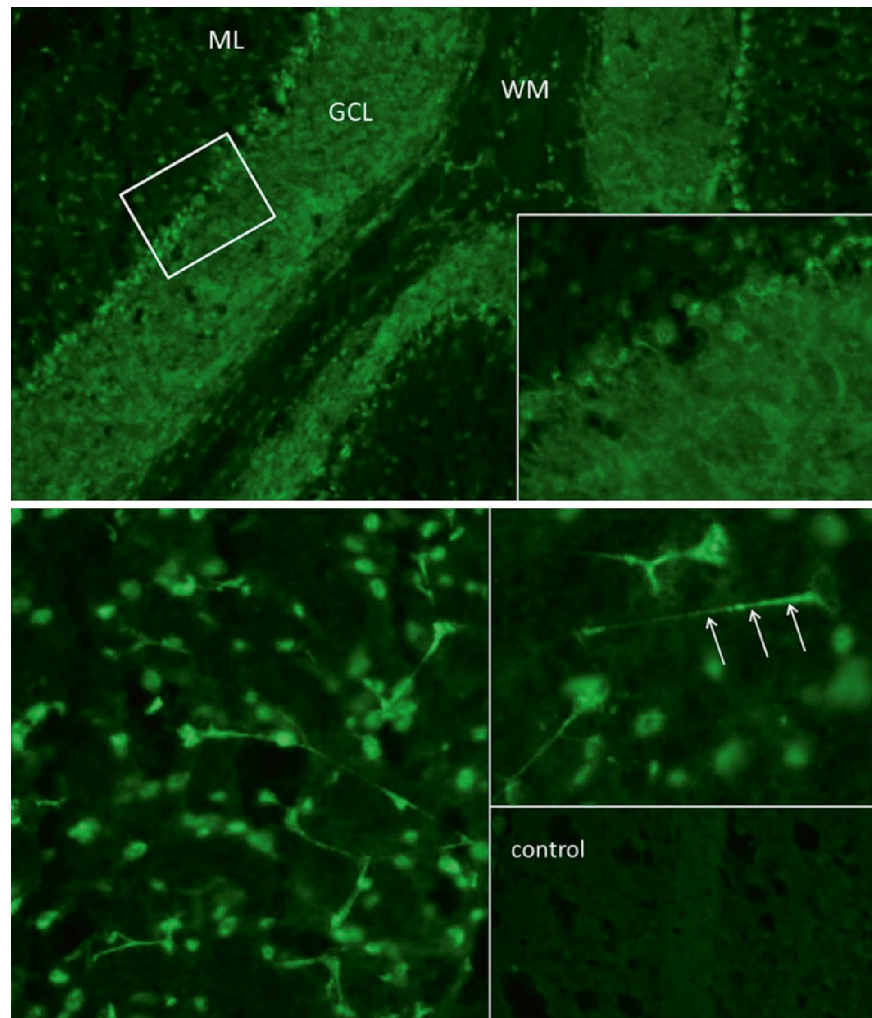


Abb. 1: Der „gewebebasierte Assay“ mittels indirektem Immunfluoreszenz-Screening an unfixierten Hirnschnitten von Nagern identifizierte eine Antikörperbindung an Granularzellen in der Granularzellschicht des Kleinhirns (oben) sowie an Neuriten von Interneuronen des Hippocampus (unten). Autoantikörper im Liquor zeigen ein „somatodendritisches Färbungsmuster“ (Pfeile weisen auf dendritische Ausläufer an Interneuronen des Hippocampus im Stratum lacunosum moleculare hin), aber auch auf Zellkerne, was auf antinukleäre Antikörper hindeutet. In einer Kontrollprobe des Liquors aus dem Hippocampus (unten rechts) war kein vergleichbares Signal zu erkennen. Liquormaterial unverdünnt. (ML = Molekularschicht; GCL = Granularzellschicht; WM = weiße Substanz; aus [2])

Literatur

1. Graus F et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404
2. Endres D et al. Novel Antineuronal Autoantibodies With Somatodendritic Staining Pattern in a Patient With Autoimmune Psychosis. *Front Psychiatry.* 2020;11:627
3. Pollak TA et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(1):93-108
4. Bechter K. Development of neuropsychiatry over the last 30 years and the new era of Immuno-Psychiatry. In: *Journal of Affective Disorders Reports.* 2023;14:100656

AUTOR

**Prof. Dr. med.
Karl Bechter**

Psychiatrie und
Psychotherapie 2
Universität Ulm
Lindenallee 2
89312 Günzburg

karl.bechter@bkh-
guenzburg.de



Fortbildung

Multiple Sklerose

Exit-Strategien rücken bei Anti-CD20-Therapien in den Fokus

Dank neuer diagnostischer Kriterien und moderner Bildgebung wird die Multiple Sklerose heutzutage immer früher erkannt und behandelt. Viele Betroffene erhalten bereits zu Beginn hochwirksame Therapien, was die Behandlungsdauer mit diesen Substanzen erheblich verlängert. Neue Daten werfen daher die Frage auf, ob insbesondere Anti-CD20-Therapien dauerhaft fortgeführt werden müssen, oder ob sichere Strategien zum Pausieren oder zur Deeskalation existieren.

FRANZ FELIX KONEN¹, REFIK PUL², MARC PAWLITZKI³, KLAUS GEHRING⁴, CHRISTOPH KLEINSCHNITZ², SVEN G. MEUTH³, STEFFEN PFEUFFER⁵, THOMAS SKRIPULETZ¹

Die Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS) hat in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Mit den revidierten McDonald-Kriterien 2024 kann die Erkrankung so früh wie nie zuvor festgestellt werden [1,

2]. Neben klassischen klinischen und bildgebenden Befunden gewinnen Biomarker dabei an Bedeutung. Zusätzlich zur Liquor- wird auch die Diagnostik mittels visuell evozierter Potenziale wichtiger, da durch die Berücksichti-

gung des N. opticus als fünfte neuroanatomische Topografie die Diagnosestellung präzisiert wird [1, 2]. Gleichzeitig können nun auch Personen mit einem radiologisch-isolierten Syndrom (RIS) unter bestimmten Voraussetzungen identifiziert werden, obwohl noch keine klinischen MS-Symptome vorliegen, also bereits im asymptomatischen Stadium [1, 2, 3]. Die Konsequenzen dieser Entwicklung sind weitreichend. Je früher die Diagnose gestellt wird, desto früher kann eine krankheitsmodifizierende Behandlung eingeleitet werden.

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass ein früher Therapiebeginn langfristig mit einer geringeren Behinderungsakkumulation und besseren funktionellen Ergebnissen assoziiert ist [4, 5, 6]. Parallel dazu hat sich das therapeutische Paradigma verändert. Während ursprünglich eher ein Eskalationsansatz verfolgt wurde, setzen viele Zentren inzwischen auf eine frühzeitige hochwirksame Therapie („early high efficacy treatment“) [7, 8]. Damit entsteht jedoch eine neue Herausforderung. Eine Patientin oder ein Patient, die oder der im Alter



© Chris Redan / stock.adobe.com

Wann lohnt es sich Anti-CD20-Antikörper abzusetzen oder zu pausieren?

von 25 Jahren diagnostiziert wird und unmittelbar eine hoch wirksame Therapie erhält, könnte diesen Medikamenten über Jahrzehnte ausgesetzt sein. Die Frage nach der langfristigen Sicherheit immunmodulatorischer Behandlungsmethoden gilt es deshalb mit Nachdruck zu beantworten [9].

Besonders relevant ist diese Diskussion für B-Zell-depletierende Therapien. Ocrelizumab und Ofatumumab gehören mittlerweile zu den wirksamsten verfügbaren Behandlungsoptionen bei schubförmiger MS [10, 11]. Auch Rituximab wird in vielen Ländern erfolgreich eingesetzt und wurde in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel (Essential Medicines List) der WHO aufgenommen [12]. Zudem steht mit Ublituximab ein weiterer Anti-CD20-Antikörper zur Behandlung der MS zur Verfügung [13]. Durch die Zulassung von Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Tolebrutinib wird die Beeinflussung der B-Zellen als therapeutische Strategie auch künftig einen hohen Stellenwert besitzen. Die anhaltende Depletion von CD20-positiven B-Zellen führt zu einer ausgeprägten Kontrolle entzündlicher Krankheitsaktivität, kann jedoch langfristig mit Hypogammaglobulinämien, wiederkehrenden Infektionen und eingeschränkten Impfantworten einhergehen [14, 15, 16]. Vor diesem Hintergrund bleibt zu klären, ob eine Anti-CD20-Therapie lebenslang fortgeführt werden muss, oder ob definierte Exit-Strategien möglich sind.

Ocrelizumab pausieren – geht das?

Die bislang wichtigste Untersuchung zum Absetzen oder Pausieren von Anti-CD20-Antikörpern stammt von Jouve et al. [17]. In dieser retrospektiven Kohortenstudie entwickelten nach Therapieende nur wenige Teilnehmende erneut entzündliche Krankheitsaktivität, was erstmals darauf hindeutete, dass Anti-CD20-Therapien im Gegensatz zu Natalizumab oder Fingolimod nicht zwangsläufig mit einer ausgeprägten Re-

boundaktivität bei Absetzen verbunden sind. Allerdings war die Studie durch die retrospektive Datenerhebung, eine geringe Ereigniszahl und das Fehlen einer gematchten Kontrollgruppe limitiert. Als Anti-CD20-Therapie wurde überwiegend Rituximab angewendet. In die Auswertung wurden nur wenige Patientinnen und Patienten mit Ocrelizumab aufgenommen. Zudem blieben zentrale Aspekte, wie der optimale Zeitpunkt einer Therapiebeendigung, das langfristi-

ge Risiko einer Krankheitsreaktivierung und der Einfluss auf die Behinderungsprogression weitgehend ungeklärt. Angesichts dessen kommt einer Arbeit der Autorengruppe Koenen et al. besondere Bedeutung zu, da hier erstmals Patientinnen und Patienten nach Therapieabbruch systematisch mit einer Propensity-Score-gematchten Kontrollgruppe unter fortgesetzter Ocrelizumab-Therapie verglichen wurden [18]. In der prospektiven, bizen-trischen Studie wurden

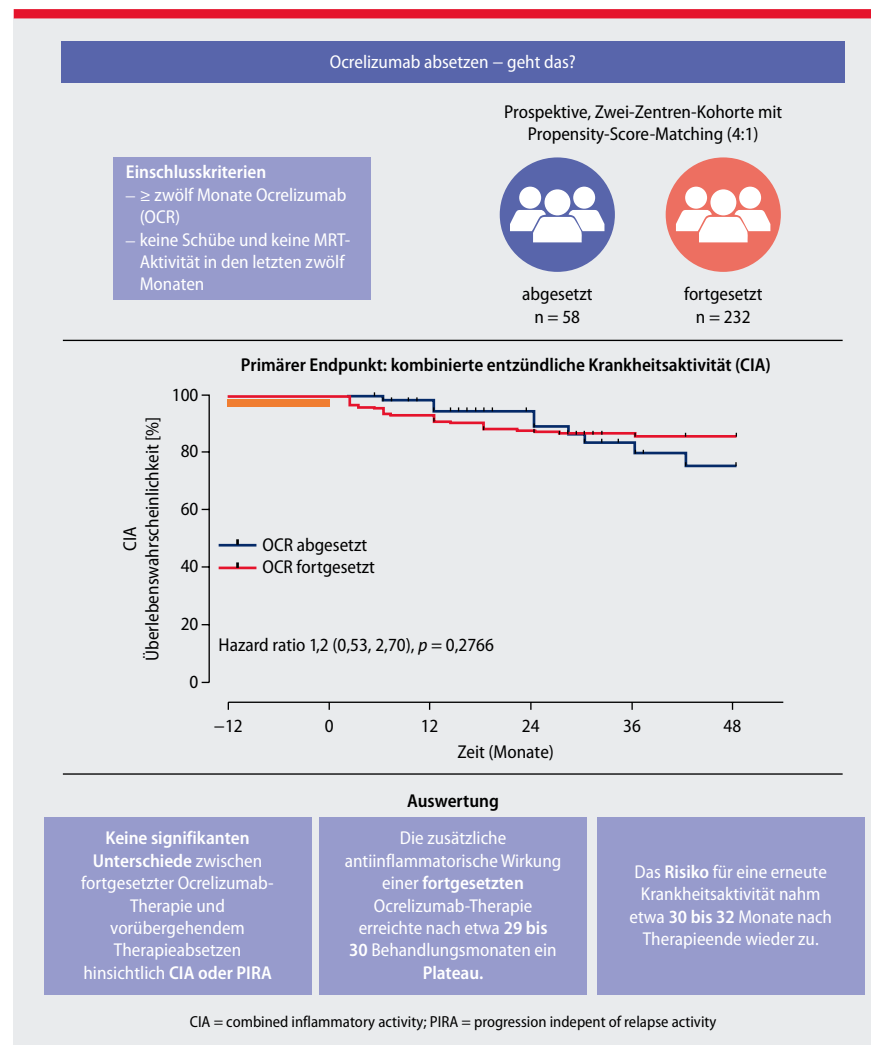


Abb. 1: Wiederauftreten von Krankheitsaktivität bei Absetzen von Ocrelizumab bei MS. Zusammenfassung der Ergebnisse einer prospektiven, bizen-trischen Studie [18].

Betroffene mit stabiler MS untersucht, die unter Ocrelizumab über mindestens zwölf Monate keine klinischen Schübe und keine MRT-Aktivität gezeigt hatten. Von insgesamt 655 geeigneten Personen konnten 58 nach Therapieabbruch und 232 mit fortgesetzter Therapie verglichen werden (**Abb. 1**). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,5 Monaten war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kombinierten entzündlichen Krankheitsaktivität (clinical relapse und/oder neue MRT-Läsionen) zwischen Patientinnen und Patienten mit fortgesetzter Therapie und jenen, die Ocrelizumab vorübergehend abgesetzt hatten, feststellbar [18]. Auch für die progression independent of relapse acti-

vity (PIRA) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Interessant waren außerdem die immunologischen Begleitbefunde: Zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs bestand bei mehr als 90 % der Patientinnen und Patienten weiterhin eine vollständige periphere B-Zell-Depletion. Die CD19-positiven B-Zellen repopulierten nur langsam und über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Parallel hierzu stiegen die IgG-Konzentrationen nach Therapieende wieder an, was auf eine teilweise Erholung der humoralen Immunität hindeutet [18]. Diese Beobachtung könnte erklären, weshalb die Krankheitskontrolle über lange Zeit nach der letzten Infusion erhalten blieb. Die pharmakolo-

gische Wirkung von Ocrelizumab endet offenbar nicht mit dem Aussetzen der Therapie, sondern setzt sich biologisch über die langsame Wiederbesiedlung des B-Zell-Kompartiments fort [19, 20].

Die explorativen ROC-Analysen ergaben, dass der zusätzliche antiinflammatorische Nutzen einer fortgesetzten Ocrelizumab-Therapie nach etwa 29 bis 30 Behandlungsmonaten ein Plateau erreichte. Gleichzeitig nahm die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Krankheitsaktivität 30 bis 32 Monate nach Therapieende wieder zu [18]. Dies könnte darauf hindeuten, dass ein therapeutisches Zeitfenster besteht, in dem ausgewählte MS-Erkrankte von einer kontrollierten Therapiepause profitieren können, ohne dass kurzfristig ein erhöhtes Risiko für Krankheitsreaktivierungen entsteht.

Cladribin als Exit-Strategie?

Während die Frage nach einem vollständigen Absetzen oder einer geplanten intermittierenden Pausierung von Anti-CD20-Therapien vermehrt untersucht wird, ist die Datenlage zu möglichen Deskalationsstrategien noch deutlich begrenzter. Für den Wechsel zwischen Cladribin und anderen hochwirksamen Therapien wie Natalizumab oder Fingolimod liegen mittlerweile mehrere Real-World-Analysen vor, die insgesamt eine gute Wirksamkeit und Sicherheit solcher Sequenztherapien nahelegen [21, 22, 23]. Für den Wechsel zwischen Cladribin und Anti-CD20-Therapien existierten dagegen kaum Daten. Die einzige publizierte Untersuchung stammt von Sacco et al., umfasste aber nur eine kleine Kohorte, sodass belastbare Aussagen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit bisher fehlten [24]. Um diese Wissenslücke zu schließen, wurde der bidirektionale Wechsel zwischen Anti-CD20-Therapien und Cladribin in einer weiteren multizentrischen Real-World-Studie untersucht [25]. Dazu wurden 71 Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS aus sechs deutschen Zentren eingeschlossen. Der häufigste Grund für den Therapiewechsel war fortbestehende Krankheitsaktivität unter der jeweiligen Vorthherapie. Bei den Teilnehmenden unter Anti-CD20-Therapien manifestierte sich diese vorwie-

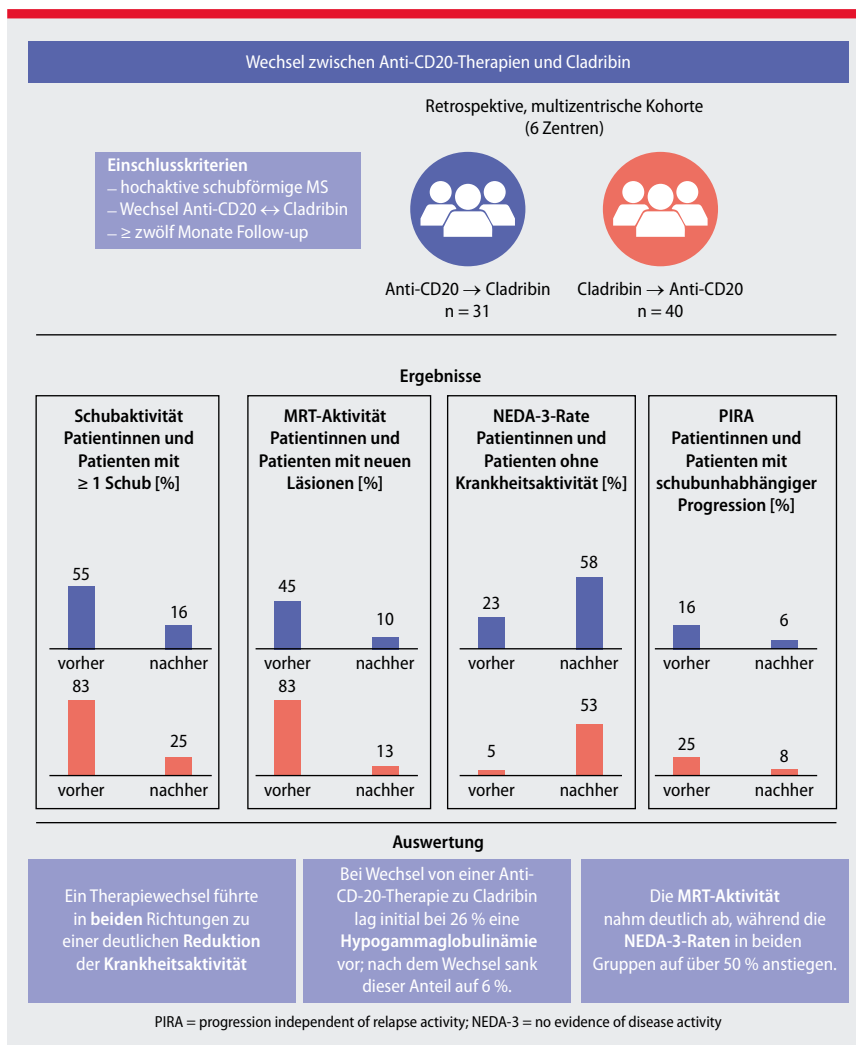


Abb. 2: Wechsel von Anti-CD20-Therapien zu Cladribin und umgekehrt. Zusammenfassung der Ergebnisse einer deutschen Kohorte mit schubförmiger MS.

gend durch klinische Schübe, neue MRT-Läsionen oder Schubunabhängige Progression. Daneben spielten Sicherheitsaspekte eine wichtige Rolle. Patientinnen und Patienten wechselten vorwiegend wegen Hypogammaglobulinämien, Leberwerterhöhungen oder Neutropenien von Anti-CD20-Therapien auf Cladribin, während unter Cladribin vor allem persistierende Lymphopenien Anlass für den Therapiewechsel waren [25].

Nach dem Wechsel wurde in beide Richtungen eine deutliche Reduktion der Krankheitsaktivität festgestellt. Bei Patientinnen und Patienten mit Wechsel von Anti-CD20-Therapien auf Cladribin sank der Anteil derjenigen mit Schubaktivität von 55 % auf 16 %. In der Gegenrichtung reduzierte sich dieser Anteil von 83 % auf 25 %. Gleichzeitig nahm die MRT-Aktivität deutlich ab und die NEDA-3-Raten stiegen in beiden Gruppen auf über 50 % an [25] (**Abb. 2**). Dabei wurde die Stabilisierung unabhängig von der Therapiesequenz beobachtet, was für die komplementären Wirkmechanismen der Therapieansätze spricht.

Subgruppenanalysen ergaben, dass sowohl jüngere als auch ältere Teilnehmende von einem Therapiewechsel profitierten [25]. Als Altersgrenze wurden 45 Jahre gewählt, da bei Älteren Fragen der Langzeitsicherheit und Immunseneszenz mehr und mehr an Bedeutung gewinnen [26]. Gerade in dieser Gruppe könnte ein Wechsel von einer kontinuierlichen B-Zell-Depletion zu einer Immunrekonstitutionstherapie klinisch attraktiv sein. Ebenso profitierten Teilnehmende unabhängig davon, ob der Wechsel primär wegen fortbestehender Krankheitsaktivität oder aufgrund von Sicherheitsaspekten erfolgt war.

Zusätzliche Einblicke lieferten die Laborbefunde. Zu Beginn der Behandlung wiesen 26 % der Patientinnen und Patienten, die von einer Anti-CD20-Therapie auf Cladribin umgestellt wurden, eine Hypogammaglobulinämie auf. Nach dem Therapiewechsel stiegen die IgG-Spiegel an, sodass der Anteil auf lediglich 6 % zurückging. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Cladribin für ausgewählte MS-Erkrankte eine „Exit-Therapie“ darstellen könnte. Im Gegensatz zu einer kontinuierlichen B-Zell-Depletion handelt es sich

um eine zeitlich begrenzte Immunrekonstitutionstherapie, die möglicherweise eine langfristige Krankheitskontrolle bei gleichzeitig geringerer kumulativer Immunsuppression ermöglicht.

Von der Dauertherapie zur individuellen Exit-Strategie?

In einem begleitenden Kommentar wurde darüber hinaus die Bedeutung beider Arbeiten für die zukünftige MS-Therapie diskutiert [27]. Die Autoren argumentieren, dass die entscheidende Frage künftig möglicherweise nicht mehr lautet, ob eine Anti-CD20-Therapie beendet werden kann, sondern wie dabei vorgegangen werden sollte. Vor allem für MS-Betroffene mit Hypogammaglobulinämie, wiederkehrenden Infektionen oder altersbedingter Immunseneszenz könnte eine geplante Deeskalation wichtiger werden. Als mögliche Strategien werden sowohl eine kontrollierte Pause mit engmaschiger Überwachung als auch ein Wechsel auf eine Immunrekonstitutionstherapie wie Cladribin diskutiert [27]. Aus biologischer Sicht erscheint dieser Ansatz plausibel. Während Anti-CD20-Antikörper zu einer kontinuierlichen B-Zell-Depletion führen, bewirkt Cladribin eine zeitlich begrenzte Immunrekonstitution mit nachhaltigen Effekten auf Gedächtnis-B-Zellen. Dadurch könnte eine ausreichende Krankheitskontrolle aufrechterhalten werden, während gleichzeitig die kumulative Immunsuppression reduziert wird [27]. Allerdings stammten die verfügbaren Daten überwiegend aus Beobachtungsstudien. Randomisierte Studien fehlen bislang. Zudem deuteten die Daten der Ocrelizumab-Studie auf eine numerische Zunahme entzündlicher Aktivität mehr als zwei Jahre nach Therapieende hin. Eine strukturierte klinische und MRT-basierte Nachsorge bleibt deshalb unverzichtbar [18].

Fazit für die Praxis

Die heutzutage mögliche Frühdiagnose und zeitige Einsatz hochwirksamer Therapien führen dazu, dass MS-Erkrankte über immer längere Zeiträume behandelt werden. Damit gewinnen langfristige Sicherheitsaspekte an Bedeutung.

Aktuelle Daten sprechen dafür, dass eine Pause von Ocrelizumab nach etwa 30 Mo-

naten bei sorgfältig ausgewählten, stabilen Patientinnen und Patienten kurzfristig möglich sein könnte. Gleichzeitig deuten erste Real-World-Daten darauf hin, dass die Cladribin-Therapie eine valide Exit-Strategie nach Anti-CD20-Therapien sein könnte.

Ob sich künftig feste Behandlungszyklen mit anschließender Therapiepause oder geplante Wechselstrategien etablieren werden, müssen prospektive Studien zeigen. Die bereits verfügbaren Arbeiten markieren schon einen wichtigen Schritt hin zu einer stärker individualisierten Langzeittherapie der MS.

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15016-026-4293-z> in der Online-Version dieses Beitrags

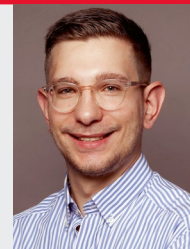
Autorenaffiliationen

- 1 Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
- 2 Klinik für Neurologie und Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen
- 3 Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster
- 4 Neurozentrum am Klosterforst, Hanseaten-Platz 1, 25524 Itzehoe
- 5 Klinik für Neurologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinikstraße 33, 35392 Gießen

AUTOREN

Dr. med. Franz Felix Konen

Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

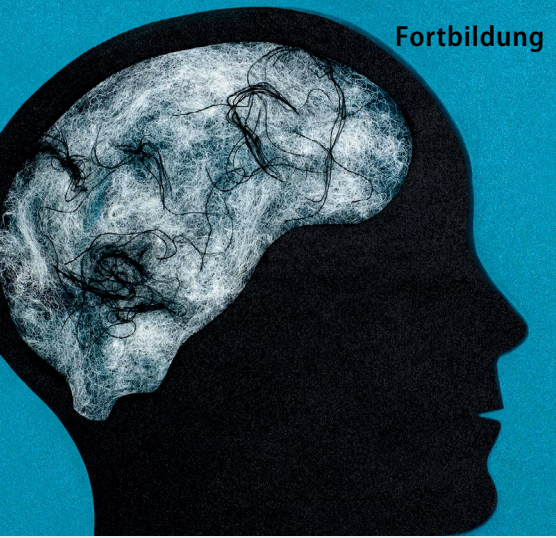


Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

skripuletz.thomas@mh-hannover.de





Testen Sie Ihr Wissen!

In dieser Rubrik stellen wir Ihnen entweder einen bemerkenswerten Fall aus dem psychiatrischen oder dem neurologischen Fachgebiet vor. Hätten Sie die gleiche Diagnose gestellt, dieselbe Therapie angesetzt und einen ähnlichen Verlauf erwartet? Oder hätten Sie ganz anders entschieden?

Die Kasuistiken der letzten Ausgaben

NT 3/2026

Was tun bei therapierefraktärer CIDP?

NT 5/2025

Beinschwäche bei einem 56-jährigen Sportlehrer

NT 4/2025

Gefährliches Geschenk aus der Heimat

NT 2/2025

Normaler Verlauf nach Hirn-OP?

NT 9/2024

Weißheitszahn-OP mit fast letalem Ausgang

NT 6/2024

Tod durch Limonade

NT 3/2024

Arteriosklerose noch normal?

NT 1-2/2024

Neue MS-Symptome nach 32 Jahren?

Das Online-Archiv unter

<https://www.springermedizin.de/link/16383722>



Neurologische Kasuistik

Verzögerte Diagnose bei fazialen Beschwerden

Patientenvorstellung

Die damals 33-jährige sportliche Patientin stellte sich erstmals im Jahr 2001 vor. Sie berichtete über rezidivierende kurze Parästhesien im Gesicht, vor allem perioral links. Der neurologische Untersuchungsbefund war unauffällig. Wegen der milden Symptomatik wurde zunächst keine weiterführende Diagnostik durchgeführt.

Sechs Jahre später stellte sich die nun 39-jährige Patientin notfallmäßig erneut vor. Sie war morgens mit einem pelzigen Gefühl in der rechten Körperhälfte erwacht. Am Vorabend waren ungewöhnliche Ohrschmerzen rechts aufgetreten. Bei der Vorstellung bestanden weiterhin Kribbelparästhesien sowie eine subjektive Kraftlosigkeit der rechten Körperhälfte. Zusätzlich berichtete die Patientin über wiederholte Schwindelbeschwerden und Kopfschmerzen. Eine typische pulsierende Hemikranie lag nicht vor.

Neurologischer Untersuchungsbefund

Die Patientin war schlank, sportlich und wirkte insgesamt gesund, jedoch deutlich verängstigt. Anamnestisch ergaben sich keine Hinweise auf vaskuläre Risikofaktoren. Die Patientin schilderte mäßige, beidseitige okzipitale Kopfschmerzen, verneinte Licht-, Geräusch- oder Geruchsempfindlichkeit.

Der Hirnnervenstatus war unauffällig, die Fazialisfunktion seitengleich. Haut und Gehörgang wiesen keine Auffälligkeiten auf, insbesondere keine Herpesläsionen. Lymphknotenschwellungen waren nicht nachweisbar. Im neurologischen Status ergaben sich darüber hinaus keine pathologischen Befunde; konkret keine Paresen, keine Reflexasymmetrien sowie kein Absinken bei Arm- und Beinhalteversuchen. Das Gangbild war regelrecht und Einbeinhüpfen seitengleich möglich.

Frage 1

Welche Differenzialdiagnosen kommen infrage?

- a. Herpes zoster
- b. Migräne accompagnée
- c. Zerebrale Ischämie
- d. Borreliose
- e. Multiple Sklerose

Zu Antwort a: Ein Zoster war wegen der vorangegangenen Ohrschmerzen differenzialdiagnostisch relevant. Gegen die Diagnose sprach jedoch das Fehlen kutaner Läsionen, auch im weiteren Verlauf.

Zu Antwort b: Die wiederholten transienten sensiblen Halbseitensymptome bei unauffälligem neurologischem Befund passen zu einer Migräne mit Aura, das Alter war passend. Es fehlten hingegen typische Begleitsymptome wie pulsierender Schmerz und Photo- oder Phonophobie.

Zu Antwort c: Eine zerebrale Ischämie musste trotz fehlender vaskulärer Risikofaktoren berücksichtigt werden.

Zu Antwort d: Auch eine Neuroborreliose blieb differenzialdiagnostisch möglich.

Zu Antwort e: Die wechselnde Symptomatik war mit einer Multiplen Sklerose vereinbar. Gegen diese Diagnose sprach hingegen der fehlende typische zeitliche Verlauf mit länger anhaltenden Schüben.

Frage 2

Welche Diagnostik ist als nächstes sinnvoll?

- a. VZV-Serologie
- b. Therapieversuch mit Triptan
- c. MRT des Schädels
- d. Borrelienserologie
- e. Lumbalpunktion

Zu Antwort a: Ein direkter Virusnachweis wäre nur aus Bläschenmaterial möglich gewesen, doch lagen keine Hautveränderungen vor.

gen vor. Für die Akutdiagnostik wird die Serologie nicht empfohlen, bei Titeranstieg kann sie im Verlauf aber nützlich sein.

Zu Antwort b: Ein Triptan hätte bei einer Migräne sinnvoll sein können. Ein Therapieerfolg hätte jedoch andere Differenzialdiagnosen nicht ausgeschlossen.

Zu Antwort c: Im Hinblick auf eine mögliche vaskuläre Ursache waren eine Duplexsonografie der hirnersorgenden Gefäße sowie eine MRT einschließlich Gefäßdarstellung sinnvoll und gerechtfertigt.

Zu Antwort d: Eine isolierte Serologie ist fehleranfällig, da asymptomatische Borrelienkontakte häufig vorkommen. Die aktuelle DGN-Leitlinie empfiehlt daher die kombinierte Untersuchung von Liquor und Serum mit Bestimmung des Antikörperindex [1]. Die Sensitivität der PCR ist zu niedrig.

Zu Antwort e: Eine Lumbalpunktion war zur Abklärung entzündlicher Ursachen sinnvoll, wurde aber aufgrund der subtilen Symptomatik zunächst zurückgestellt.

Bildgebung und weiteres Vorgehen

Die cMRT einschließlich MR-Angiografie war unauffällig. Wegen der vaskulären Verdachtsdiagnose erfolgte die MRT nativ. Da die Patientin inzwischen beschwerdefrei war, wurde die Verdachtsdiagnose einer Migräne mit ausgeprägter Aura-Symptomatik gestellt. Zur Prophylaxe erhielt sie Flunarizin.

Nach einer Woche stellte sich die Patientin erneut vor. Unter Flunarizin kam es zu keiner Besserung. Es bestanden weiterhin sensible Halbseitensymptome rechts, vor allem im Bereich des Hinterhaupts und in der rechten Körperhälfte. Die neurologische Untersuchung blieb ohne Befund. Ergänzend wurden EEG, Medianus-SEP und MRT der Halswirbelsäule durchgeführt. Letztere ergab lediglich degenerative Bandscheibenveränderungen ohne richtungsweisende Ergebnisse. Es fanden sich weder entzündliche Myelonläsionen noch neuroforaminale Engen. Im Medianus-SEP zeigte sich rechts eine verlängerte N19-Latenz von 22,1 ms gegenüber 19,3 ms links. Eine Lumbalpunktion wurde erneut angeboten, von der Patientin wegen der geringen Symptomlast indes abgelehnt.

In den folgenden Jahren blieben die Beschwerden mild und weitgehend stabil. Die Patientin stellte sich nur gelegentlich zur neurologischen Kontrolle vor, jeweils ohne fassbare Befunde.

Wiedervorstellung 2014

Die Patientin berichtete über seit 1,5 Jahren bestehenden Schwindel. Die Symptomatik verunsicherte sie erheblich, sodass sie „zur Unterstützung“ gemeinsam mit ihrer Tante erschien. Sie beschrieb attackenartige Episoden mit Schwindel, Herzrasen und Kopfschmerzen sowie kurzzeitigen Parästhesien. Einmal musste sie während des Autofahrens anhalten. Daraufhin wurde ein Blutdruck von 198/100 mmHg gemessen. Seitdem hatte sie Angst vor längeren Autofahrten.

Zu diesem Zeitpunkt war bereits die kardiologische Diagnostik ohne pathologischen Befund abgeschlossen. Der Schwindel wurde teilweise als heftig rotatorisch beschrieben und trat auch unabhängig von Kreislaufbelastungen auf.

Neurologischer und psychopathologischer Befund

Neurologisch bestanden keine Auffälligkeiten von Hirnnervenstatus, Motorik, Koordination oder Sensibilität. Psychopathologisch war die Patientin wach, voll orientiert und freundlich, jedoch deutlich besorgt. Trotz der Beschwerden blieb sie körperlich aktiv und setzte ihr Sportprogramm fort.

Das EEG einschließlich Hyperventilation war im Normbereich. Es fanden sich keine Hinweise auf epilepsietypische Aktivität oder erhöhte zerebrale Erregbarkeit. Auch die Messung der akustisch evozierten Potenziale (AEP) ergab normale Latenzen ohne Seitenunterschiede.

Frage 3

Wie ist die Situation zu interpretieren?

- Bei rezidivierenden Migränesymptomen sollte eine prophylaktische Therapie erfolgen.
- Die aktuelle Symptomschilderung lässt an Panikattacken denken.
- Bei bisher unauffälliger Befundlage sollte weitere Diagnostik unterbleiben, um eine organische Fixierung zu vermeiden.
- Fehlendes Vermeidungsverhalten spricht gegen eine primäre Angsterkrankung.

- Ein erneuter Anlauf der Organdiagnostik ist hilfreich.

Zu Antwort a: Die Symptomatik hatte zunächst migränoid gewirkt. Wegen der neu aufgetretenen Angstsymptomatik musste dennoch zusätzlich an eine psychosomatische Überlagerung gedacht werden.

Zu Antwort b: Tatsächlich schien hier eine psychosomatische Konstellation vorzuliegen, bei der zu einer rezidivierenden neurologischen Symptomatik eine psychische Problematik hinzugekommen war. Bei der aktuellen Vorstellung war die Patientin viel stärker von der Angst geplagt als von den blanden Parästhesien.

Zu Antwort c: Bei einer funktionellen Störung oder rein psychischen Erkrankung sollte nicht aus Verlegenheit eine Ausschlussdiagnose erfolgen, sondern besser eine Abschlussdiagnose [2]. In diesem Fall schien allerdings noch eine diagnostische Lücke zu bestehen, sodass eine fokussierte MRT-Nachuntersuchung stattfand.

Zu Antwort d: Das Verhalten der Patientin sprach gegen eine primäre Angsterkrankung: Sie blieb sportlich aktiv und entwickelte kein ausgeprägtes Vermeiden.

Zu Antwort e: Da die bisherige Diagnostik noch keine schlüssige Erklärung geliefert hatte, erfolgte erneut eine fokussierte MRT mit Dünnschichtung von Hirnstamm und Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW).

Erneute Bildgebung

Im Oktober 2014 wurde eine weitere MRT durchgeführt (**Abb. 1**) mit folgendem Befundbericht: T1-gewichtete Aufnahmen sagittal, T2-gewichtete Aufnahmen transversal, FLAIR-Aufnahmen koronar, diffusionsgewichtete Aufnahmen transversal, jeweils mit 6 mm Schichtdicke, sowie koronare TrueFISP-Aufnahmen des KHBW. In der Diffusionswichtung sind keine Auffälligkeiten zu sehen, in den übrigen Sequenzen findet sich eine winzige punktförmige Läsion im Hirnstamm/Crus cerebri links, die retrospektiv bereits auf Voraufnahmen aus dem Jahr 2001 erkennbar war. Außerdem ist eine Läsion im Bereich obere Pons feststellbar, die retrospektiv auf den Voraufnahmen aus dem Jahr

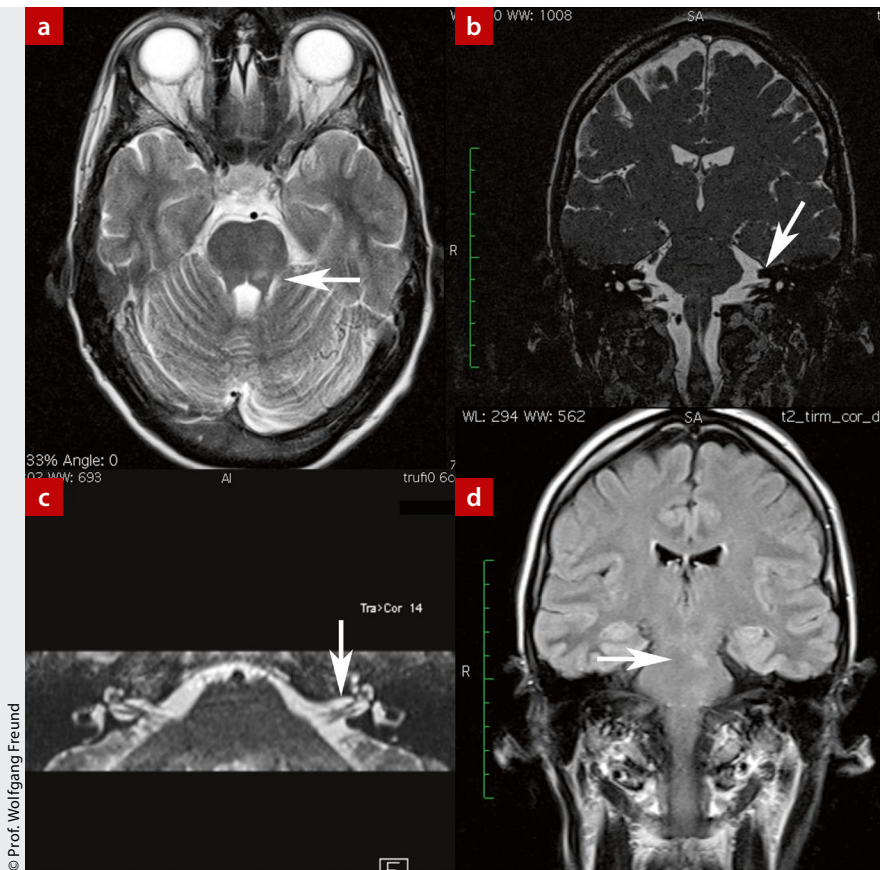


Abb. 1: a) T2-Wichtung transversal: Die MRT brachte eine unscharf begrenzte Läsion im linken Tegmentum pontis zutage (Pfeil). Dort verlaufen trigeminale, vestibuläre und okulomotorische Bahnen und Kerngebiete; b) und c) CISS koronar 0,6 mm und transversale Rekonstruktion: Die KHBW-Region einschließlich des inneren Gehörganges (Pfeil) mit Nn. Vestibularis inferior und superior, cochlearis und facialis war unauffällig; d) koronare FLAIR-Sequenz (T2-Kontrast, jedoch dunkler Liquor), der Pfeil zeigt auf die gleiche flauere Läsion, die auch auf a) sichtbar ist.

2007 flau abgrenzbar war. Damals war die Patientin wegen einer Halbseitensymptomatik rechts vorstellig geworden. Diese Läsion war zu dieser Zeit schlechter abgrenzbar als im Jahr 2014 und deshalb nicht gewertet worden. Eine Diffusionsstörung hatte nicht bestanden, sodass es sich eher nicht um eine frische Ischämie gehandelt hat, sondern wahrscheinlich um eine möglicherweise entzündliche Läsion. Mangels Kontrastmittelgabe war seinerzeit die Akuität aber nicht beurteilbar.

Das übrige Hirnparenchym wies keine weiteren Läsionen auf, unverändert waren eine winzige Gliose cerebellär links sowie normal weite innere und äußere Liquorräume. Orbitae und Nasennebenhöhlen waren ebenso un-

auffällig wie die Feinschichtung der KHBW-Region.

Es ergab sich kein Anhalt für einen KHBW-Prozess oder eine frische Ischämie. Es wurden ältere Läsionen nachgewiesen, die im Jahr 2014 besser zur Darstellung kamen als auf den Voraufnahmen, damals aber schon vorhanden waren, sodass die Halbseitensymptomatik im Jahr 2007 organisch korreliert werden konnte.

Daraufhin wurde eine (eventuell entzündliche) Hirnstammläsion als Ursache für die sensible Halbseitensymptomatik angenommen. Da aber die gesamte Läsionslast über insgesamt 13 Jahre minimal war, wird die Lumbalpunktion nur erneut angeboten, aber nicht aufgedrängt. Die Panikattacken der Patientin

standen im Vordergrund. Daher wurden eine Verhaltenstherapie und ein SSRI wie Escitalopram empfohlen. Zur Sicherheit wurde zu einem Langzeit-EKG angeraten, um mögliche passagere Herzrhythmusstörungen zu erfassen.

Verlauf im Juli 2015

Nach einer schweren Schwindelattacke erscheint die Patientin erneut in der Praxis. Sport löste inzwischen regelhaft Beschwerden aus. Früher konnte sie neun Kilometer joggen, nun traten bereits nach fünf starke Schwindelattacken auf. Drei Tage zuvor waren diese so heftig gewesen, dass sie auf einer Laufrunde wegen Schwindel, Oszillopsie und Torkeln pausieren musste. Trotz Hinsetzen blieben die Beschwerden stark, es kam zum Erbrechen. Die Laufpartnerin rief den Notarzt, bei dessen Eintreffen immer noch starker Drehschwindel vorherrschte. Im Krankenhaus wurden eine neurologische Abklärung inklusive Lumbalpunktion sowie eine MRT mit Kontrastmittel durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden als unauffällig befundet.

Aufgrund der eindeutigen vestibulären Symptome erfolgte eine fokussierte Nachbeurteilung der MRT aus dem Krankenhaus. Dabei fand sich eine diskrete Kontrastmittelaufnahme im Bereich des Fazialisknies und der Basis des posterioren Bogenganges links. Gerade bei Verläufen mit präziser neurologischer Verdachtsdiagnose oder neurologischer Lokalisierbarkeit des Problems lohnt sich eine Nachbeurteilung, weil es im Krankenhaus oft nur bei unscharfen Fragestellungen (Apoplex) mit entsprechender Fokussierung der Radiologin oder des Radiologen bleibt. Bei angepasster Information kann die zuständige Radiologin oder der zuständige Radiologe den ursprünglichen Befund deutlich nachschärfen.

Neurologischer Befund

Der neurologische Untersuchungsbe- fund war unauffällig. Auch unter der Frenzelbrille kam es nicht zu einer Störung der vestibulären Funktion. Die Patientin wurde allerdings in Ruhe und ohne wahrgenommene Symptome untersucht.

Psychopathologisch ergab sich, dass die Patientin gut schlief. Sie berichtete,

dass ihre Grundstimmung gut und Sport ihr großes Hobby sei. Das wolle sie sich nicht vom Schwindel vermiesen lassen. Sie trainiere, so gut es gehe, und versuche die Belastungsgrenze stets aufs Neue auszuloten. Wie bereits geschildert, war die Patientin durch die Symptome verängstigt, versuchte aber, sich davon nicht in eine Vermeidungshaltung drängen zu lassen.

Frage 4

Dieser Fall passt in keine Schublade. Ein galoppierendes Leiden mit vitaler Bedrohung oder ein maligner Prozess sind in Anbetracht des Verlaufs über 14 Jahre nicht anzunehmen. Die Patientin möchte aber auch ohne definitive Diagnose im Alltag besser zurechtkommen und Sport treiben. Welches Konzept einer vorherrschenden Störung könnte einen therapeutischen Angriffspunkt bieten?

- Panikstörung: hohe Dosis von Escitalopram und Verhaltenstherapie
- Vestibuläre Paroxysmie: Therapie mit Antikonvulsivum
- Migränöide Beschwerden bei Reizung des Innenohres links: Migräneprophylaxe
- Schwannom des Nervus facialis: Operation
- Unklare entzündliche Ursache: Kortisonstoß

Zu Antwort a: Eine primäre Angsterkrankung erschien weiter unwahrscheinlich. Wegen des Verlaufs und des geradezu kontraphobischen Vorgehens der Patientin konnte vielmehr von gelegentlichen (sekundären) Panikattacken ausgegangen werden. Die Hauptsymptomatik war vestibulär in Kombination mit der radiologisch nachgewiesenen vestibulären Läsion links.

Zu Antwort b: Für eine klassische vestibuläre Paroxysmie waren die Attacken zu langanhaltend, dennoch blieb diese Hypothese relevant.

Zu Antwort c: Auch eine sekundäre migränöide Symptomatik aufgrund einer Läsion im Bereich des linken Innenohres erschien plausibel.

Zu Antwort d: Ein langsam wachsender benigner Tumor war ebenfalls möglich. Wegen des hohen Risikos einer Fazialisparese bei einer Operation wurde jedoch zunächst zurückhaltend vorgegangen.

Zu Antwort e: Eine entzündliche Ursache erschien aufgrund der unauffälligen Lumbalpunktion wenig wahrscheinlich.

Therapieversuch mit Topiramat

Daraufhin folgte ein Therapieversuch mit Topiramat. Die Entscheidung beruhte auf der Chance für eine Wirksamkeit bei der Migräne (on-label) sowie einer Paroxysmie (off-label, genauso wie die nach Leitlinie [3] empfohlenen Na-Kanalblocker). Nachdem die Patientin über mögliche Nebenwirkungen wie Parästhesien, Sedierung und kognitive Verlangsamung aufgeklärt worden war, begann sie eine vorsichtige Eindosierung mit 25 mg Topiramat und steigerte nach einer Woche auf 50 mg. Darunter traten keine Schwindelbeschwerden mehr auf, aber sie fühlte sich sehr müde.

Vereinbarungsgemäß kam die Patientin wieder. Sie war wegen der konkurrierenden Empfehlung ihres HNO-Arzttes zur Kortisontherapie bei angenommener Neuronitis vestibularis sehr verunsichert. Unter dem Eindruck der sedierenden Nebenwirkungen des Topiramats hatte sie sich für die Kortisontherapie entschieden und sie zehn Tage nach Fazialisschema von 60 mg p. o. durchgeführt. Die Verträglichkeit war gut, aber es trat kein Effekt ein. Seitdem waren die Beschwerden (ohne Topiramat) wieder wie zuvor.

Frage 5

Wie könnte weiter vorgegangen werden?

- Bei einer Neuronitis vestibularis werden Tagesdosen von 250 mg Prednisolon empfohlen [3], sodass eventuell eine Serie von höheren Dosen sinnvoll wäre.
- Intratympanale Injektion von Kortison.
- Der partielle Erfolg des Topiramats rechtfertigt einen längeren Einsatz.
- Die unklare Struktur am linken Vestibularnerven sollte mittels gezielter MRT weiterverfolgt werden.
- Da die Beschwerden vor allem beim Sport auftreten, wäre ein Sportverbot ausreichend, um diese zu unterdrücken.

Zu Antwort a: Falls eine Neuronitis vestibularis vorläge, wäre eine höhere Dosis empfohlen. Diese wirkt allerdings nur bei raschem Einsatz gut. Außerdem lag nach neurologischem Ermessen allein aufgrund des jahrelangen Verlaufs keine Neuronitis

vestibularis vor. Die Leitlinie gibt als typische Symptome an: „Akut oder subakut einsetzender, ohne Therapie länger als 24 Stunden anhaltender Drehschwindel mit Oszillopsien, Fallneigung zur betroffenen Seite und Übelkeit“ [3]. Im Gegensatz zur ersten und den weiteren Vorstellungen wurde ein ausgefallener vestibulookulärer Reflex festgestellt und die Frenzeluntersuchung war auffällig.

Zu Antwort b: Ein invasives Vorgehen mit intratympanaler Kortisongabe erschien ohne gesicherte Diagnose nicht sinnvoll.

Zu Antwort c: Der deutliche symptomatische Effekt von Topiramat sprach für eine Fortführung der Therapie, sodass sich die Patientin entschied, es in Dosierungen von 25–50 mg täglich weiter einzunehmen.

Zu Antwort d: Zudem wurde eine gezielte MRT-Verlaufskontrolle der Pathologie im linken KHBW geplant.

Zu Antwort e: Sport galt nicht als ursächlich für die Beschwerden und wurde daher nicht untersagt.

Verlauf Oktober 2015

Unter zweimal täglich 25 mg Topiramat war die Patientin nahezu beschwerdefrei. Sie konnte wieder joggen. Die MRT-Kontrolle ergab eine kleine Kontrastmittelaufnahme im linken inneren Gehörgang und im Ganglion geniculi des N. facialis, wie bereits auf der Aufnahme des Krankenhauses. Es bestand nun der Verdacht auf ein kleines Fazialis-Schwannom mit sekundärer migränöider Symptomatik. Daher wurde die Therapie mit Topiramat fortgesetzt und eine MRT-Kontrolle vereinbart.

Verlauf Januar 2017

Später als ursprünglich geplant, stellte sich die Patientin wieder vor. Zwischenzeitlich hatte die bereits zuvor schlanke Patientin unter Topiramat ungewollt Gewicht verloren. Mit der sportassoziierten Schwindelsymptomatik war sie aber zurechtgekommen. Aktuell beklagte die Patientin Ohrenschmerz links und subjektiv ein „hängendes Gesicht“ links sowie immer wieder einschließende Schmerzen links Richtung Ohr, Ober- und Unterkiefer. Sie hatte vom 2. bis

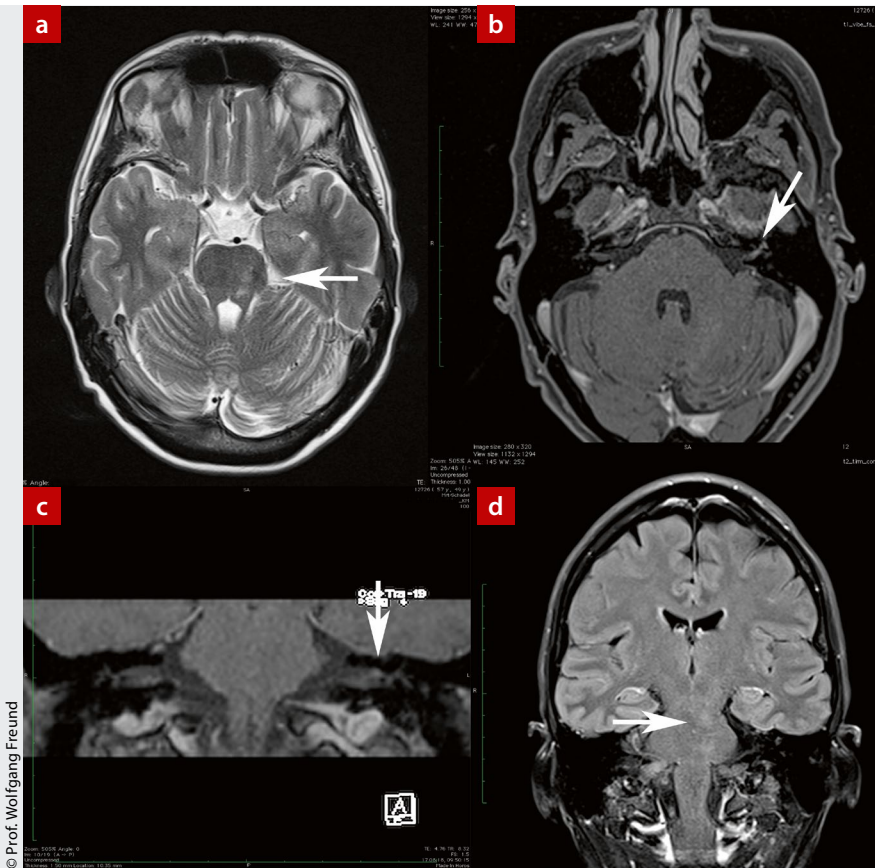


Abb. 2: a) T2-Wichtung transversal in Schichtung wie in Abb. 1a; b) und c) fettgesättigte T1-Wichtung Dünnschicht 1 mm nach Kontrastmittel: Der Pfeil zeigt jeweils auf den inneren Gehörgang links. Die diskrete Kontrastmittelaufnahme zieht sich Richtung Fazialis-knie. Auf der Gegenseite keine relevante Kontrastmittelaufnahme; d) FLAIR koronar ähnlich wie in Abb. 1d, der Pfeil zeigt auf die unscharf begrenzte Läsion im Hirnstamm.

zum 11. Januar 150 mg Prednisolon in absteigender Dosis von ihrem HNO-Arzt erhalten, der weiter an der Diagnose einer Neuronitis festhielt. Unter Prednisolon stellte sich gleichwohl keine Besserung ein.

Erstmals fielen eine faziale Asymmetrie und ein deutlich verzögerter, aber weiterhin möglicher Augenschluss linksseitig auf. Korneale Veränderungen wurden nicht festgestellt, indessen aber Hauteffloreszenzen am Kinn etwas linksseitig nach einer Herpes-simplex-Infektion. Die Hirnnervenfunktion war unauffällig, die Kraft im M. masseter normal. In der Frenzeluntersuchung war die OCR erhalten und beim Abdeck-Test entstand der Eindruck eines latenten Strabismus divergens. Es bestanden weder Ruhe- oder Lockerungsnystagmus noch Lagerungsnystagmus.

In den neuerlichen MRT-Aufnahmen war die minimale Kontrastmittelaufnahme im linken inneren Gehörgang unverändert. Es fielen nun aber fragliche vaskuläre Veränderungen im Bereich des Kleinhirns auf, sodass an eine mögliche vaskulär bedingte Läsion im Bereich des Hirnstamms (Stauung?) gedacht wurde. Die neuroradiologische Vorstellung in der Universitätsklinik ergab allerdings keinen Anhalt für eine relevante vaskuläre Pathologie.

In der Gesamtschau ergab die Verlaufsanalyse folgende Konstellation:

- Zuerst war eine migräneartige Symptomatik vorhanden, die auf Topiramat ansprach, und die im Verlauf als Folge der Läsion des N. facialis links interpretiert wurde.
- Im weiteren Verlauf war eine Angststörung mit Panikattacken aufgetre-

ten, die mittlerweile keine große Rolle mehr spielte.

- Es gelang der Nachweis einer kleinen Läsion im N. facialis links – vermutlich ein Schwannom.
- Es gab keinen Anhalt für eine entzündliche Erkrankung, die vaskulären Auffälligkeiten waren anscheinend ein Zufallsbefund ohne Relevanz.
- Die fraglich postentzündliche Hirnstammläsion war stabil und wohl ohne Relevanz bezüglich der Symptome der Hirnnerven V–VIII.
- Die neuralgiformen Beschwerden und die Fazialisparese links lassen sich am ehesten durch das langsame Wachstum des vermuteten Schwannoms erklären. Bei einer erneuten MRT-Untersuchung im Juni 2018 war der Befund gegenüber 2015 und 2017 unverändert (**Abb. 2**).

Verlauf von 2019 bis 2022

Der Verlauf blieb fluktuierend mit Schwindelattacken und intermittierender Fazialisschwäche links. Die MRT-Kontrollen ergaben weitgehend stabile Befunde. Aufgrund leichter Schwankungen der Kontrastmittelaufnahme wurde nochmals ein hochdosierter Kortisonstoß mit fünfmal 1.000 mg Methylprednisolon verordnet, jedoch ohne klinischen Effekt. Wegen der langsamen Progredienz der Beschwerden wurde die Diagnose eines benignen Tumors schließlich als wahrscheinlich angesehen. Der bildgebende Befund vom Mai 2022 ist **Abb. 3** zu entnehmen.

Frage 6

Welche Therapieoptionen bestehen bei einem solchen Tumor im inneren Gehörgang?

- a. Beobachtendes Vorgehen
- b. Chemotherapie
- c. Neurochirurgische Resektion
- d. Ganzhirnbestrahlung
- e. CyberKnife-Radiochirurgie

Zu Antwort a: Ein abwartendes Vorgehen war über nahezu 20 Jahre gewählt worden. Nachdem die Symptome immer störender wurden, phasenweise eine Fazialisparese auftrat und die Läsion diskret größer wurde, fiel die Entscheidung zur Therapie.

Zu Antwort b: Eine Chemotherapie war bei einem benignen Tumor keine sinnvolle Option.

Zu Antwort c: Die neurochirurgische Entfernung hätte zwar eine definitive histologische Sicherung ermöglicht, wäre aber mit einem erheblichen Risiko für eine bleibende Fazialisparese verbunden gewesen. Der Vorteil einer daraus resultierenden, definitiven Diagnose wurde als gering eingeschätzt, da der Verlauf über 20 Jahre bereits eine benigne Entität bewiesen hatte.

Zu Antwort d: Gerade bei hochmalignen und diffus wachsenden Tumoren ist ein Bestrahlungsfeld über die sichtbaren Tumorgrenzen hinaus sinnvoll. Eine Ganzhirnbestrahlung war dagegen in diesem Fall wegen der benignen und lokalisierten Läsion nicht indiziert.

Zu Antwort e: Aufgrund der geringen Tumorgöße entschied sich die Patientin für eine CyberKnife-Radiochirurgie. Im September 2022 erfolgte eine robotergestützte Einzeit-Radiochirurgie mit 1×13 Gy.

Verlauf seit 2023

Die Patientin berichtete über eine leichte subjektive Besserung. Die Topiramatsdosis konnte auf 25 mg täglich reduziert werden. Die diskrete Fazialisasymmetrie blieb bestehen. Die fortlaufende Bildgebung und die Untersuchung der Fazialisfunktion zeigten einen stabilen Verlauf.

Bei der letzten Vorstellung im September 2025 bestanden weiterhin eine linksseitige faziale Schwäche, ein belastungsabhängiger Kopfdruck und gelegentlich Schwindel unter Stress oder sportlicher Belastung. Die Patientin möchte Topiramat weiterhin einnehmen und lehnt einen Auslassversuch ab. Neurologisch besteht weiterhin eine diskrete Fazialisasymmetrie links. Die MRT zeigt unveränderte Befunde mit stabiler Kontrastmittelaufnahme im Bereich des N. facialis sowie unveränderter Hirnstammläsion. Die nächste Kontrolle ist für September 2026 geplant.

Fazit für die Praxis

Der Fall zeichnet sich durch einen außergewöhnlich langen und diagnostisch schwierigen Verlauf aus. Bildgebend offenbarten sich gleichzeitig Befunde, die sowohl an entzündliche als auch an vaskuläre oder neoplastische Ursachen denken ließen. Erst der Langzeitverlauf über mehr als 20 Jahre

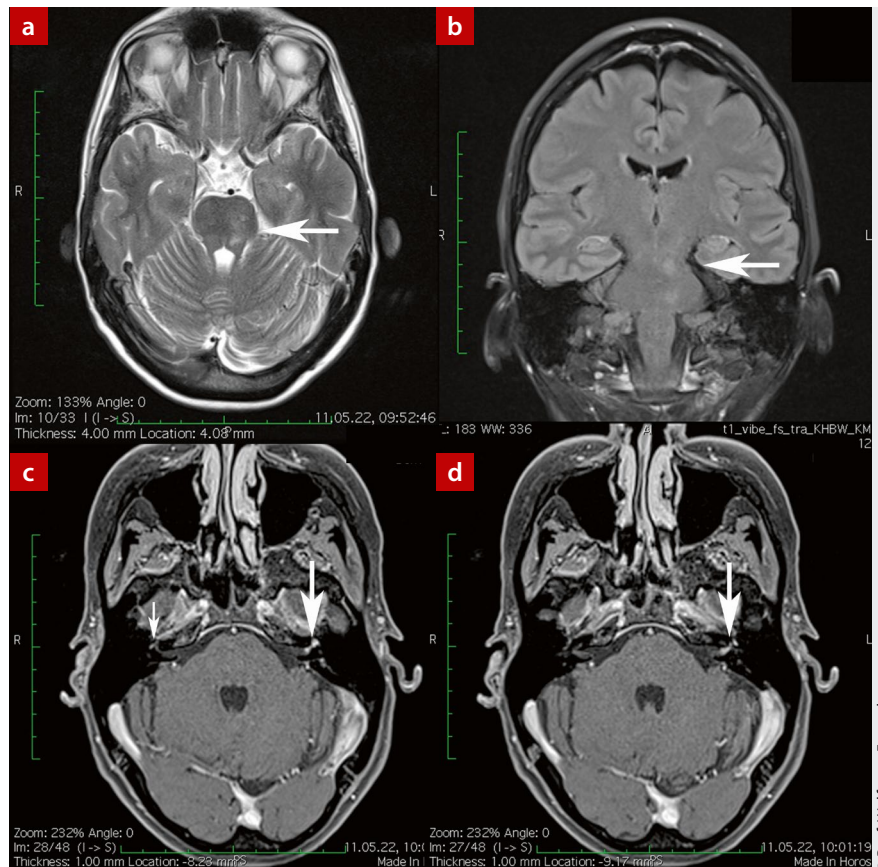


Abb. 3: a) T2-Wichtung transversal in Schichtung wie in Abb. 1a; b) FLAIR koronar ähnlich wie in Abb. 1d, der Pfeil zeigt auf die bekannte unscharf begrenzte Läsion im Hirnstamm; c) und d) fettgesättigte T1-Wichtung Dünnschicht 1 mm nach Kontrastmittel: Der Pfeil zeigt jeweils auf den inneren Gehörgang. Die Kontrastmittelaufnahme zieht sich Richtung Fazialisknie. Auf der Gegenseite (kleiner Pfeil in d) ist die physiologische, geringe Kontrastmittelaufnahme im Ganglion des N. facialis zu sehen.

sprach eindeutig für einen benignen Tumor des N. facialis. Die übrigen Läsionen waren wahrscheinlich Zufallsbefunde.

Eine frühere invasive Diagnosesicherung durch Operation wäre möglich gewesen, hätte jedoch ein erhebliches Risiko für eine bleibende Fazialisparese bedeutet. Bemerkenswert waren außerdem die migränoide Symptomatik, die sekundären Angstreaktionen und das deutliche klinische Ansprechen auf Topiramat.

Literatur

1. Rauer S et al. Neuroborreliose, S3-Leitlinie. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. DGN; 2024
2. Weissbach A et al. Abschluss statt Ausschluss – die klinische Diagnosesicherung funktioneller Bewegungsstörungen. Der Nervenarzt 2024;95(6):507-515

3. Westhofen M et al. S2k-Leitlinie Vestibuläre Funktionsstörungen. Gemeinsame Leitlinie der DGHNO-KHC und DGN. AWMF; 2021

AUTOR

Prof. Dr. med. Wolfgang Freund

Neurozentrum
Biberach
Waaghausstraße 9–11
88400 Biberach

freund@bvdn-bawue.de



Rund um den Beruf

KI-Dokumentation

Mithören, mitschreiben, mitdenken?

KI-Assistenten, die dem Behandlungsgespräch zuhören und daraus die Dokumentation schreiben, halten Einzug in die Praxen. Der Zeitgewinn ist verlockend – doch in Neurologie und Psychiatrie ist der Dialog kein Nebenschauplatz, sondern Kern der Behandlung. Was rechtlich, fachlich und technisch geklärt werden sollte, bevor das erste Gespräch aufgezeichnet wird.

Ambiente Dokumentationssysteme nehmen das Behandlungsgespräch auf, wandeln es per Spracherkennung in Text um und erzeugen mithilfe eines Sprachmodells einen fertigen Dokumentationsentwurf. Dieser muss geprüft und freigegeben werden. Anders als die klassische Diktatfunktion, die Worte nur niederschreibt, rekonstruiert ein KI-Sprachmodell aus dem natürlichen Dialog eine strukturierte Notiz.

Das Versprechen ist zugegeben verlockend: weniger Bildschirmarbeit während der Konsultation, weniger Nachdokumentation am Abend. Die Verbreitung solcher Tools nimmt rasch zu. Nach einer Umfrage von Bitkom und Hartmannbund setzt bereits etwa jede siebte Praxis mindestens eine KI-Anwendung ein [1]. Vorher sollte jedoch ein nüchterner Blick auf Nutzen, Pflichten und die fachlichen Besonderheiten geworfen

werden, die im nervenärztlichen Alltag anders wiegen als in der somatischen Sprechstunde.

Realistischer Nutzen

Der Nutzen ist real, aber kein Selbstläufer. In der derzeit belastbarsten Studie, einer randomisierten Untersuchung mit 238 niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten, fanden Forschende eine moderate Verbesserung der kognitiven Ar-



Ein freundliches „Etwas dagegen, wenn ich mitschneide?“, reicht für die KI-Dokumentation eines Gesprächs in Psychiatrie und Neurologie nicht aus.

beitslast und der Erschöpfung, während die reine Schreibzeit nur bei einem der geprüften Systeme signifikant sank [2]. In einer Beobachtungsstudie wird über eine deutliche Abnahme von Burnout-Symptomen nach 30 Tagen Nutzung berichtet [3]. Was mehrere Arbeiten übereinstimmend verdeutlichen: Der spürbarste Gewinn liegt oft nicht in der Zeitersparnis, sondern in der Präsenz – kein Tippen nebenbei, mehr Aufmerksamkeit für die Patientin oder den Patienten. Statt eines dramatischen Zeitgewinns ist also eine Entlastung im Erleben zu erwarten. Gleichzeitig muss mit einer Einarbeitungsphase gerechnet werden, in der Bearbeitung und Freigabe der KIFassung zunächst mehr Aufmerksamkeit kosten.

Eine Beobachtung aus der Primärversorgung ist dabei eine nützliche Warnung, auch wenn die entsprechende Publikation bislang nur als Preprint vorliegt: Unter KI-Dokumentation werden häufiger als im Diktat psychische Symptomatiken festgehalten, ohne dass daraus häufiger eine Behandlung folgt [4]. Eine vollständiger wirkende Notiz ist eben nicht dasselbe wie eine bessere Versorgung. Der Gewinn liegt zunächst im Protokoll, nicht automatisch in der Behandlung.

Vorkehrungen treffen

Drei rechtliche Punkte sollten geregelt sein, bevor das erste Gespräch aufgezeichnet wird.

1. Die Einwilligung der Patientin oder des Patienten in die Aufnahme: Die Tonaufzeichnung des nicht öffentlich gesprochenen Wortes ist ohne Einwilligung aller Beteiligten strafbar (§ 201 StGB). Und da Transkriptionssysteme das Audiosignal zumindest kurz speichern und verarbeiten, liegt eine Aufnahme in diesem Sinne vor.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen Information und Einwilligung! Ein bloßer Hinweis, etwa ein Aushang im Wartezimmer, erfüllt allenfalls die Informationspflicht nach Art. 13 DS-

GVO. Er ersetzt nicht die Einwilligung, die § 201 StGB eigenständig verlangt, denn strafrechtlich schützt die Vorschrift die Vertraulichkeit des gesprochenen Wortes unabhängig vom Datenschutzrecht [5]. Eine wirksame Befugnis setzt voraus, dass Patientinnen und Patienten vor der Aufnahme verständlich über sie informiert wurden und ihr zustimmen konnten – nicht, dass sie diese lediglich zur Kenntnis genommen haben [6]. Die Einwilligung muss also vor der Aufzeichnung erfolgen, verständlich erklärt und dokumentiert sein – mündlich genügt rechtlich, schriftlich ist die sicherere Wahl.

2. Die Schweigepflicht: Sobald ein externer Dienstleister die Datenverarbeitung übernimmt, was bei cloudbasierten Systemen die Regel ist, wird die Schweigepflicht nach § 203 StGB berührt. Es muss deshalb vom Anbieter ein Vertrag zur Auftragsverarbeitung vorliegen – ein Dokument, in dem er sich verpflichtet, die Daten nur in Auftrag und weisungsgebunden zu verarbeiten. Seriöse Anbieter halten einen solchen Vertrag standardmäßig bereit. Können sie ihn nicht vorlegen, ist das ein Ausschlusskriterium. Es ist darauf zu achten, dass in dem Dokument auch die Verschwiegenheit der beim Dienstleister tätigen Personen zugesichert wird.

3. Der Datentransfer: Es muss gezielt nachgefragt und festgestellt werden, wo die Gesprächsdaten verarbeitet und gespeichert werden. Gesundheitsdaten genießen nach Art. 9 DSGVO besonderen Schutz. Ihre Übermittlung in die USA steht auf einer rechtlich nicht dauerhaft gesicherten Grundlage. Für die besonders sensiblen Inhalte des psychiatrischen Gesprächs sollten Anbieter genutzt werden, welche die Verarbeitung vollständig innerhalb der EU durchführen und die ohne Drittlandtransfer auskommen. Das sollte der Anbieter schriftlich bestätigen.

Mikrofon im therapeutischen Raum

Kommt ein Mikrofon ins Spiel, unterscheidet sich die Situation von psychiatrischen und neurologischen Fachärztinnen und Fachärzten grundlegend von der hausärztlich Tätiger. In der somatischen Sprechstunde ist das Gespräch Mittel zur Befunderhebung. In der Psychiatrie und Psychotherapie ist das Gespräch selbst die Leistung – Exploration, Beziehung, Intervention vollziehen sich im Gesprochenen. Ein dauerhaft mithörendes System greift damit nicht in eine Randbedingung ein, sondern in das Zentrum der Behandlung. Das hat praktische Folgen.

Ältere Forschungsergebnisse zur Aufzeichnung therapeutischer Sitzungen ermittelten zwar überwiegend Akzeptanz, aber auch, dass ein erheblicher Teil der Beteiligten ablehnend bleibt und dass gerade Patientinnen und Patienten mit hoher Ängstlichkeit, Scham oder Paranoia der Verarbeitung seltener zustimmen [7]. Also genau diejenigen, die den psychiatrischen Alltag prägen. Hinzu kommt, dass die Einwilligungsfähigkeit krankheitsbedingt schwanken kann – zwischen Terminen und innerhalb einer Sitzung. Eine zu Behandlungsbeginn erteilte Zustimmung trägt womöglich nicht mehr in der akuten Krise, in der das Gespräch die sensibelsten Inhalte erreicht. Es ist wichtig, im Blick zu behalten, dass das System unterschiedslos alles aufzeichnet, auch fremdanamnestiche Angaben Dritter und strafrechtlich relevante Offenbarungen. Die Konsequenz muss kein Verzicht, aber ein bewusster Umgang sein: Die Einwilligung sollte nicht nur einmal formal geklärt werden. Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt sollte aufmerksam dafür bleiben, ob die Zustimmung in der jeweiligen Situation noch trägt, und das System abschalten, wenn das Gespräch es erfordert.

Für die Einführung im Gespräch hilft ein einfacher Satz: „Ich nutze ein Programm, das während unseres Gesprächs mitschreibt, damit ich Ihnen zugewandt

bleiben kann, statt zu tippen. Es hört nur hier im Raum zu und Sie können jederzeit sagen, dass ich es ausschalten soll.“ Das erfüllt die Aufklärung und nimmt der Aufnahme das Bedrohliche.

Sprachliche Hürden

Was für die Psychiatrie das Gespräch ist, ist für die Neurologie die Verständlichkeit des Sprechens – und die kann bei vielen Patientinnen und Patienten gestört sein. Dysarthrie nach Schlaganfall, Aphasie, Sprechapraxie oder die leise, verlangsamte Sprache bei fortgeschrittenem Parkinson liefern der Erkennung genau die Bedingungen, für die sie nicht trainiert ist. Die Transkriptionsfehler häufen sich dort, wo das Sprechen vom Erwartbaren abweicht [8]. Es ist außerdem damit zu rechnen, dass ein knappes Brummen als „Ja“ oder „Nein“ oder eine bedeutungsvolle Pause im Transkript schlicht verschwindet [9]. Für die Praxis heißt das: Je stärker Sprache oder Sprechen betroffen sind, desto weniger trägt der Entwurf – bei diesen Patientinnen und Patienten ist das eigene Nachdiktat oft der schnellere und sicherere Weg.

Die Fehler-Falle

KI-generierte Notizen sind erstaunlich gut lesbar – und genau das ist die Gefahr. Die maschinellen Notizen wirken vollständiger und besser organisiert als ärzt-

liche Entwürfe, enthalten aber häufiger erfundene Angaben. Als sogenannte Halluzination gilt dabei alles, was in der Notiz steht, im Gespräch aber so nicht gesagt wurde – ein hinzugedachtes „keine Beschwerden“ oder eine plausible, doch nie geäußerte Angabe. Solche Fehler entstehen immer dann, wenn jemand gesprochene Sprache in Text überführt – und sie sind nicht auf Maschinen beschränkt. Auch eine erfahrene MFA, die ein Diktat abtippt, verliert sich hin und wieder oder ergänzt sinngemäß etwas, das so nicht diktiert wurde. Das ist wichtig für die Einordnung der Zahlen.

Genau das macht der aufschlussreichste Vergleich der Studienlage sichtbar: Dokumentieren eine KI und eine Ärztin oder ein Arzt eine Gesprächsaufnahme – beide also allein anhand der Aufnahme, nicht aus der Erinnerung an das Gespräch –, so enthielten 20 % der ärztlichen Notizen solche ungedeckten Angaben und 31 % der KI-Notizen [10]. Die 20 % bedeuten also nicht, dass jede fünfte normale Praxisnotiz falsch wäre, sondern dass auch dem Menschen beim Verschriftlichen einer Aufnahme Fehler unterlaufen – der KI nur häufiger.

Der eigentliche Knackpunkt liegt woanders: Trotz der höheren Fehlerquote bevorzugten Gutachterinnen und Gutachter am Ende die KI-Notizen [10], weil diese glatter und vollständiger aussehen.

Dieser Reflex hat einen Namen: Automation Bias. Je souveräner ein automatischer Vorschlag wirkt, desto seltener widerspricht man ihm. Das ist die eigentliche Alltagsfalle. Denn die Fehler stecken nicht im schlechten, sondern im überzeugend aussehenden Entwurf. Über große Mengen gesehen bleiben die Raten mit nur 1,5 % Halluzinationen und 3,5 % Auslassungen niedrig. Doch fast die Hälfte der Halluzinationen wiegt schwer genug, um versorgungsrelevant zu sein [11].

Neben der Halluzination sollten zwei weitere Fehlerarten bekannt sein: Die Auslassung lässt Gesagtes weg – und sie ist besonders tückisch, weil sie beim Durchlesen der Notiz nicht erkannt wird, sondern nur, wenn die Ärztin oder der Arzt sich an das Gespräch noch genau erinnert. Und zweitens glättet die KI vorsichtige Formulierungen: Wo Diktate bewusst differenziert und im Konjunktiv verfasst werden, kann im KI-Entwurf eine knappere, bestimmter klingende Aussage stehen. Abstufungen müssen also vor der Freigabe zum Teil wiederhergestellt werden. Daraus folgt die wichtigste Praxisregel: Die Freigabe ist keine Formalität, sondern der Moment ärztlicher inhaltlicher Verantwortung. Die Risikodokumentation – Suizidalität, Fremdgefährdung, Absprachefähigkeit – muss sorgfältig geprüft und mit der eigenen Erinnerung an das Gespräch verglichen werden. Nicht nur die Plausibilität des Textes muss hinterfragt werden.

KI-Dokumentation in der Praxis einführen

Vor dem Start

- Einwilligung vor der Aufnahme einholen: aktive Zustimmung, kein bloßer Aushang im Wartezimmer, verständlich erklären und dokumentieren (§ 201 StGB)
- Vertrag zur Auftragsverarbeitung vom Anbieter bereitstellen lassen: Anbieter darf die Daten dann nur nach Auftrag und weisungsgebunden verarbeiten, fehlt der Vertrag, ist das ein Ausschlusskriterium (§ 203 StGB)
- Verarbeitungsort aktiv erfragen und Anbieter mit vollständiger EU-Verarbeitung ohne Drittlandtransfer bevorzugen (Art. 9 DSGVO)

Im Betrieb

- Einwilligungsfähigkeit situativ im Blick behalten, in der Krise gegebenenfalls abschalten
- Freigabe als inhaltliche Kontrolle verstehen, nicht als Formalität
- Risikodokumentation (Suizidalität, Fremdgefährdung, Absprachefähigkeit) gegen die eigene Erinnerung prüfen
- Auf geglättete, verkürzte Formulierungen achten und die eigene Abstufung wiederherstellen

Rechtssicherheit

- Nachvollziehbarkeit sichern: maschineller Entwurf, Prüfung und Freigabe erkennbar halten
- Umgang mit Rohaudio und Transkript bewusst regeln (Aufbewahrung oder Löschung)

Dokumentation bleibt Beweismittel

Trotz des hinzugewonnenen Komforts darf die spätere Funktion der Aufzeichnungen nicht vergessen werden. Die Behandlungsdokumentation ist das zentrale Beweismittel in Haftungs- und Sozialgerichtsverfahren, oft Jahre später. Der Bundesgerichtshof hat entschieden, dass elektronische Dokumentation, die nachträgliche Änderungen nicht kenntlich macht, ihren besonderen Beweiswert verlieren kann [12]. Für die KI-gestützte Dokumentation heißt das praktisch: Die Freigabe muss nachvollziehbar bleiben. Dabei sollte bewusst geregelt werden, ob Rohaufnahme und Transkript aufbewahrt oder gelöscht werden. Eine dokumentierte Entscheidung ist besser als ein ungeregelter Zustand.

KI-gestützte Dokumentation kann die Arbeit in der Praxis spürbar entlasten, verlangt aber im nervenärztlichen Kontext mehr Vorüberlegung als in anderen Fächern. Wer die rechtlichen Voraussetzungen sauber klärt, die fachlichen Besonderheiten des therapeutischen Gesprächs ernst nimmt und die Freigabe als echte inhaltliche Kontrolle versteht, kann den Nutzen heben, ohne die Sorgfalt zu opfern. Eine Checkliste fasst das Wesentliche zusammen (**KI-Dokumentation in der Praxis einführen**).

Interessenkonflikt

Der Autor ist Gründer und Geschäftsführer der Ceremaris GmbH, die mit Medivian eine Software zur KI-gestützten medizinischen Dokumentation entwickelt. Der vorliegende Beitrag ist produktneutral gehalten und nennt keine Anbieter oder Handelsnamen. Die dargestellten Auswahlkriterien geben den fachlichen und rechtlichen Standpunkt des Autors wieder und sind unabhängig von den Merkmalen eines bestimmten Produkts formuliert.

Literatur

1. Bitkom e. V., Hartmannbund. Presseinformation zur Pressekonferenz KI in fast jeder siebten Praxis und vielen Kliniken im Einsatz. <https://www.bitkom.org/Presse/Presseinformation/KI-in-Praxis-und-Kliniken-im-Einsatz>; Stand: 30.7.2026
2. Lukac PJ et al. Ambient AI Scribes in Clinical Practice: A Randomized Trial. *NEJM AI*. 2025;2(12):10.1056/aioa2501000
3. Olson KD et al. Use of Ambient AI Scribes to Reduce Administrative Burden and Professional Burnout. *JAMA Netw Open*. 2025;8(10):e2534976.
4. Castro VM et al. Changes in psychiatric documentation and treatment in primary care with artificial intelligence scribe use. *medRxiv*. 2025; <https://doi.org/10.1101/2025.05.14.25327620>

5. Gesellschaft für Datenschutz und Datensicherheit (GDD e.V.) (Hrsg.). *Rechtliche Anforderungen bei der Gesprächstranskription*. Bonn. 2026
6. Der Landesbeauftragte für Datenschutz und die Informationsfreiheit Baden-Württemberg (LfDI BW). 40. Tätigkeitsbericht Datenschutz. <https://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de/40-taetigkeitsbericht-datenschutz-2024/>; Stand: 30.7.2026
7. McMahon A et al. Recording client sessions during psychotherapy training: From 'an absurd idea' to 'potent learning'. *Couns Psychother Res*. 2019;19:241-251
8. Privitera AJ et al. AI and Aphasia in the Digital Age: A Critical Review. *Brain Sci*. 2024;14(4):383
9. Tran BD et al. „Mm-hm,“ „Uh-uh“: are non-lexical conversational sounds deal breakers for the ambient clinical documentation technology?. *J Am Med Inform Assoc*. 2023;30(4):703-711
10. Palm E et al. Assessing the quality of AI-generated clinical notes: validated evaluation of a large language model ambient scribe. *Front Artif Intell*. 2025;8:1691499
11. Asgari E et al. A framework to assess clinical safety and hallucination rates of LLMs for medical text summarisation. *NPJ Digit Med*. 2025;8(1):274
12. Bundesgerichtshof, Urteil vom 27.4.2021, VI ZR 84/19

AUTOR

Dr. med. Robert Ivancic

Facharzt für Nervenheilkunde, Psychiatrie und Psychotherapie
Augsburger Straße 13
86368 Gersthofen
praxis@ivancic.eu



Erratum

Liquordiagnostik und blutbasierte Biomarker bei CIDP

Franz Felix Konen, Konstantin Fritz Jendretzky, Katharina Kneer, Rafael Klimas, Frauke Stascheit, Felix Kohle, Stefanie Glaubitz, Stefan Gingele, Jana Becker, Menekse Öztürk, Noah Tjiang, Juliane Klehmet, Elena Enax-Krumova, Karsten Kummer, Fabian Preisner, Jörg Philipps, Korbinian Holzapfel, Hannah Pressler, Jens Schmidt, Dietrich Sturm, Martin Svačina, Alina Sprenger-Svačina, Hans-Werner Rausch, Martin Kronlage, Jan-Hendrik Stahl, Gisa Ellrichmann-Wilms, Anna Lena Fisse, Jeremias Motte, Achim Berthele, Helmar C. Lehmann, Lucas Schirmer, De-Hyung Lee, Ralf Linker, Tobias Ruck, Michael Schroeter, Heike Stephanik, Marc Pawlitzki, Sven G. Meuth, Clemens Warnke, Jana Zschüntzsch, Min-Suk Yoon, Ralf Gold, Alexander Grimm, Kalliopi Pitarokoili, Thomas Skripuletz

Erratum zu: *NeuroTransmitter*. 2026;37(4):46-52

In diesem Beitrag haben sich in der Autorenzeile auf Seite 46 zwei Fehler eingeschlichen. Die Namen lauten korrekt: J. H. Stahl und K. Pitarokoili.

Wir bitten, den Fehler zu entschuldigen. Der Originalbeitrag wurde korrigiert.

Die Online-Version des Originalartikels ist zu finden unter: <https://doi.org/10.1007/s15016-026-4268-0>

Kleinanzeigen aus der Praxis

Praxisbörse

Neurologie/Psychiatrie mit KV-Sitz abzugeben. Etablierte Praxis in modernem Ärztehaus im Kreis **Euskirchen**, gute Lage neben Krankenhaus, großer Patientenstamm. Zum 1. Januar 2027 abzugeben. **Kontakt:** rosimaister@aol.com

Wiesbaden Zentrum – Nervenärztliche Privatpraxis (www.neuro-wiesbaden.de) **Schwerpunkt AD(H)S**. Nachfolge zum Jahresende gesucht. Optimale Bedin-

gungen für Doppelpraxis oder Jobsharing. Übernahme zu fairen Bedingungen. Falls erwünscht: Mitarbeit und Einarbeitung des Praxisinhabers für zwei Jahre gesichert. Alle Vorzüge einer privaten Praxis einschließlich überdurchschnittlichem Einkommen vorhanden. **Kontakt:** dieter.claus@t-online.de

Exklusiv für Mitglieder: kostenlos inserieren!

Mitglieder von BVDN, BDN und BVDP können ihre Such-, An- oder Verkaufsanzeige kostenlos im Neuro-

Transmitter inserieren. Und so geht's: Senden Sie Ihre Anzeige (max. 300 Zeichen mit Leerzeichen) bitte ausschließlich per E-Mail (Fax/telefonisch/Chiffre nicht möglich) an info@bvdn.de oder geben Sie sie online im Mitgliederbereich in das Kleinanzeigenformular ein: www.berufsverband-nervenaerzte.de/project/kleinanzeigen/

Einsendeschluss: 14. Oktober 2026



DGNB-Jahrestagung 2026

Aktuelle Entwicklungen in der neurowissenschaftlichen Begutachtung

Von der Begutachtung depressiver Störungen über Morbus Parkinson als Berufskrankheit bis hin zum Einsatz von künstlicher Intelligenz: Die 27. Jahrestagung der DGNB bot einen umfassenden Überblick über aktuelle fachliche und rechtliche Entwicklungen.

Unter dem Leitthema „Update Neurowissenschaftliche Begutachtung“ begrüßte Tagungspräsident Prof. Tobias Back rund 200 Teilnehmende in den Räumen des Deutschen Hygienemuseums und online auf der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurowissenschaftliche Begutachtung (DGNB) am 8. und 9. Mai 2026 in Dresden.

Auf den neusten Stand gebracht

Die Tagung wurde eingeleitet mit dem Themenblock „Begutachtung als Vali-

dierung von gesundheitlichen Beschwerden“ mit Beiträgen von Dr. Angelika Nebe, Berlin, über die Konsistenzprüfung aus Sicht der Deutschen Rentenversicherung. Im Anschluss sprach Dr. Henning Schmitz-Peiffer, Neuropsychologe am Universitätsklinikum Dresden, über testpsychologische Methoden in der Zusammenschau der verfügbaren Informationen, gefolgt von Prof. Peter W. Gaidzik, Leiter des Instituts für Medizinrecht an der Universität Witten-Herdecke, der die rechtlichen Rahmenbedingungen der Begutachtung und den

daraus folgenden Anforderungen an die Auftraggebenden erläuterte.

Im zweiten Themenblock „Begutachtung depressiver Störungen“ skizzierte Prof. Michael Bauer, Direktor der Bereiche Forschung und Lehre an der Psychiatrischen Universitätsklinik Dresden, die Diagnosekriterien, die Häufigkeit und den Verlauf verschiedener Unterformen affektiver Störungen.

Fragen zur Kausalitätsbeurteilung und konkurrierenden Faktoren bei depressiven Störungen beantwortete Prof. Harald Dreßing, Leiter der Forensischen Psychiatrie am Mannheimer Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, mit Schwerpunkt Qualitätsmerkmale im Setting.

Prof. Claudia Böwering-Möllenkamp vom Institut für Soziale Arbeit und Sozialpolitik der Universität Duisburg-Essen und neue 1. Vorsitzende der DGNB beleuchtete den überholten Begriff der „zumutbaren Willensanspannung“ kritisch im Kontext psychiatrischer Begutachtungen und präziserte den Weg zur psychischen Leistungseinschätzung.

Pestizidexposition im Beruf und COVID-Updates

Zum Thema Berufskrankheiten stellten Prof. Martin Tegenthoff, ehemals Direktor der Neurologie am BG Universitätsklinikum Bergmannsheil, und Dr. Fred D. Zagrodnik, Leiter des Referats Berufskrankheiten der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) Berlin, die aktuellen Zahlen und den derzeitigen Stand zur Anerkennung von Parkinsonerkrankungen als Folge beruflicher Pestizidexposition dar.



Auch ein Highlight der DGNB-Jahrestagung: der Auftritt der DGNB-Band am Abend mit (v.li.) Dr. Hans Molitor, Dr. Jürgen Hamacher, Dr. Pieter Roelvink, Lena Breucker, Dr. Hans-Ulrich Puhlmann, Prof. Hans-Christian Hansen, Prof. Bernhard Widder

Über Diversitäten im Verlauf von Parkinsonsyndromen, deren altersabhängige Häufigkeitsverteilung sowie gewebe-pathologische Heterogenität referierte Prof. Alexander Storch, Direktor der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock. Er legte dar, dass toxisch ausgelöste sekundäre Parkinsonsyndrome klinisch und apparativ gegenwärtig nicht von spontanen, primären Parkinsonerkrankungen zu unterscheiden seien.

Der scheidende 1. Vorsitzende der DGNB und Präsident der Deutschen Hirnstiftung, Prof. Frank Erbguth, erläuterte die Schwierigkeiten, im Einzelfall eine überwiegende Wahrscheinlichkeit in der Abgrenzung eines schicksalhaften Altersprozesses von einem toxischen Geschehen (Pestizidexposition) nachzuweisen.

Ein weiterer Höhepunkt der DGBN-Jahrestagung war der Vortrag von Prof. Gerhard Gründer, Leiter des Molekularen Neuroimaging am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim, der über die Veränderungen der Neurotransmittersysteme nach längerer Therapie mit Antidepressiva forscht und die Absetzphänomene nach dem Einsatz von Psychopharmaka erklärte.

Den letzten Themenblock, die „Hot Topics“, startete Claudia Kucklick, Präsidentin des Sächsischen Landessozialgerichtes, mit Informationen über den aktuellen Stand der elektronischen Aktenführung und verwies auf den dringenden Bedarf einer breiteren bundesweiten Standardisierung.

Zum Einsatz von künstlicher Intelligenz im Gutachtenkontext demonstrierte Ingo Bornholdt, Richter am Sozialgericht Stade, am Beispiel einer anonymisierten Online-Applikation exemplarische Anwendungsbereiche, zum Beispiel die iterative Verbesserung der Beweisfragen an Gutachterinnen und Gutachter.

Mit dem Abschlussreferat von Prof. Bernhard Widder, Bezirkskrankenhaus Günzburg, wurde ein Update zum Post-COVID-Syndrom geliefert. Widder machte seine Zuhörer auf die neuen Empfehlungen der DGUV sowie der DGNB aufmerksam, die unter anderem die Aussagekraft apparativer Zusatzbefunde kritisch erörtern.



Prof. Frank Erbguth, scheidender 1. Vorsitzender der DGNB, in seinem Vortrag.

© Hans-Christian Hansen

Über Berufliches hinaus

Die DGBN-Jahrestagung 2026 wurde mit einem Kammerkonzert eingeleitet, das von Paige Kearn, Violinistin bei der Sächsischen Staatskapelle, und dem Tagungspräsidenten Back am Flügel bestritten wurde. Der Festabend wurde bereichert durch den Auftritt der DGNB-Band, mit einem neuen Programm und in erweiterter Besetzung. Abgerundet wurde das Rahmenprogramm mit dem Highlight einer organisierten Führung durch die Ausstellung medizinisch hochinteressante Exponate im Hygienemuseum.

Abschließend kündigte Dr. Hans-Ulrich Puhlmann die 28. Jahrestagung an, die unter seiner Leitung in der Kaiserin-Friedrich-Stiftung in Berlin vom 30. April bis 1. Mai 2027 stattfinden wird.

AUTOREN

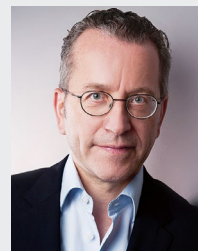
Prof. Dr. med. Hans-Christian Hansen

c/o EDZE
Robert-Koch-Straße 36
20249 Hamburg



Prof. Dr. med. Tobias Back

Wittenbergstraße 78
01309 Dresden



Praxis abgeben, Steuern sparen

Was bei der Praxisveräußerung zu beachten ist

Bei der Aufgabe einer Praxis können verschiedene steuerliche Begünstigungen wie Freibeträge und Tarifiermäßigungen geltend gemacht werden. Diese zu nutzen ist jedoch an Voraussetzungen geknüpft und erfordert sorgfältige Planung und steuerliche Beratung.

Wer sich dazu entscheidet, die eigene Praxis weiterzuverkaufen oder aufzugeben, wird damit konfrontiert, sämtliche „stillen Reserven“ steuerlich aufzudecken. So wird die Wertdifferenz zwischen Verkehrs- und Buchwert bezeichnet, die zu einem hohen Veräußerungs- oder Aufgabegewinn führen kann.

Um die Steuerbelastung abzufedern, gibt es unterschiedliche tarifbezogene Privilegien und einen Freibetrag. Das Einhalten der damit verbundenen Anforderungen kann jedoch tückisch sein. Das Vorhaben muss daher sorgsam geplant und steuerliche Beratung hinzugezogen werden.

Steuerliche Begünstigung

Es ist sinnvoll, dafür zu sorgen, dass die Praxisaufgabe oder Praxisveräußerung steuerlich begünstigt werden kann. Diese Begünstigung ist nach § 18 Absatz 3 in Verbindung mit § 16 EStG möglich, wenn beschlossen wird, die Praxistätigkeit endgültig einzustellen. Außerdem müssen alle wesentlichen Betriebsgrundlagen in einem einheitlichen Vorgang oder innerhalb von maximal 19 Monaten in das Privatvermögen überführt oder an Dritte veräußert werden.

Die freiberufliche ärztliche Tätigkeit in der bisherigen Region muss zumindest für eine gewisse Zeit eingestellt werden. Es darf also nicht am selben Ort und in kurzer Zeit eine neue Praxis eröffnet werden.

Als Beispiel: Eine ärztliche Praxis besteht als Einzelunternehmen. Die Praxisinhaberin möchte in den Ruhestand treten und veräußert die Praxis nebst

Gebäude, Geräten und den Patientenstamm an einen Nachfolger für 500.000 €. Den bisherigen Firmenwagen im Wert von 50.000 € verkauft sie nicht, sondern überführt ihn in die Privatnutzung. In diesem Fall ist der bei der Aufgabe der Praxis erzielte Gewinn steuerlich privilegiert und von dem laufenden Gewinn der Praxis abzugrenzen

Ermittlung des Gewinns

Werden die Voraussetzungen für einen steuerbegünstigten Gewinn erfüllt, muss der Aufgabe- beziehungsweise Veräußerungsgewinn ermittelt werden. Dabei kann wie folgt vorgegangen werden (Tab. 1).

Tab. 1: Kalkulationsschema für steuerbegünstigten Gewinn

Summe der Preise der verkauften Wirtschaftsgüter	
+	Wert der in das Privatvermögen überführten Wirtschaftsgüter
-	Kosten im Zusammenhang mit der Aufgabe oder Veräußerung (z. B. Rechts-, Beratungs- und Vermittlungskosten)
-	Buchwert des Betriebsvermögens (i. d. R. das bisherige Eigenkapital)
=	Aufgabe- oder Veräußerungsgewinn

Um das eben genannte Beispiel weiterzuführen: Belaufen sich die Buchwerte der veräußerten oder in das Privatvermögen des Praxisinhabers überführten Gegenstände zum Zeitpunkt der Aufgabe auf 395.000 € und es sind im Zusammenhang mit dem Verkauf der Praxis

Rechts- und Beratungskosten in Höhe von 5.000 € entstanden, so ermittelt sich der Gewinn wie folgt (Tab. 2).

Tab. 2: Kalkulationsbeispiel für steuerbegünstigten Gewinn

500.000 €	Veräußerungspreis
+ 50.000 €	Entnahmewert PKW
- 5.000 €	Veräußerungskosten
- 395.000 €	Buchwert
= 150.000 €	Veräußerungsgewinn

Steuerprivileg Freibetrag

Laut § 16 Absatz 4 EStG kann von dem Gewinn ein Freibetrag in Höhe von 45.000 € abgezogen werden. Voraussetzung dafür ist, dass

- der abgebende Arzt oder die abgebende Ärztin bereits das 55. Lebensjahr vollendet hat oder
- dauernd berufs unfähig im sozialversicherungsrechtlichen Sinne ist,
- und beim Finanzamt die Gewährung des Freibetrages beantragt wurde.

Dieser Antrag ist innerhalb der Einkommenssteuererklärung auf der Anlage S zu erstellen. Der Freibetrag wird um den Betrag gekürzt, um den der Gewinn 136.000 € übersteigt. Damit wirkt sich der Freibetrag ab einem Aufgabe- oder Veräußerungsgewinn von 181.000 € steuerlich nicht mehr aus und sollte dann auch nicht beantragt werden.

Die veräußernde Ärztin aus dem Beispiel ist 58 Jahre alt und beantragt beim Finanzamt den Freibetrag nach § 16 Ab-

satz 4 EStG. Der beim Verkauf der Praxis erzielte Veräußerungsgewinn beträgt 150.000 €, welcher die 136.000 € um 14.000 € übersteigt. Von dem Freibetrag in Höhe von 45.000 € kann die Ärztin also lediglich 31.000 € in Anspruch nehmen, sodass sich der zu versteuernde Veräußerungsgewinn von 150.000 € auf 119.000 € reduziert (**Tab. 3**).

Der Freibetrag kann pro Person nur einmal im Leben genutzt werden, da mit diesem Privileg das Ausscheiden aus dem Erwerbsleben verbessert werden soll. Er gilt dabei einmalig für alle Gewinnerzielungsarten. Wurde bereits in vergangenen Jahren der Freibetrag genutzt, ist die erneute Inanspruchnahme nicht möglich. Auch wenn nur ein Teil des Freibetrages gewährt wurde, kann der nicht genutzte Teil nicht bei einem weiteren Vorgang berücksichtigt werden. Bei hohen Gewinnen sollte daher vor der Antragstellung eingehend geprüft werden, ob sich eine Beantragung des Freibetrags lohnt, oder ob dieser bei einer gegebenenfalls später erfolgenden weiteren Veräußerung des Betriebs lukrativer ist.

Günstige Fünftel-Regelung

Neben dem Freibetrag gibt es weitere steuerliche Privilegien. Diese umfassen insbesondere die in § 34 Absatz 1 und 3 EStG verankerten Tarifbegünstigungen.

Der nach § 18 Absatz 3 in Verbindung mit § 16 EStG ermittelte privilegierte Aufgabe- oder Veräußerungsgewinn stellt außerordentliche Einkünfte im Sinne des § 34 Absatz 2 Nr. 1 EStG dar. Der Vorteil dabei: Dadurch werden diese außerordentlichen Einkünfte ermäßigt mit der sogenannten Fünftel-Regelung besteuert. Diese Regelung nach § 34 Absatz 1 EStG besagt, dass

- die Einkommenssteuer zunächst ohne Berücksichtigung der außerordentlichen Einkünfte ermittelt wird,
- danach eine Ermittlung der Einkommenssteuer unter Ansatz von einem Fünftel der außerordentlichen Einkünfte erfolgt und
- die Differenz zwischen beiden Ergebnissen mit dem Faktor 5 multipliziert und auf die reguläre Einkommenssteuer (ohne Berücksichtigung der außerordentlichen Einkünfte) aufgeschlagen wird.

Tab. 3: Kalkulationsbeispiel unter Berücksichtigung des Freibetrags

Veräußerungsgewinn			150.000 €
Freibetrag regulär		45.000 €	
Veräußerungsgewinn	150.000 €		
Abzüglich Grenzbetrag	136.000 €		
Schädlicher Betrag	14.000 €	– 14.000 €	
Gekürzter Freibetrag		31.000 €	– 31.000 €
Zu versteuern			119.000 €

Daraus ergibt sich die festzusetzende Einkommenssteuer. Letztendlich mildert die Fünftel-Regelung also Steigerungen durch die Steuerprogression aufgrund des höheren Einkommens ab. Daraus folgt allerdings auch, dass sich die Fünftel-Regelung bei einem regulären zu versteuernden Einkommen im Bereich des Spitzensteuersatzes nicht oder nur minimal auswirkt.

Besonderer Steuersatz

Alternativ zur Fünftel-Regelung ist es möglich, einen Antrag auf Besteuerung der außerordentlichen Einkünfte mit einem besonderen Steuersatz, und zwar dem „halben“ Steuersatz, nach § 34 Absatz 3 EStG zu stellen.

Der halbe Steuersatz kann für die außerordentlichen Einkünfte, die aus der Praxisaufgabe oder -veräußerung resultieren, unter bestimmten Bedingungen beantragt werden. So muss die Ärztin oder der Arzt das 55. Lebensjahr vollendet haben oder dauerhaft berufsunfähig im sozialversicherungsrechtlichen Sinne sein. Zudem darf der halbe Steuersatz zuvor noch nicht verbraucht worden sein. Ein Antrag ist innerhalb der Einkommenssteuer zu stellen. Der halbe Steuersatz beträgt für die außerordentlichen Einkünfte 56 % des durchschnittlichen Steuersatzes, der sich ergäbe, wenn die tarifliche Einkommenssteuer nach dem gesamten zu versteuernden Einkommen zuzüglich der dem Progressionsvorbehalt unterliegenden Einkünfte zu bemessen wäre.

Eine Einschränkung des Vorteils aus der Inanspruchnahme des ermäßigten Steuersatzes ergibt sich bei einem niedrigen zu versteuernden Einkommen. Denn der ermäßigte Steuersatz beträgt

immer mindestens 14%. Im Regelfall bleibt daher bei niedrigen Einkommen zu empfehlen, keinen Antrag nach § 34 Absatz 3 EStG zu stellen. Hier führt fast immer eine Besteuerung nach § 34 Absatz 1 EStG, also der Fünftel-Regelung, zu höherer Ersparnis.

Somit ist für den steueroptimalen Ruhestand sorgfältig zu prüfen, ob der einmalige Freibetrag und/oder die Tarifiermäßigung nach § 34 EStG in Anspruch zu nehmen ist – je nach Höhe des Gewinns und individueller Einkommenssituation.

AUTOREN

Jörg Hohmann

Kanzlei für Gesundheitsrecht
Prof. Schlegel Hohmann Diarra & Partner
Rechtsanwalt
Brandstwierte 4
20457 Hamburg

www.gesundheitsrecht.com



Christoph Scheen

Steuerberater und Sachverständiger für Bewertung von Arzt- und Zahnarztpraxen
Oberländer Ufer 184
50968 Köln

www.shg-tax.com



Sicherstellungsassistenz

Antrag auf Unterstützung muss frühzeitig gestellt werden

Bei der Anstellung von Sicherstellungsassistentinnen und -assistenten ist eine rückwirkende Genehmigung durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung nicht möglich. Das bedeutet, dass vor dem Bewilligungszeitraum getätigte Leistungen nicht abgerechnet werden können. Praxen sollten Anträge daher frühzeitig stellen, um finanzielle Nachteile zu vermeiden.

Kann eine Ärztin oder ein Arzt vertraglichen Pflichten nicht nachkommen, beispielsweise wegen Schwangerschaft, Erziehungszeit oder während der Suche nach einer Nachfolge, kann bei der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) eine Sicherstellungsassistenz beantragt werden. Die Genehmigung ist eine Statusentscheidung und rückwirkend nicht erteilbar. Leistungen, die vor der Genehmigung erbracht wurden, können also nicht abgerechnet werden.

Keine rückwirkende Genehmigung

Mit dieser Entscheidung wurde die Klage einer Berufsausübungsgemeinschaft (BAG) endgültig abgewiesen (Urteil des

Sozialgerichtes München vom 13. März 2026 – S 28 KA 116/25). Diese hatte die Anstellung einer Sicherstellungsassistentin im Umfang von zehn Wochenstunden wegen einer Kooperation zur Heimversorgung beantragt. Die Anstellung wurde durch die KV Bayerns bis zum 27. Februar 2025 genehmigt. Am 10. Februar 2025 beantragte die BAG eine Verlängerung, die letztlich durch die KV am 6. März 2025 genehmigt wurde. Die KV teilte mit, dass eine rückwirkende Genehmigung nicht möglich sei, und dass deshalb die Leistungen vom 28. Februar bis zum 5. März 2025 nicht abrechenbar seien. Gegen diesen Beschluss hatte die BAG Widerspruch eingelegt und dabei auf ihren fristgerecht einge-

reichten Verlängerungsantrag sowie ihren Hinweis auf die Eilbedürftigkeit verwiesen.

Fristgerecht ist nicht früh genug

Das Sozialgericht hatte zunächst bestimmt, dass ein Feststellungsinteresse an Schadenersatzansprüchen nicht bestünde. In der mündlichen Verhandlung hatte die BAG ausgeführt, dass sie möglicherweise eine Amtshaftungsklage wegen verzögerter Bearbeitung erheben werde. Der Prüfmaßstab des Sozialgerichts hingegen umfasst nicht die Frage der verzögerten Sachbearbeitung. Außerdem gäbe es keine Anhaltspunkte für eine Rechtswidrigkeit des Bescheides, denn die KV durfte zum Zeitpunkt ihrer Entscheidung am 6. März 2025 keine rückwirkende Genehmigung erteilen (Urteil des Bundessozialgerichts vom 28. März 2007 – B 6 KA 30/06 R, Rdnr. 9 ff).

Das Sozialgericht hatte allerdings keine Zweifel daran, dass die KV auch unter Berücksichtigung der von der BAG im Antragsverfahren erteilten Hinweise und Kenntnisse aus früheren Genehmigungsverfahren nicht gegen die Amtspflicht zur raschen Sachentscheidung verstoßen habe.

Praxen sollten bei der Antragstellung einer Sicherstellungsassistenz die Möglichkeit berücksichtigen, dass die Bearbeitung länger dauern kann und diese deshalb möglichst frühzeitig in Angriff nehmen.

Jörg Hohmann, Fachanwalt für Medizinrecht, Hamburg



Eine Sicherstellungsassistentkraft kann nicht rückwirkend genehmigt werden.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

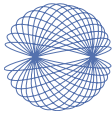
Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Veranstaltungen BVDN/BDN/BVDP-Landesverbände 2026

Datum Ort Zeit	Landesverband Titel Themen	Anmeldung
	Schulung zur Alzheimerdiagnostik	https://buchen.cortex-management.de/Alzheimer-Schulung-2.Runde
16.9.2026 online	Standardisierte psychometrische Testverfahren Teil 1	
23.9.2026 online	Standardisierte psychometrische Testverfahren Teil 2	
14.10.2026 online	Qualitätssicherung und Falldarstellungen	
jeweils 17:00–18:30 Uhr		
	PsyWorkshop	https://www.diaplan.de/verbaende-zns/#psyws
16.9.2026 online	Zusammen mit renommierten Expertinnen und Experten werden verschiedene Fragestellungen aufgegriffen. Ideal, um Updates zu mehreren Themen zu erhalten. Die am jeweiligen Termin thematisierten Krankheitsbilder können der Anmeldeseite entnommen werden.	
17:15–20:30 Uhr		
14.10.2026 online		
17:15–20:30 Uhr		
	EBM-Abrechnungsseminar	https://buchen.cortex-management.de/ebm-2/
22.9.2026 online	Im Rahmen von Abrechnungsseminaren im Onlineformat stellen wir Ihnen die neuen EBM-Abrechnungsmöglichkeiten in der Neurologie und Psychiatrie in je eigenen Informationsblöcken vor und stehen Ihnen für Fragen und Erläuterungen zur Verfügung.	
17:00–18:30 Uhr		
	NeuroWorkshop	https://www.diaplan.de/verbaende-zns/#neurows
7.10.2026 online	Von MS über Parkinson bis hin zu dem wichtigen Gebiet der Cannabinoide wird ein kompakter Überblick über Neuerungen gegeben, immer mit Blick auf die tägliche Praxis. Auch die Updates der Peripheren Neurologie werden berücksichtigt.	
17:15–20:30 Uhr		
14.11.2026 online		
9:15–12:15 Uhr		
9.12.2026 online		
17:15–20:30 Uhr		
15.–17.10.2026 in Köln	DGNB Intensivseminar Medizinische Begutachtung, Block 2	Information und Buchung: Susanne Neesen info@dgnb-ev.de Telefon: 02424 2028535
KV Nordrhein	30 CME-Punkte	
31.10.2026–13.3.2027 online	MFA-Spezialisierungsqualifikation (80 UE) Die BÄK hat für den Bereich „Neurologie“ und „Psychiatrie und Psychotherapie“ Musterfortbildungs-curricula für MFA entwickelt. Die Curricula sind in weiten Teilen inhaltlich identisch und vermitteln im fachspezifischen Teil jeweils Spezialwissen. Die identischen Anteile sind wechselseitig anrechnungsfähig. Der Erwerb beider Qualifikationen ist somit für MFA, die in beiden Bereichen tätig sind, mit vertretbarem Aufwand möglich.	Anmeldung und Flyer: Martin Wollschläger-Tigges martin.wollschlaeger-tigges@aekwl.de Telefon: 0251 9292242 Kurs-ID: 6696 www.akademie-wl.de/fortbildungskatalog 
5.11.2026 in Berlin	BDN-Forum 2026 auf dem DGN-Kongress	
8:30–10:00 Uhr	Versorgung der Zukunft – Gute Medizin zwischen Ressourcenknappheit und technologischer Innovation: Wie gelingt auch künftig gute Medizin? Diskutieren Sie mit uns.	
DGN-Kongress, City Cube, A4		
5.11.2026 in Berlin	Junge Neurologie zur Karriereplanung	
12:45–13:45 Uhr	Auf dem DGN-Kongress veranstaltet die Junge Neurologie ein Speed Dating zur Karriereplanung. Aus den Vorständen der Landesverbände des BDN werden Dr. Carolin Zimmermann und Dr. Sven Klimpe sich den Fragen von Nachwuchs-Neurologinnen und -Neurologen stellen.	
DGN-Kongress, City Cube, Raum Helsinki 1		



BVDN

Berufsverband Deutscher Nervenärzte

■ www.bvdn.de

Vorstand des BVDN

Vorsitzende: Sabine Köhler, Jena;
Klaus Gehring, Itzehoe

Stellvertretende Vorsitzende:

Christa Roth-Sackenheim, Andernach

Schriftführer: Roland Urban, Berlin

Schatzmeister: Gereon Nelles, Köln

Beisitzer: Uwe Meier, Grevenbroich

1. Vorsitzende der Landesverbände

Baden-Württemberg: Hans Dannert

Bayern: Markus Weih

Berlin: Gerd Benesch

Brandenburg: Holger Marschner

Bremen: Ulrich Dölle

Hamburg: Guntram Hinz

Hessen: Martin Finger, Stefan Specht

Mecklenburg-Vorpommern:

Leif Lorenz

Niedersachsen:

Norbert Mayer-Amberg

Nordrhein: Gereon Nelles,

Doris Augustin-Reuß

Rheinland-Pfalz: Sven Klimpe,

Alice Engel

Saarland: Nikolaus Rauber

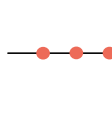
Sachsen: Ulrike Bennemann

Sachsen-Anhalt: Michael Schwalbe

Schleswig-Holstein: Klaus Gehring

Thüringen: Ralf Köbele, Sabine Köhler

Westfalen: Zia Pufke-Yusafzai



BDN

Berufsverband Deutscher Neurologen

■ www.berufsverband-neurologen.de

Vorstand des BDN

1. Vorsitzender: Uwe Meier,
Grevenbroich

2. Vorsitzender: Martin Südmeyer,
Potsdam

Schriftführer: Wolfgang Freund,
Biberach

Kassenwart: Martin Delf, Hoppegarten

Beisitzer: Klaus Gehring, Itzehoe;

Christoph Kosinski, Würselen;

Thomas Duning, Bremen;

Tobias Ruck, Bochum

Beirat: Tobias Warnecke (Versorgungs-

netzwerke); Elmar W. Busch (GOÄ); Iris

Penner, Düsseldorf (Neuroedukation/

Neuropsychologie); Klaus Piwernetz,

München (Qualitätsmanagement)

Kooptierte Mitglieder: Solveig Voran,

Caroline Schell, Marc Pawlitzki, Martin

Marziniak

BDN-Landessprecher

Baden-Württemberg:

Wolfgang Freund

Bremen: Torsten Niehoff

Bayern: Carolin Zimmermann

Berlin: Walter Raffauf

Brandenburg: Martin Delf

Hamburg: Birte Elias-Hamp, Ingmar

Wellach

Hessen: Stephen Kaendler

Mecklenburg-Vorpommern:

Katrin Kreiner

Niedersachsen: Elisabeth Rehkopf

Nordrhein: Uwe Meier

Rheinland-Pfalz: Sven Klimpe

Saarland: Richard Rohrer

Sachsen: Marina Sparmann

Sachsen-Anhalt: Katharina Stoeck

Schleswig-Holstein: Matthias Nitschke

Thüringen: Oliver Tiedge

Westfalen: Martin Bauersachs



BVDP

Berufsverband Deutscher Fachärztinnen und Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie

■ www.berufsverband-psychiater.de

Vorstand des BVDP

1. Vorsitzende: Sabine Köhler, Jena

2. Vorsitzende: Christa Roth-Sackenheim, Andernach

Schriftführer: Markus Weih, Nürnberg

Schatzmeister: Michael Krebs, Berlin

BVDP-Landessprecher

Baden-Württemberg: Thomas Hug

Bayern: Markus Weih

Berlin: Michael Krebs

Brandenburg: Konstant Miehle

Bremen: Ulrich Dölle, Sebastian von Berg

Hamburg: Ute Bavendamm

Hessen: Maximilian Werner, Alexej Lojko

Mecklenburg-Vorpommern:

Caterina Jacobs

Niedersachsen: Norbert Mayer-Amberg

Nordrhein: Doris Augustin-Reuß

Rheinland-Pfalz: Alice Engel

Saarland: David Steffen, Myriam Groß

Sachsen: Ulrike Bennemann

Sachsen-Anhalt: Susanne Rosenkranz

Schleswig-Holstein: Melanie Gromoll

Thüringen: Dorothee Piehler

Westfalen: Michael Meyer

Geschäftsstelle des BVDN/BDN/BVDP

Wulffstraße 8, 12165 Berlin

Tel.: 030 948783-10 | Fax: 0322 268091-22

info@bvdn.de

info@berufsverband-neurologen.de

info@berufsverband-psychiater.de

www.bvdn.de

www.berufsverband-neurologen.de

www.berufsverband-psychiater.de

www.zns-news.de

Cortex Management GmbH

s. oben Geschäftsstelle

Geschäftsführer: Bernhard Michatz

Ich will Mitglied werden!

An die Geschäftsstelle, Wulffstraße 8, 12165 Berlin
mitglied@bvdn.de | Fax: 0322 268091-22 | online ausfüllen:



Ja, hiermit erkläre ich meinen Beitritt als

- ☐ Ordentliches Mitglied (580€) ☐ Chefarzt in Klinik (580€) ☐ Gemeinschaftspraxis-Mitglied (440€)
☐ Arzt in Weiterbildung *(0€) – Bitte senden Sie einen gültigen Nachweis an mitglied@bvdn.de ☐ Angestellter Facharzt (300€)
☐ Senior/Arzt im Ruhestand mit Aufgabe der kassenärztlichen Tätigkeit (120€)

Mit einer Doppel- oder Dreifachmitgliedschaft genießen Sie weitere Vorteile, ohne mehr zu bezahlen. Bitte wählen Sie, ob Sie eine Einzel-, Doppel- oder Dreifachmitgliedschaft wünschen.

- ☐ Ich wünsche die EINZELMITGLIEDSCHAFT – Berufsverband Deutscher Nervenärzte e. V. (BVDN)
☐ Ich wünsche die EINZELMITGLIEDSCHAFT – Berufsverband Deutscher Neurologen e. V. (BDN)
☐ Ich wünsche die EINZELMITGLIEDSCHAFT – Berufsverband Deutscher Fachärztinnen und Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie e. V. (BVDP)
☐ Ich wünsche die DOPPELMITGLIEDSCHAFT – BDN und BVDN
☐ Ich wünsche die DOPPELMITGLIEDSCHAFT – BVDP und BVDN
☐ Ich wünsche die DREIFACHMITGLIEDSCHAFT – BDN, BVDN und BVDP



Das erste Jahr der Mitgliedschaft ist beitragsfrei, sofern die Mitgliedschaft mindestens ein weiteres Jahr besteht.

Zusatztitel oder -qualifikation (z. B. Psychotherapie, Sonografie): _____

Name, Vorname: _____

Tel.-Nr.: _____ Fax: _____

E-Mail/Internet: _____

- Ich bin ☐ vertragsärztlich tätig ☐ in der Klinik tätig ☐ Chefarzt/ärztin ☐ Facharzt/in
☐ Weiterbildungsassistent/in ☐ Neurologe/in ☐ Nervenarzt/ärztin ☐ Psychiater/in
☐ in Gemeinschaftspraxis tätig mit _____

Zum Eintritt erhalte ich die BVDN-Abrechnungskommentare (EBM, GOÄ, Gutachten, IGeL, Richtgrößen etc.).

- ☐ Gratis Mailservice erwünscht

EINZUGSERMÄCHTIGUNG

Hiermit ermächtige ich den BVDN/BDN/BVDP (nicht Zutreffendes ggf. streichen) widerruflich, den von mir zu entrichtenden jährlichen Mitgliedsbeitrag einzuziehen.

IBAN: _____

Bei der _____ BIC _____

Wenn mein Konto die erforderliche Deckung nicht aufweist, besteht seitens des kontoführenden Kreditinstitutes keine Verpflichtung zur Einlösung. Einen Widerruf werde ich der Geschäftsstelle des Berufsverbandes mitteilen.

Name: _____

Adresse: _____

Ort, Datum: _____

Unterschrift: _____

Praxisstempel (inkl. KV-Zulassungs-Nr.)

Die Daten werden von der Verwaltung des Berufsverbandes auf elektronischen Datenträgern während der Mitgliedschaft gespeichert, mit dieser Maßnahme bin ich einverstanden.

Unterschrift: _____

NEUROTRANSMITTER

Offizielles Organ des Berufsverbandes Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN), des Berufsverbandes Deutscher Neurologen e.V. (BDN) und des Berufsverbandes Deutscher Fachärztinnen und Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie e.V. (BVDP)

Herausgegeben von

Cortex Management GmbH, Wulffstraße 8, 12165 Berlin, Tel.: 030 948783-10, Fax: 0322 268091-22

Geschäftsstelle BVDN, BDN, BVDP

Bernhard Michatz, Wulffstraße 8, 12165 Berlin, Tel.: 030 948783-10, Fax: 0322 268091-22 | info@bvdn.de

Schriftleitung

Dr. med. Sabine Köhler (kg) (v.i.S.d.P.), Dornburgerstraße 17, 07743 Jena, sab.koehler@web.de

Dr. med. Klaus Gehring (kg) (v.i.S.d.P.), Hanseatenplatz 1, 25524 Itzehoe, gehring@neurologie-itzehoe.de

Verlag

Springer Medizin Verlag GmbH, Berlin
Betriebsstätte München: Springer Medizin Verlag GmbH, Aschauer Straße 30, 81549 München, Tel.: 089 3803-0600, Fax: 089 3803-1533
redaktion-facharztmagazine@springer.com
www.SpringerMedizin.de

Geschäftsführung: Fabian Kaufmann, Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pugge

Leitung Redaktion Facharztmagazine: Markus Seidl (es)

Ressortleitung ZNS: Dr. rer. nat. Gunter Freese (fmg)

Verlagsredaktion: Dr. rer. nat. Gunter Freese (Leitung), Tel.: 089 3803-1741, Fax: -3803-1533, gunter.freese@springer.com, Monika Hartkopf (Chefin vom Dienst, -0681), Anja Oberender (ao, -0993), Carolin Engel (eng, -0234), Hannah Block (Assistenz, -1208-6804)

Herstellung: Ulrike Drechsler (Leitung), Tel. 06221 487-8662 | ulrike.drechsler@springer.com, Kristin Böhrer (Koordination), Magazine Team Straive, Chennai/Indien, www.straive.com (Satz)

Corporate Publishing: Ulrike Hafner (Leitung), Tel.: 06221 4878-104 | ulrike.hafner@springer.com

Zielgruppenmanagement: Oliver Wenk (verantwortlich für den Anzeigenteil), Tel.: 030-28881746 | oliver.wenk@springernature.com
Es gelten die Mediadaten Nr. 31 vom 1.10.2025.

Vertrieb: Marion Horn (Leitung), Tel.: 06102 506-148 | marion.horn@springer.com

Erstellungsort: München

Druck: Wilco B.V., Vanadiumweg 2, 3812 PZ Amersfoort, Niederlande

Produktsicherheit: Bei Fragen zur Produktsicherheit wenden Sie sich bitte an ProductSafety@springernature.com.

Abonnement: Die Zeitschrift erscheint sechsmal im Jahr. Bestellungen nimmt der Verlag unter Tel.: 06221 345-0, per Fax: 06221 345-4229 sowie auch über das Internet unter www.springermedizin.de/neurotransmitter und jede Buchhandlung entgegen. Die Mindestlaufzeit des Abonnements beträgt ein Jahr. Danach verlängert es sich auto-

matisch auf unbestimmte Zeit, ist aber ab dann jederzeit mit einer Frist von einem Monat kündbar. Die Kündigung muss in Textform an den Leserservice erfolgen. Für Mitglieder des BVDN, BDN und BVDP ist der Bezugspreis im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Bezugspreise: Einzelheft 33 €, Jahresabonnement 195 € (für Studierende/AIW: 117,38 €), jeweils inkl. gesetzl. MwSt., zzgl. Versandkosten Inland 30 €, Ausland 49 €. Sonderpreis für DGPPN-Mitglieder: Jahresabonnement 88 €, inkl. gesetzl. MwSt., zzgl. Versandkosten (s. o.).

Copyright und allgemeine Hinweise: Zur Veröffentlichung kommen nur Beiträge, die an anderer Stelle weder angeboten noch erschienen sind. Die Autorinnen und Autoren sind verpflichtet zu prüfen, ob die Urheberrechte Dritter berührt wird. Eine redaktionelle Bearbeitung bleibt vorbehalten. Mit der Einwilligung zur Publikation im „NeuroTransmitter“ übertragen Autorinnen und Autoren dem Verlag auch das Recht, den Beitrag geändert oder unverändert in anderen Publikationen der Fachverlagsgruppe, in den zugehörigen Online-Diensten, in Online-Datenbanken Dritter und in Sonderdrucken zu nutzen. Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Verbreitung, Übersetzung und jeglicher Wiedergabe auch von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikrofilm, EDV-Einspeicherung, Funk- oder Fernhaufzeichnung vor.

Die Wiedergabe von Gebrauchs-/Handelsnamen, Warenbezeichnungen etc. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher beliebig benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Anwendungsgebiete und Applikationsformen von Medikamenten sowie für Abrechnungshinweise kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Gültige Version: Gedruckte und elektronische Fassung eines Beitrags können sich unterscheiden, maßgeblich ist die Online-Version („version of record“) unter www.springermedizin.de/neurotransmitter

© Springer Medizin Verlag GmbH

Papierausgabe: ISSN 1436-123X

Elektronische Ausgabe: ISSN 2196-6397



Vorschau

BDN-Forum

am 5. November 2026 auf dem DGN-Kongress

Wie sieht die neurologische Versorgung in zehn oder zwanzig Jahren aus? Welche Rolle werden Künstliche Intelligenz, Digitalisierung und neue Strukturen in der Versorgung spielen? Wie lassen sich immer geringere Ressourcen sinnvoll einsetzen? Diesen Fragen widmet sich das BDN-Forum 2026 unter dem Titel „Versorgung der Zukunft – Gute Medizin zwischen Ressourcenknappheit und technologischer Innovation“.

Im Mittelpunkt steht nicht die Analyse aktueller Probleme, sondern der Blick nach vorn: Welche Ideen und Konzepte können dazu beitragen, die Patientenversorgung langfristig zu sichern? Gäste aus Medizin, Gesundheitsmanagement, Digitalisierung und Gesellschaft diskutieren über die Rahmenbedingungen, die hochwertige Medizin auch künftig ermöglichen können.

Diskutieren Sie mit und bringen Sie Ihre Perspektive ein. Das BDN-Forum findet am 5. November 2026 von 8:30–10:00 Uhr im CityCube Berlin statt.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.