

Neurologie zwischen Klinik und Forschung¹

■ A. J. Steck

Bottmingen

Summary

Steck AJ. [The clinician-scientist in neurology.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2008;159:90–5.

There is currently a lot of discussion about the organisation of cutting-edge medicine in Switzerland. Academic medicine has traditionally been at the forefront of medical advances and given the remarkable progress and opportunities in clinical neuroscience, the field of neurology has exploded in recent years. Clinician-scientists play a unique role in medical research. Notable examples of accomplishments by clinician-scientists in neurology are listed. The author focuses especially on progress that has been made in his special area of expertise, neuroimmunology. Building on the historical contributions of such prominent clinicians as Adolf Kussmaul and Robert Bing, the astonishing advances that have been made in the diagnosis of neuroinflammatory conditions, such as Guillain-Barré syndrome, other immune-mediated neuropathies and multiple sclerosis, are reviewed. Other areas of remarkable innovation in diagnosis and treatment, such as cerebrovascular disorders, are discussed. The ever increasing bureaucracy in medical practice has put the clinician-scientist in a difficult situation. Neurology has the added problem that increasing demands from postgraduate clinical education, with required extended rotations in clinical neurophysiology, have put the career pathway of clinician-scientist in jeopardy. The challenge is to find new ways to support clinician-scientist training programme in neurology in Switzerland.

Keywords: clinician-scientist; neurology; neuroimmunology

Innovative Spitzenmedizin und neurologischer Fortschritt

Innovative Spitzenmedizin basiert auf Ergebnissen der Grundlagenforschung, anwendungsorientierter und klinischer Forschung. Die Spitzenmedizin bewegt sich im Grenzgebiet von zwei komplexen Systemen der Klinik und der Forschung und hat Anteil an Gesundheit und Dienstleistung sowie an Wissenschaft und Bildungswesen [1]. Dass diese Sonderstellung mit besonderen Problemen verbunden ist, bedarf keiner weiteren Erklärung. Der klinische Forscher trägt eine ambivalente Identität. Am Morgen untersucht er Patienten, am Nachmittag sitzt er an der Bench im Labor. Infolge der Verschulung der Facharztausbildung und der immer grösseren Bürokratisierung der Arzttätigkeit sind solche Teilzeitaktivitäten schwierig aufrechtzuerhalten und werden oft als nicht effizient kritisiert. Direkter lautet dies: Ärzte sollen Rezepte schreiben, Wissenschaft betreiben die Forscher. Nichtsdestotrotz befindet sich die akademische Neurologie in einer noch nie dagewesenen Wachstumskurve [2]. Niemand bezweifelt die Bedeutung und die Eigenständigkeit der akademischen Neurologie als grosses Fach mit erfreulichen Therapiemöglichkeiten und einer regen Forschungstätigkeit.

Die Entwicklung neuer Therapieformen und ihre rasche Umsetzung für die Patienten bilden das Ziel der modernen Medizin. Diese beispiellose Entwicklung wurde durch die Konvergenz der enormen technischen Fortschritte in den biomedizinischen Wissenschaften – Stichwort Neurobiologie/Neuroimmunologie – und auch durch die phantastischen Leistungen der klinischen Forscher ermöglicht (Tab. 1).

Auf dem Gebiet der neurodegenerativen Erkrankungen wurden bei der Alzheimer-Erkrankung oder der amyotrophen Lateralsklerose Gene isoliert, was dazu geführt hat, dass sich unsere pathophysiologischen Kenntnisse dieser Erkan-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Andreas J. Steck
Im Erlisacker 12
CH-4103 Bottmingen
e-mail: asteck@uhbs.ch

1 Semesterschlussvorlesung der medizinischen Fakultät der Universität Basel, gehalten am 21. Juni 2007.

Tabelle 1 Beispiele für die Leistung der klinischen Forschung in der Neurologie.

neurodegenerative Erkrankungen
M. Alzheimer – Gene und symptomatische Therapie
amyotrophe Lateralsklerose – Gene und Therapien
neurovaskuläre Erkrankungen
Thrombolyse
Epilepsie
Neuropharmakologie – neue Medikamente
Lokalisation von Epilepsie-Foki – Epilepsie-Chirurgie
Neuroonkologie
Identifikation von Krebs-Genen
paraneoplastische Antikörper
auf spezifischen Mechanismen begründete Therapien
Erkrankungen des Myelins
Multiple Sklerose – immunmodulierende Therapie
Guillain-Barré-Syndrom – Immunpathogenese
Schmerz und Migräne
Triptane
Pathophysiologie
Bewegungsstörungen, z.B. Parkinson
Enzyminhibitoren
Dopa-Agonisten
tiefe Hirnstimulation
neuromuskuläre Erkrankungen
Muskeldystrophie-Gene
Neuropathie-Gene, immunologische Tests

kungen verbessert haben [3]. Dadurch wurden auch neue Therapieansätze möglich, einige haben sich bereits etabliert, andere sind noch im Entwicklungsstadium.

Die aktuellen Schwerpunkte der neurovaskulären Forschung liegen in der selektiven Gerinnselauflösung beim Schlaganfall und der nichtinvasiven neurovaskulären Bildgebung [4].

Bei der Epilepsie steht eine Reihe von neuen Medikamenten zur Verfügung [5]. Bei refraktärer Epilepsie – das heisst, Epilepsien, die sich mit Medikamenten nicht behandeln lassen – kommt die minimale invasive Chirurgie zu Hilfe [6].

Die Neuroonkologie ist ein Gebiet, das in voller Entwicklung steht. Durch die Identifikation von Krebsgenen und die Entdeckung paraneoplastischer Antikörper ergeben sich neue diagnostische und therapeutische Aspekte [7].

Der medizinische Fortschritt bei der Behandlung der Multiplen Sklerose mittels immunmodulierender Substanzen ist eindrucklich [8].

Wird berücksichtigt, dass 10% der Bevölkerung an Migräne leiden und der Schmerzmittelkon-

sum der grösste des gesamten Medikamentenverbrauchs ist, erstaunt es nicht, dass die Schmerztherapie eine zentrale Rolle in der neurologischen Forschung einnimmt. Bei der Behandlung des akuten Schmerzes – wie des Migräneanfalls – verfügen wir heute über hochspezifische Medikamente, die der Klasse der Triptane angehören [9]. Die Behandlung des chronischen Schmerzes, bei dem die affektive Dimension eine grosse Rolle spielt, ist anspruchsvoll und verlangt häufig eine Kombination von Pharmakotherapie und Psychotherapie [10].

Bei der Parkinson-Erkrankung verfügen wir über eine Reihe von Medikamenten; neben dem bekannten L-Dopa werden Enzyminhibitoren und Dopa-Agonisten eingesetzt. Seit einigen Jahren ist es möglich, Patienten, die nicht gut auf die medikamentöse Therapie ansprechen, mit Tiefhirnstimulation zu behandeln [11].

Das Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen wurde vor allem durch die Entdeckung neuer Gene geprägt – wie bei der Muskeldystrophie Duchenne. Die moderne Diagnostik ist ohne Genetik und immunologische Tests nicht mehr denkbar [12].

Die Entwicklung der Neurologie hängt eng zusammen mit dem Fortschritt der biomedizinischen Wissenschaft, insbesondere der Grundlagenforschung. Was zurzeit tierexperimentell erprobt wird – zum Beispiel die Stammzelltherapie als Möglichkeit, genetische Defekte zu korrigieren oder neurodegenerative Erkrankungen zu heilen –, wird auch in die klinische Anwendung kommen, wofür es gutausgebildete klinische Forscher braucht [2].

Historischer Rückblick

Vor genau 100 Jahren – im Jahr 1907 – gründete Robert Bing in Basel das erste neurologische Ambulatorium. Robert Bing studierte Medizin an der Universität Basel. Nach seinem Studium begab er sich nach Paris, wo er zusammen mit dem berühmten Neurologen Jules Dejerine arbeitete. Anschliessend reiste er nach London, wo er sich bei Sir Victor Horsley weiterbildete. Er erhielt im Jahr 1907 einen Lehrauftrag in Basel. Robert Bing war 1908 Mitgründer der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft.

Das wissenschaftliche Werk von Professor Bing ist beträchtlich. Zusammen mit seinem Freund Dejerine hat er die pathologische Anatomie von degenerativen Rückenmarkserkrankungen beschrieben. Im Jahr 1909 erschien das Lehrbuch der Nervenkrankheiten, das grosses Aufsehen erregte.

Das Buch wurde in 6 Sprachen übersetzt. Die amerikanische Ausgabe mit dem Titel «Bing's Local Diagnosis in Neurological Diseases» gehörte noch in den 1970er Jahren zum klassischen Nachschlagewerk [13].

Dass Ärzte, Psychiater oder Neurologen auch schon früher als Forscher tätig waren und die jungen psychiatrischen und neurologischen Wissenschaften des 19. und 20. Jahrhunderts durch ihre Werke massgeblich geprägt haben, ist unumstritten. Aus der Gründerzeit der Neurologie erinnert man sich noch heute – dank ihrer Entdeckungen – an die Namen der Neurologen Charcot, Erb, Jackson, Barany, Bing, Dejerine, Gowers, Pierre Marie, Nonne und Oppenheim [14]. Eine Rückschau auf die Lebensgeschichte dieser bedeutenden Ärzte und Forscher soll uns ermuntern, diesen grossen Vorbildern nachzueifern, uns aber auch gleichzeitig zur Bescheidenheit ermahnen.

Kaum ein anderer hat die Entwicklung der Neurologie so nachhaltig beeinflusst wie Jean-Martin Charcot. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts leistete er Bedeutendes auf dem Gebiet der Neurologie. Er beschrieb die Multiple Sklerose als eigenständiges Krankheitsbild. In späteren Jahren beschäftigte sich Jean-Martin Charcot mit psychopathologischen Studien, wie zum Beispiel der Hysterie, die einen grossen Einfluss auf die Entwicklung der Psychiatrie und der Psychoanalyse durch seinen Schüler Sigmund Freud hatten.

Das Guillain-Barré-Syndrom

Adolf Kussmaul ist für seine fundamentalen Beiträge in der Medizin bekannt wie die besondere Atmung beim diabetischen Koma, die noch heute als Kussmaul'sche Atmung bezeichnet wird, oder die Beschreibung der Periarteritis nodosa. Er erkrankte selbst an einer schweren akuten Lähmung. Diese Krankheit, die wir heute Guillain-Barré-Syndrom nennen, war damals aber noch nicht in der modernen Form beschrieben worden. Kussmaul hat jedoch seine Beschwerden in seinen «Jugenderinnerungen eines alten Arztes» auf eindrucksvolle Weise beschrieben [15]:

Meine Krankheit war jetzt leicht zu diagnostizieren, ich fühlte eine grosse Schwäche in beiden Beinen, konnte kaum darauf stehen, sie waren gelähmt, die Füsse taub. Es stellten sich Wadenkrämpfe ein sowie gänzliche Lähmung der Blase. Eine schreckliche Aussicht eröffnete sich mir. Entweder stieg die Entzündung von den Beinen und lähmte mir die Arme und zuletzt die Atmungsorgane, so dass ich ersticken müsste, oder sie machte tiefer unten Halt, hinterliess wahrscheinlich eine Lähmung der unteren Körperhälfte und machte mich zur Ausübung meines Berufes dauernd unfähig. (S. 504)

Kussmaul erholte sich nur langsam von seinen Lähmungen. Er schrieb: «Sobald ich hoffen durfte, meine Gesundheit wieder zu erlangen, entschloss ich mich, die Landpraxis aufzugeben [er war als Landarzt in Kandern tätig], weil ich ihr nicht mehr gewachsen war und kam auf den alten Gedanken zurück, die akademische Laufbahn einzuschlagen» (S. 511).

Er begab sich nach Würzburg, wo er sich bei Virchow weiter ausbildete. In den folgenden Jahren lehrte er selbst erfolgreich in Freiburg im Breisgau und danach in Strassburg. Kussmaul schrieb: «Der Weg, den ich vom Landarzt zum klinischen Lehrer zurücklegte, hat vielfach Neugierde erregt, weil er nur selten, wenn je, begangen worden ist.» (S. 511)

Das Guillain-Barré-Syndrom wurde erst während des ersten Weltkrieges 1916 von Guillain und Barré beschrieben [16]. Sie erkannten den akuten Charakter der Lähmung sowie die häufig berge und spontane Besserung dieser Erkrankung.

Es ist aber erst in den letzten 15 Jahren gelungen, einen Einblick in deren Pathogenese zu gewinnen. Die Immunpathogenese des Guillain-Barré-Syndroms beruht auf einer sogenannten molekularen Mimik [17]. Die Ereignisse spielen sich in folgender Sequenz ab:

1. Als Auslöser dieser Krankheit gilt ein Bakterium – *Campylobacter jejuni* – das auf seiner Oberfläche Fett-Zucker-Verbindungen trägt, die eine Ähnlichkeit mit Strukturen des Nervensystems besitzen, insbesondere auf den peripheren Nerven (Abb. 1).
2. Die Antikörper, die gegen dieses Bakterium produziert werden, kreuzreagieren mit diesen neuronalen Strukturen.
3. Die Folge ist eine immunmedierte Schädigung, die zu Symptomen wie Lähmungen und Sensibilitätsstörungen führt.

Die Erkennung dieser pathogenetischen Mechanismen hat erlaubt, wirksame Therapien zu entwickeln, wie z.B. die Verabreichung von hochdosierten Immunglobulinen oder die Entfernung der pathologischen Antikörper durch Plasmapherese. Dadurch konnten der Schweregrad und die Dauer der Krankheit wesentlich reduziert werden [18].

Andere behandelbare entzündliche Neuropathien

Dank der Anwendung modernster Techniken in der klinischen Forschung können wir heute einen genauen Einblick in die Pathologie von verschiedenen Erkrankungen der peripheren Nerven ge-

Abbildung 1 Anti-GM1-IgG-Antikörper binden an Fett-Zucker-Verbindungen des Bakteriums *Campylobacter jejuni* (links oben) und gleichzeitig auch an das Gangliosid GM1 der Nervenfasern (rechts unten) im Rahmen einer molekularen Mimik (modifiziert nach [17]).

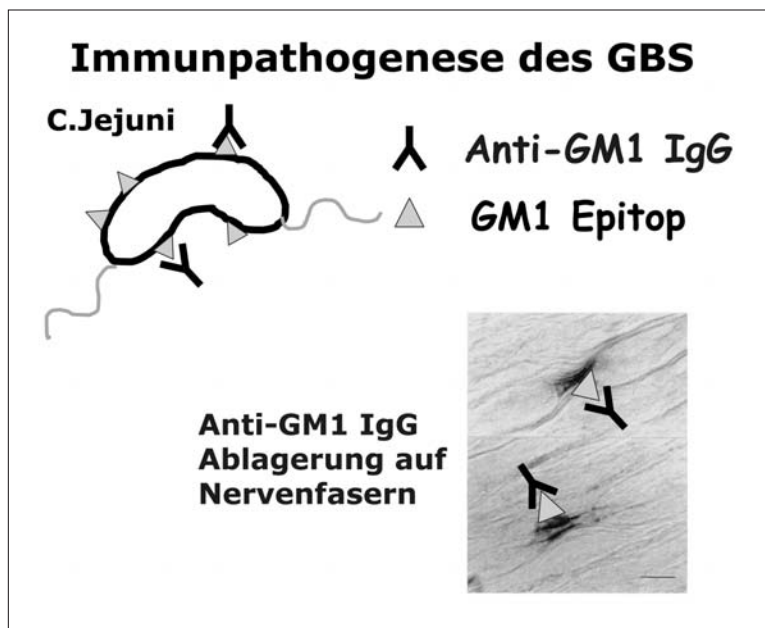
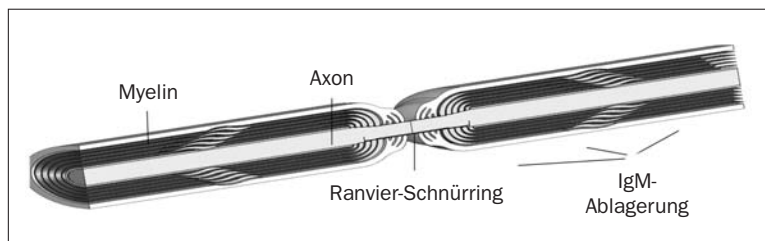


Abbildung 2 Graphische Darstellung einer myelinisierten Faser mit Ranvier-Schnürring. Bei der anti-MAG-Neuropathie kommt es zu IgM-Ablagerung auf das Myelin.



winnen: Durch elektrophysiologische Tests lässt sich eine Störung der peripheren Nerven genauer erfassen.

Die Abbildung (Abb. 2) zeigt ein Axon, das von Myelin umhüllt ist. Die genaue molekulare Zusammensetzung des Myelins ist heute bekannt, und mehrere wichtige Proteine wurden identifiziert, darunter das Myelin-assoziierte Glykoprotein, das für die Adhäsionseigenschaften des Myelins verantwortlich ist. Es wirkt wie ein Velcroschluss.

Nun ist es möglich, bei gewissen Autoimmun-Neuropathien die Ablagerung von Antikörpern mittels eleganter technischer Verfahren darzustellen. Dafür können die feinen Nerven unter der Haut mit Hilfe einer Hautbiopsie analysiert werden [19].

Nach der Suche von immer weniger invasiven Methoden verfügen wir heute über Bluttests, die es erlauben, Antikörper gegen spezifische Bestandteile der peripheren Nerven zu messen.

Zu den weiteren erfolgreichen Behandlungsmöglichkeiten einer immun-medierten Neuropathie gehört die Anti-MAG-Neuropathie.

Rituximab ist ein Maus-human-chimerischer Antikörper, der selektiv B-Zellen eliminiert. In einer Pilotstudie konnten wir zeigen, dass diese Therapie zu einer Verminderung der Anti-MAG-Antikörper im Blut der Patienten führt [20]. Von den neun untersuchten Patienten konnten wir bei sechs eine klinische Besserung ihrer Symptome wie z.B. Gehschwierigkeiten und Schmerzen feststellen.

Neuigkeiten aus der Multiple-Sklerose-Forschung

Dem klinischen Forscher in der Neurologie kommt eine Schlüsselstellung bei der Durchführung grosser internationaler multizentrischer Studien zu. Der medizinische Fortschritt des 21. Jahrhunderts führt dazu, dass der Arzt zum Experten – wie man heute sagt, zum Opinion leader – in einem hochspezialisierten Gebiet der Medizin wird.

Nehmen wir das Beispiel der Behandlung der Multiplen Sklerose. Die Ergebnisse der neueren therapeutischen Versuche zeigen eine Besserung des Krankheitsverlaufs und sind entsprechend ermutigend. Das Design der therapeutischen Studien und der Evaluationsmethoden wird stets verbessert. Die zweifellos wichtigste Stufe war die Einführung statistischer Methoden, eine weitere diejenige der Kurtzke-Skala, die den Grad der Behinderung des Patienten durch die Krankheit misst. Beim Design der klinischen Prüfung wurde die Notwendigkeit von Placebo-kontrollierten Doppelblindversuchen anerkannt. Der nötige Umfang, den eine klinische Studie haben müsse, um valide Schlüsse auf die therapeutische Wirksamkeit ziehen zu können, wurde definiert. Als letztes wurde die Kernspintomographie eingeführt, um den Erfolg einer Behandlung zu beurteilen.

Die Magnetresonanztomographie erlaubt, die Wirkung einer Therapie auf die Aktivität der Krankheit quantitativ zu bestimmen. Allerdings ist die Magnetresonanztomographie noch kein absoluter Parameter, um das Fortschreiten der Krankheit zu beurteilen, obschon gute Aussichten bestehen, die Korrelation zwischen kernspintomographischen und klinischen Befunden zu verbessern.

Nach eingehender klinischer Prüfung wurde eine neue Substanz zugelassen. Es handelt sich um das Natalizumab – ein aus der modernen Biotechnologie entstandenes Therapeutikum – das

Abbildung 3 Intravenöse Thrombolyse bei Schlaganfall-Patienten am Universitätsspital Basel.

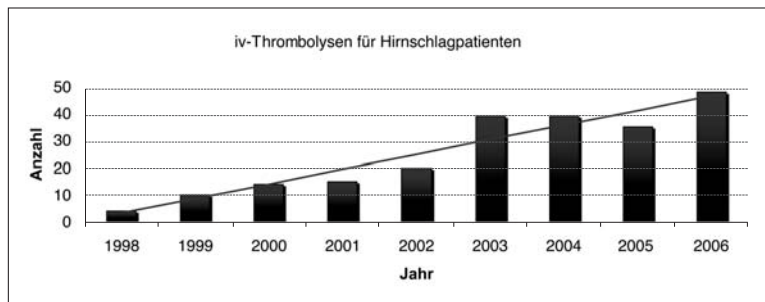
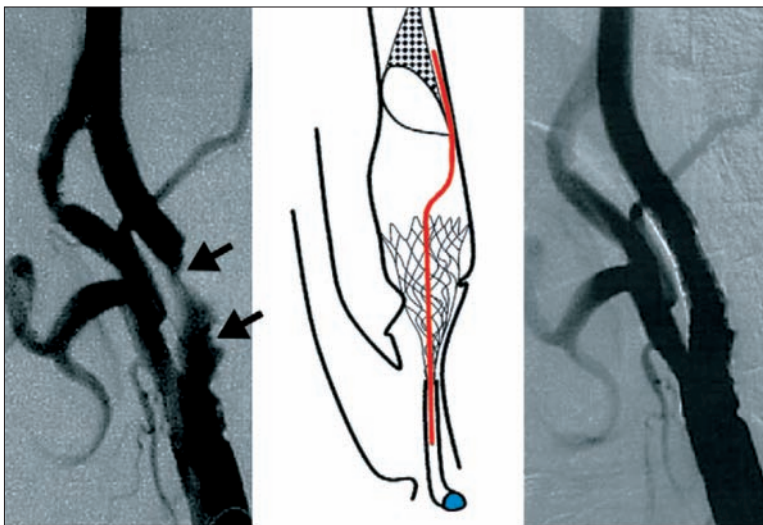


Abbildung 4 Angiographische Darstellung einer hochgradigen Karotisstenose (links) und nach Stenting (rechts). Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. E. W. Radü (Neuro-radiologie, USB).



im Sinne einer Spezifitätspyramide T-Zellen im Gehirn blockiert [21]. Dadurch wird die Leukozytenmigration vom Blut ins Gehirn gehemmt und die Aktivierung der Lymphozyten herunterreguliert. Somit wird verhindert, dass die schädlichen T-Zellen das Myelin angreifen können.

Die Studienresultate zeigen eine 68prozentige Reduktion der jährlichen Schubrate mit Natalizumab versus Placebo, sowie eine signifikante Reduktion der Läsionen im MRT wird dank dieser Behandlung erreicht. Diese Resultate sind zwar beeindruckend, leider ist die Therapie nicht frei von Nebenwirkungen.

Pharmako-ökonomische Aspekte der Beziehung von Therapie und Kosten müssen in die Diskussion mit einbezogen werden.

Therapie des Schlaganfalls

Anhand der neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten beim Schlaganfall lässt sich der Fortschritt der Neurologie in den letzten Jahren beispielhaft demonstrieren [22]. In der Früh-

diagnostik des Hirnschlags haben sich vor allem die neuesten MRT-Techniken durchgesetzt. Wir Neurologen benutzen die diffusionsgewichteten Bilder, um den Schlaganfall im akuten Stadium zu erkennen. Dieses Verfahren ist so empfindlich, dass eine Ischämie, die länger als 15–20 Minuten dauert, bereits abgebildet werden kann.

Zur akuten Therapie des Schlaganfalls gehört die Thrombolyse. In Basel wird diese Behandlung seit 1998 zunehmend angewandt, wie diese Statistik zeigt (Abb. 3). Es ist ausserordentlich wichtig, dass Patienten mit einem Schlaganfall innerhalb eines 3-Stunden-Fensters ins Spital kommen, um von dieser Behandlung zu profitieren.

Die angiographische Darstellung von Hirngefässen ist eine weitere Möglichkeit, die Gefässsituation präinterventionell zu beurteilen, sei es für eine Behandlung mit Stenteinlage (Abb. 4) oder einer chirurgischen Thrombusentfernung.

Forschung und Ärzteausbildung

Das Humboldtsche Ideal einer Verknüpfung von Forschung und Ärzteausbildung – das sich auch in amerikanischen Medical Schools durchgesetzt hat – ist heute gefährdet, da Klinik – sprich Hochschulmedizin, das heisst spezialisierte Dienstleistung – die Akademie zu dominieren droht [23]. Die individuelle freie Forschung, deren Rahmen in der Berufungsvereinbarung von Dozenten festgelegt wird, ist immer noch die Basis einer idealen Forschungspyramide. Diese wichtige Freiheit wird immer mehr eingeschränkt, da die Forschenden in interdisziplinären Kompetenzzentren zusammengeführt werden.

Die medizinische Forschung ist ein Handwerk, das gelernt werden muss, und auch eine Ausbildung, die in verschiedenen Etappen strukturiert werden kann. Beim Werdegang zum klinischen Spezialisten sind die Wege klar vorgezeichnet. Ähnlich wie beim klinischen Spezialisten muss der Forscher sowohl Klinik als auch Praxis erlernen. Die Wege dazu sind wenig strukturiert, und da – parallel zur Forscherausbildung – eine Facharztweiterbildung angestrebt wird, kann sich der Abschluss der Ausbildung in die Länge ziehen.

Wichtig für die Forschungsförderung ist eine frühe Unterstützung von Forschern bereits während des Medizinstudiums und in den ersten Jahren nach dessen Abschluss. Stellen mit einem hohen Forschungsanteil sollten an den Universitätsspitalern geschaffen werden. Frühe Selbständigkeit als Leiter einer kleinen Forschungsgruppe sollte bereits parallel zur klinischen Ausbildung ermöglicht werden.

Schweizer Ärzte, die eine längere Weiterbildungsdauer absolvieren, sind benachteiligt. Diese Problematik wurde erkannt, und strukturelle Anpassungen sowie inhaltliche Erneuerungen der universitären Ausbildung sind im Gang.

Die Hochschulmedizin wird mit verschiedenen Problemfeldern konfrontiert sein, wie z.B. die Kompetenzaufteilung zwischen Bund, Kantonen, Fachgesellschaften, Spitälern, Universitäten und Industrie. Die Zusammenarbeit zwischen Industrie und akademischen Institutionen hat in den letzten Jahren enorm zugenommen. Die Partnerschaft von Ärztinnen und Ärzten mit der Industrie liegt grundsätzlich im Interesse einer guten Gesundheitsversorgung und trägt zum wissenschaftlichen Fortschritt bei.

In den vergangenen Jahren hat sich die Zusammenarbeit – nicht zuletzt bedingt durch den teilweisen Rückzug der öffentlichen Hand – noch intensiviert. Sie kann aber natürlich auch mit Interessenkonflikten verbunden sein. Der klinische Forscher wird sich deshalb weiterhin im Spannungsfeld zwischen Klinik und Forschung, das heisst, zwischen Universitäts- und Spitaleinrichtungen bewegen. Eine ideale Aufgabenteilung wird es wahrscheinlich nie geben, und die Zuständigkeitsregelungen müssen ständig den neuen Bedürfnissen angepasst werden.

Danksagung: Ich möchte an dieser Stelle allen Kollegen danken, die mich mit Rat und Vorschlägen unterstützt haben.

Literatur

- 1 Lüscher TF. Was ist eigentlich Spitzenmedizin? In: Quo vadis Universitas, Universität Zürich, 2005.
- 2 Saving the clinician-scientist: report of the ANA Long Range Planning Committee. *Ann Neurol.* 2006;60:278–85.
- 3 Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol Clin.* 2007;25(3):611–67.
- 4 Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus <80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing.* 2006;35(6):572–80.
- 5 Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):793–804.
- 6 Duncan JS. Epilepsy surgery. *Clin Med.* 2007;7(2):137–42.
- 7 Kuntzer T, Antoine JC, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuropathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve.* 2004;30(3):255–68.
- 8 Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al.; FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124–40.
- 9 Göbel H. Treatment of migraine: analgetic plus anti-emetic or tryptan. *MMW Fortschr Med.* 2003;145(Suppl 2):72–8.
- 10 Zieglgänsberger W, Berthele A, Tölle TR. Understanding neuropathic pain. *CNS Spectr.* 2005;10(4):298–308.
- 11 Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):114–9.
- 12 Mendell JR, Boué DR, Martin PT. The congenital muscular dystrophies: recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9(6):427–43.
- 13 Haymaker W. Bing's Local Diagnosis in Neurological Diseases. Saint Louis: C. V. Mosby Company; 1969.
- 14 Kolle K. Grosse Nervenärzte. Band I (1956) und Band II (1959). Stuttgart: G. Thieme Verlag; 1956, 1959.
- 15 Kussmaul A. Jugenderinnerungen eines alten Arztes. Stuttgart: Verlag A. Bonz; 1931.
- 16 Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull Soc Méd Hôp Paris.* 1916;40:1462–70.
- 17 Yuki N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. *Muscle Nerve.* 2007;35(6):691–711.
- 18 Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997;349(9047):225–30.
- 19 Lombardi R, Erne B, Lauria G, Pareyson D, Borgna M, Morbin M, et al. IgM deposits on skin nerves in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Ann Neurol.* 2005;57(2):180–7.
- 20 Renaud S, Gregor M, Fuhr P, Lorenz D, Deuschl G, Gratwohl A, Steck AJ. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve.* 2003;27(5):611–5.
- 21 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899–910.
- 22 Schellinger PD, Hacke W. Stroke: advances in therapy. *Lancet Neurol.* 2005;4(1):2.
- 23 Gäbler U. Hochschulmedizin wohin? Die Medizinische Fakultät in der Universität. Basel: Schwabe; 2004.