

Current congress

Internationales Congress Center (ICM), München

15.–19. September 2014



Foto: Messe München GmbH

16 Molekulare Marker in Hirntumoren

Aufgrund rasanter Entwicklungen in der molekularen Neuroonkologie ist die neuropathologische Untersuchung von Hirntumoren nicht länger allein darauf beschränkt, die Entität und den Malignitätsgrad eines Hirntumors zu bestimmen. Vielmehr wird sie durch eine wachsende Zahl molekularer Tests für klinisch relevante Biomarker ergänzt. Diese geben zum Beispiel Aufschluss über die Prognose oder das Therapieansprechen.

Foto: Nagy, Presseamt München

18 Multiple Sklerose

Bei der Multiplen Sklerose dringen fehlgeleitete Immunzellen in Hirn und Rückenmark ein und treten dort eine Entzündungsreaktion los. An deren Ende steht die Zerstörung von axonalen Nervenfortsätzen und der sie umhüllenden Myelinscheiden. Was aber löst die Erkrankung im Patienten aus?

21 München

Im Herzen Münchens tummeln sich Touristen, Geschäftsleute und Genießer auf dem Marienplatz am Rathaus mit Blick auf die beiden Türme der Domkirche „Zu Unserer Lieben Frau“. Im Hintergrund sorgt die Theatinerkirche für einen bunten Farblecks in der Altstadt.



Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

ich freue mich sehr, Sie im Namen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Neurowoche 2014 in München begrüßen zu dürfen! Zum dritten Mal trifft sich die deutsche klinische Neuromedizin zu ihrem großen Kongress, der alle 4 Jahre die Gelegenheit bietet, sich in Wissenschaft und Fortbildung mehrere Tage lang interdisziplinär auszutauschen. Dieser fächerübergreifende Dialog ist entscheidend, um Fortschritte bei den wichtigen Fragen unserer großen Erkrankungen zu erzielen, etwa bei der Früherkennung und Prävention von neurodegenerativen Erkrankungen, den Herausforderungen der geriatrischen Versorgung oder der akuten und langfristigen Behandlung von zerebrovaskulären Erkrankungen sowie der Versorgung von Epilepsiepatienten ausgehend vom Kindesalter bis ins hohe Erwachsenenalter.

Die beteiligten Fachgesellschaften sind die DGN, die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), die Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN), die Deutsche Ge-

sellschaft für Neurochirurgie (DGNC) und die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR). Für die DGN ist die Neurowoche 2014 gleichzeitig der 87. Jahreskongress mit Fortbildungsakademie.

Neben fachspezifischen Symposien und Sektionssitzungen der Fachgesellschaften findet vom 17.–19. September der interdisziplinäre Teil statt, mit den Schwerpunktthemen Neurointensivmedizin, Neuroonkologie und spinale Erkrankungen sowie – jeweils aufgeteilt in einen Kinder- und Erwachsenenanteil – vaskuläre Erkrankungen, Bewegungsstörungen, entzündliche Erkrankungen und Epilepsien.

Um einen klaren Schwerpunkt für die Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse vor allem auch durch junge Nachwuchswissenschaftler zu setzen, gibt es einige Neuerungen der Posterpräsentationen: Erstmals wird die Präsentation von E-Postern ermöglicht, die für die Dauer des gesamten Kongresses in einer E-Poster-Arena begutachtet werden können. Zudem ist als Höhepunkt zusätzlich eine Poster-Recep-

tion ohne Parallelveranstaltungen geplant. Während der Poster-Reception erfolgt die Verleihung der Posterpreise.

Neu ist auch der Veranstaltungsort. Auf diesen fiel die Wahl, weil gerade in München und Bayern exzellente klinische Neuromedizin geleistet wird und die bayerische Landeshauptstadt auch neben Wissenschaft und Medizin vielfältige Anreize bietet. So werden die Münchener Neurowissenschaften im Rahmen der Neurowoche Ergebnisse von grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen der verschiedenen Forschungsschwerpunkte vorstellen. Schlussendlich blieb es auch nicht allein dem Zufall überlassen, dass das Oktoberfest direkt an den letzten Tag der Neurowoche anschließt. In diesem Sinne freue ich mich auf eine spannende Kongresswoche mit vielen anregenden Gesprächen und Diskussionen!

Ihr
Kongresspräsident
Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel

Das cholinerge System und Parkinson

Nur wichtig bei der Parkinsondemenz?



Das fortgeschrittene idiopathische Parkinsonsyndrom (iPS) ist neuropathologisch durch eine zerebrale Multisystemdegeneration gekennzeichnet. Der zunächst vorwiegend auf dopaminerge Nervenzellen beschränkte Krankheitsprozess breitet sich dabei im Zeitverlauf über das gesamte Gehirn aus. Auch das cholinerge System ist von diesem Geschehen mit weitreichenden klinischen Konsequenzen betroffen, berichtet Prof. Rüdiger Hilker-Roggendorf Recklinghausen / Frankfurt am Main.

R. Hilker-Roggendorf

Wichtige cholinerge Kernkomplexe befinden sich im basalen Vorderhirn (Nucleus basalis Meynert, nbM) sowie im Hirnstamm (Nucleus pedunculopontinus, PPN). Neuropathologisch sind Lewy-Körperchen (LK), Alpha-Synuklein-Ablagerungen und Neuronenverlust bereits früh im nbM und später im PPN zu finden.

Die PET stellt Transmitterdefizite dar

In vivo können die resultierenden Transmitterdefizite mithilfe der Positronenemissionstomografie (PET) dargestellt werden. Geeignete Radioliganden sind zum Beispiel die Azetylcholinanaloga [11C]MP4A und [11C]PMP, die die Aktivität der neuronalen Azetylcholinesterase (AChE) abbilden. Im PET finden sich bereits bei nichtdementierten iPS-Patienten im Frühstadium occipital betonte Minderungen der AChE-Aktivität. Bei Patienten mit Demenz (PD-D) sind hochgradige, den gesamten Neokortex betreffende cholinerge Defizite nachweisbar, die in der Regel über das Maß der cholinergen Dysfunktion bei Alzheimer-Demenz hinausgehen. Patienten mit PD-D und Lewy-Body-Demenz (DLB) werden zwar nach klinischen Kriterien differenziert, unterscheiden sich aber im Ausmaß der cholinergen Störung im PET nicht.

Kognitive Dysfunktion: Leitsymptom bei neokortikaler Beteiligung

Das aus dem pathologischen Prozess resultierende klinische Bild wird wesentlich vom topografischen Schwerpunkt des cholinergen Defizits bestimmt. Bei vorwiegend neokortikaler Beteiligung infolge der Degeneration des nbM ist die kognitive Dysfunktion bis hin zum Vollbild einer Demenz das Leitsymptom. Dieses ist nach neueren Daten bei bis zu 80% der iPS-Patienten im Langzeitverlauf zu finden. Das Ausmaß der Demenz korreliert dabei mit den oben beschriebenen Reduktionen der cholinergen Radioligandenbindung in der funktionellen Bildgebung sowie mit dem neuropathologisch nachweisbaren Neuronenverlust im basalen Vorderhirn. Einige kognitive Domänen, wie zum Beispiel die Exekutivfunktionen, werden zusätzlich durch die parallele Degeneration dopaminergener Neurone negativ beeinflusst. Eine Parkinsondemenz ist häufig mit affektiven Störungen wie Depression und Apathie assoziiert, wofür die cholinerge Degeneration zumindest teilweise als gemeinsame patholo-

gische Grundlage angesehen werden kann. Ebenso konnten die bei einer Vielzahl der iPS-Patienten auftretende olfaktorische Dysfunktion sowie die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) mit limbischen,

neokortikalen und thalamischen Minderungen der AChE-Aktivität in Verbindung gebracht werden.

Gangstörungen bei Degeneration der cholinergen Neurone im PPN

Bei vorwiegender Degeneration der cholinergen Neurone im PPN stehen Gangstörungen und Defizite der posturalen Kontrolle im Vordergrund. Eine zusätzliche cholinerge Denervation im basalen Vorderhirn spielt wahrscheinlich für die bei iPS-Patienten zu meist deutlich gestörte kognitive Prozessierung während des Gehens eine Rolle (sogenanntes Dual-

Tasking). Dieses dürfte auch ein wesentliches neuropathologisches Korrelat der regelhaften Assoziation von Gangstörungen, Haltungsinstabilität und kognitiver Verschlechterung sein.

Cholinerges Defizit als wesentlicher Teilaspekt der Multisystempathologie

Zusammenfassend ist das cholinerge Defizit ein wesentlicher Teilaspekt der Multisystempathologie bei fortgeschrittenem iPS. Relevante Symptome dieses Krankheitsstadiums sind Schädigungen des cholinergen Systems zuzuordnen. Daher können Fort-

schritte in der Parkinsontherapie auch von einer Weiterentwicklung der cholinergen Substitutionsbehandlung erhofft werden.

Prof. Dr. Rüdiger Hilker-Roggendorf, Klinik für Neurologie, Klinikum Vest GmbH, Recklinghausen / Marl und Klinik für Neurologie, Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Montag, 15. September 2014

Klinische und apparative Phänocharakterisierung der Parkinsonsyndrome 18:00–20:00 Uhr, Saal 13b (19:20–19:40 Uhr: Das cholinerge System und Parkinson: Nur wichtig bei der Parkinsondemenz?)

Herausforderung Behinderungsprogression: Über 50%^[8, 9] Wirksamkeit mit hochdosiertem Interferon β -1a s.c.

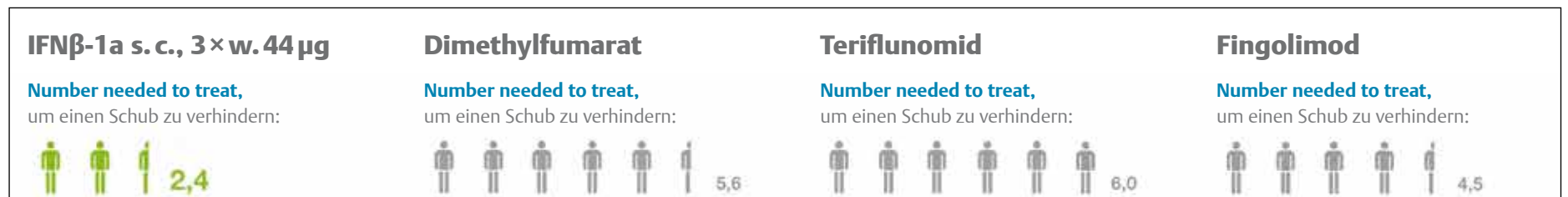


Abb. 1 Vorteil für Interferon- β -1a s.c.: Die „number needed to treat“ (NNT) beschreibt die Anzahl notwendiger Behandlungen, um ein Ereignis zu verhindern.

Quelle: nach [4, 6, 7]

Der möglichst frühzeitige Beginn einer immunmodulatorischen Intervention bei demyelinisierenden Ereignissen mit Interferonpräparaten wie Interferon- β -1a s.c. (IFN β -1a s.c.; Rebif[®] 3-mal wöchentlich 44 μ g) gilt heute als leitliniengerechter Standard zur Basistherapie der Multiplen Sklerose (MS), auch bereits im Kindes- und Jugendalter* (Fachinformation 4/2014).

Die European Medicines Agency (EMA) hat im Februar 2014 die Zulassung von IFN β -1a s.c. 3 x w. als anerkanntes krankheitsmodifizierendes Medikament („disease modifying drug“) entsprechend ab einem Alter von 2 Jahren erweitert*. IFN β -1a wird subkutan (s.c.) zur Behandlung von Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess angewendet, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für eine klinisch manifeste MS besteht, oder bei Patienten mit schubförmiger MS. Die Erfahrung und die Wirksamkeit von IFN β -1a belegt die PRISMS¹-Studie, für die mittlerweile Daten über 15 Jahre Behandlung vorliegen [1]. Nach den Studienergebnissen verzögert IFN β -1a s.c. die Behinderungsprogression signifikant um 3 Jahre [2]. Umgerechnet bedeutet dies eine Risikoreduktion um 58% bei Patienten mit einem EDSS > 3,5 (EDSS: Expanded Disability Status Scale). Nach 15 Jahren mit IFN β -1a s.c. sind 9 von 10 der Patienten noch gehfähig [1]. Neuere Medikamente zur Behandlung der schubförmig remittierenden MS (RRMS) konnten mit Studien bislang keine vergleichbaren Wirksamkeitsdaten dokumentieren. In der 2-jährigen Phase-III-Zulassungsstudie zu Dimethylfumarat (BG-12) konnte kein signifikanter Effekt auf die Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo [3] und auch keine signifikante Wirksamkeit in den 3 Subgruppen Frauen > 40 Jahre, vorbehandelte Patienten und Patienten mit einem EDSS > 2,0 festgestellt werden. In den Zulassungsstudien von Fingolimod zeigte sich keine konsistente Wirksamkeit auf die Behinderungsprogression [4, 5]. Ein Vergleich der NNT-Daten zeigt einen Vorteil von 2,4 für IFN β -1a s.c. 3 x w. versus 5,6 (Dimethylfu-

marat), 6,0 (Teriflunomid) und 4,5 (Fingolimod), um einen Schub zu verhindern (Abb. 1; NNT: „number needed to treat“) [4, 6, 7]. Die NNT ist eine abgeleitete Größe der absoluten Risikoreduktion und gibt die Anzahl der Patienten an, die in einem definierten Zeitraum behandelt werden müssen, damit ein Patient von der Therapie profitiert.

Behinderungsprogression: entscheidendes Maß einer erfolgreichen Therapie

Die Überlegenheit in der Basistherapie von IFN β -1a s.c. 3 x w. bestätigt auch die Cochrane Collaboration, deren Zentren von Gesundheitsbehörden, Universitäten oder von wissenschaftlichen Fonds unterstützt werden. Die gemeinnützige und unabhängige Organisation erstellt seit 20 Jahren mithilfe eines weltweiten Netzes von Wissenschaftlern und Ärzten systematische Übersichtsarbeiten zur Bewertung von medizinischen Therapien nach strengen methodischen Regeln, um Verzerrungen (Bias oder systematische Fehler) der Ergebnisse auszuschließen. Metaanalysen haben den höchsten Stellenwert für evidenzbasierte Medizin (EbM).

Die 2013 publizierte Cochrane-Metaanalyse verglich die relative Wirksamkeit und Eignung 11 verschiedener MS-Therapeutika: IFN β -1a s.c., IFN β -1a i.m., IFN β -1b, Glatirameracetat, Natalizumab, Mitoxantron, Methotrexat, Cyclophosphamid, Azathioprin, intravenöse Immunglobuline (IvIG) und Kortikosteroide. Die Autoren betrachteten dabei sowohl placebokontrollierte Studien als auch direkte Wirkstoffvergleiche und ordneten die verschiedenen Basistherapeutika nach ihrer Effektivität und ihrem Nutzen-Risiko-Profil [8]. Es wurden 44 randomisierte, kontrollierte Studien bis 2012 mit insgesamt 17401 MS-Patienten in die Metaanalyse eingeschlossen. Die mediane Studiendauer betrug 24 Monate. Die Evidenzgrade wurden in sehr niedrig, niedrig, moderat oder hoch eingeteilt. Die Autoren stellten fest, dass in Bezug auf die Behinderungsprogression IFN β -1a s.c. im Zeitraum von 24 Monaten gegenüber allen anderen untersuchten MS-Basistherapeutika überlegen ist* (*Analyse vs. Placebo für alle Typen der MS; gilt nur für die kombinierte Analyse und nicht SPMS-Einzelanalyse; zweithöchster Evidenzgrad). In Bezug auf die Prävention von Schüben in der RRMS ist IFN β -1a s.c. 3 x w. mit höchster Evidenz über einen Zeitraum von 24 Monaten allen anderen MS-Basisthe-

rapeutika überlegen (Verum vs. Placebo). Die REFLEX²-Studie belegte nach 2 Jahren eine 56%ige Risikoreduktion für die Konversion vom ersten klinischen Ereignis (CIS) zur klinisch gesicherten MS (CDMS) [9]. Metaanalysen randomisierter, kontrollierter klinischer Studien gelten in der EbM als härtester medizinischer Beleg für den therapeutischen Nutzen von Therapien (Evidenzklasse 1a).

RebiSmart 2.0: mehr Zeit für das Arzt-Patienten-Gespräch

Der erste elektronische Injektor in der MS-Therapie – RebiSmart – eröffnet in der neuen Version neue Chancen für den qualifizierten Austausch zwischen Arzt und Patient. Ziel ist es, die Therapieadhärenz zu stärken und Patienten enger in die Behandlung einzubinden. Mit dem RebiSmart können die Patienten therapie-relevante Informationen einfach mit ihrem Arzt teilen – über das Smartphone oder vom PC aus. Dies ermöglicht ein Sender zur drahtlosen Datenübertragung und eine gesicherte Software mit webbasierter Plattform „MSdialog“. Dort können die Patienten anhand von Fragebogen eigene Gesundheitsberichte erstellen, sodass bis zum nächsten Arzttermin keine therapie-relevanten Informationen verloren gehen. Das Programm fasst Adhärenzdaten und Gesundheitsberichte zusammen und bereitet sie analytisch auf, sodass der Arzt anhand der übersichtlichen Darstellungen individuelle Besonderheiten schnell identifizieren und im Patientengespräch gezielt thematisieren kann. Dem Neurologen bleibt somit mehr Zeit für das Gespräch mit dem Patienten.

Zu weiteren neuen Funktionen gehören ein größerer und farbiger Bildschirm mit einer selbst aktivierenden Hilfe als symbolischer Wegweiser, sobald der Nutzer während der Bedienung zu lange Pause macht. Zudem können verschiedene Gesundheitsdaten ausgewertet werden. Die Auslesefunktion des elektronischen Injektors ermöglicht in der Alltagspraxis der MS-Therapie objektive Adhärenzdokumentationen.

100% Therapietreue bei 77% der RebiSmart-Nutzer

Erste Interimsdaten der laufenden READOUTsmart³-Studie zeigen, dass 77% der RebiSmart-Patienten zu 100% therapietreu sind [10]. Dies könnte auch an der einfachen Bedienung liegen. 95% der Patienten finden die Injektion einfach oder sehr einfach und die Mehr-

zahl der Patienten spürt nur geringen oder gar keinen Schmerz [11]. Die Vorteile des Injektors auf einen Blick:

- einfache Injektion: nur 3 Schritte,
- Transmitter für drahtlosen Transfer der Injektionsdaten,
- grafische Darstellung der Therapie-Adhärenz,
- mehr Komfort durch größeres Farbdisplay und verbesserte Kalenderfunktion,
- noch einfachere Anwendung durch optimierte Warnhinweise und automatische Patronenerkennung.

Dr. Katrin Wolf, Eitorf

Literatur

- 1 Kappos L et al. Cumulative dose-effect of up to 15 years of subcutaneous interferon β -1a on clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analysis of patients from the PRISMS study. Poster [P470]; 22nd Meeting of the European Neurological Society (ENS), 9.-12.06.2012, Prag
- 2 PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56:1628-1636
- 3 Fox R, Miller DH, Phillips JT et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or Glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1087-1097
- 4 Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387-401
- 5 Calabresi PA, Radue EW, Goodin D et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545-556
- 6 Venci JV, Gandhi MA. Dimethyl fumarate (Tecfidera): a new oral agent for multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1697-1702
- 7 Goodin DS, Frohmann EM, Garmany GP et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-178
- 8 Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008933
- 9 Comi G et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33-41
- 10 Rieckmann P et al. READOUTsmart: Interimsanalyse nach 3 Monaten. Poster 01.166; AAN 2013, San Diego, USA
- 11 Devonshire V, Arbizu T, Borre B et al. Patient rated suitability of a novel electronic device for self-injection of subcutaneous interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis: an international, single-arm, multicentre, Phase IIIb study. *BMC Neurology* 2010; 10: 28

Neurowoche: Industriesymposien der Merck Serono GmbH

MS im Dialog – Herausforderung Behinderungsprogression

am Mittwoch, 17. September, 13:00–14:30 Uhr, in Saal 13A

Vorsitz: Prof. Dr. med. R. Diem, Heidelberg/Prof. Dr. med. P. Rieckmann, Bamberg

Neurodegeneration als Ursache von Behinderungsprogression: Mechanismen und Therapieansätze
Prof. Dr. med. R. Diem, Heidelberg

Klinischer Verlauf der Multiplen Sklerose – Fokus Behinderungsprogression
Univ.-Prof. Dr. R. Linker, Erlangen

Therapiestrategien zur Vermeidung von Behinderungsprogression
Prof. Dr. med. P. Rieckmann, Bamberg

Arzt-Patientenkommunikation als Baustein der Therapieoptimierung
Prof. Dr. med. T. Ziemssen, Dresden

MS im Dialog – Herausforderung Pädiatrische Multiple Sklerose

am Donnerstag, 18. September, 13:30–15:00 Uhr, in Saal 13A

Vorsitz: Prof. Dr. med. V. Mall, München/Prof. Dr. med. B. Hemmer, München

Neuropathologie der MS: Sind Kinder kleine Erwachsene?
Prof. Dr. med. W. Brück, Göttingen

Herausforderung Neuropsychologie: Wie erkenne ich kognitive Defizite?
Dr. med. K. Storm van's Gravesande, München

Herausforderung Therapie: Wen, wann, wie behandeln?
Dr. med. A. Bayas, Augsburg

Besuchen Sie Merck Serono auf dem DGN. Stand D163. Wir freuen uns auf Ihren Besuch!

Weitere Informationen

Auf dem unabhängigen Online-Expertenetzwerk für Ärzte www.coliquio.de stehen ausgewählte Themenschwerpunkte zum DGN und zu internationalen Kongressen für Sie bereit. Interessierte Neurologen haben hier die Möglichkeit, mit den Experten nach dem DGN offene Fragen zu diskutieren und eigene Beiträge zu verfassen. Sie kommen nach kurzer Anmeldung in 3 Schritten direkt zum coliquio-Infocenter „Kongress Spezial – MS im Dialog“.

Tipp

- Ihr Schnellzugang in 3 Schritten:
1. Besuchen Sie die Internetseite www.coliquio.de/vip_rebif
 2. Geben Sie den Zugangs-Code ME20RE02 ein.
 3. Kurze Anmeldung – fertig!

Oder scannen Sie mit Ihrem Smartphone einfach den QR-Code ab*, dann gelangen Sie sofort zum coliquio-Infocenter „Kongress Spezial – MS im Dialog“.

*entsprechende App erforderlich

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung der Merck Serono GmbH, Darmstadt.

¹ PRISMS = Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1 α Subcutaneously in Multiple Sclerosis

² REFLEX = REbif FLEXible dosing in early multiple sclerosis

³ READOUTsmart = REal Adherence mOnitoring in mUiTiple sclerosis applying the electronic device RebiSmart

Freitag, 19. September 2014

	Saal 01 EG	Saal 14 b 1. OG	Saal 14 a 1. OG	Saal 14 c 1. OG	DGN(forum 1. OG)	Saal 13 a 1. OG	Saal 13 b 1. OG	Saal 05 1. OG	Saal 04 EG	Saal 02 EG	Saal 03 EG	Saal 11 1. OG	Saal 12 2. OG	Saal 21 2. OG	Saal 22 2. OG	Z1.428 Staffelsee ZG
8:30				Posterausstellung					DGLN: Leitlinienorientierte neurochemische Diagnostik – Fakten und Perspektiven							
8:40																
8:50																
9:00	Videoforum Bewegungsstörungen	Pädiatrische Epilepsiechirurgie	GTK 6 Therapiekurs		Wie geht das? Beruf, Wissenschaft und Familie in der Neurologie	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) in Kooperation mit dem European College of Neuropsychopharmacology (ECNP): Depression bei neurologischen Erkrankungen: Diagnostik und Therapie	Aktuelle Studien in der Neurologie	Fortbildungsakademie der Gesellschaft für Neuropädiatrie	DGLN: Leitlinienorientierte neurochemische Diagnostik – Fakten und Perspektiven	Minisymposium: Wachkoma 2.0	HTK 25 Schmerzdiagnose und -therapie in der Neurologie	Freie Vorträge „Entzündliche Erkrankungen“	HTK 26 Eckpfeiler der klinisch-neurophysiologischen Diagnostik	HTK 27 Neurologische Begutachtung für Fortgeschrittene	HTK 28 Autonomes Nervensystem – Hands-On-Kurs	Workshop Wie publiziere ich richtig?
9:10																
9:20																
9:30																
9:40																
9:50																
10:00					Mehr Studien für die Neurologie begeistern – aktuelle Herausforderungen der neurologischen Lehre											
10:10																
10:20																
10:30																
10:40																
10:50																
11:00		Entzündung														
11:10																
11:20		Sitzung 2														
11:30																
11:40																
11:50																
12:00																
12:10																
12:20																
12:30																
12:40																
12:50																
13:00																
13:10																
13:20																
13:30		Plenarsitzung: Schädel-Hirn-Trauma (SHT) bei Kindern und Jugendlichen														
13:40																
13:50																
14:00	Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)															
14:10																
14:20																
14:30																
14:40																
14:50																
15:00																
15:10																
15:20																
15:30																
15:40																
15:50																
16:00																
16:10																
16:20																
16:30																
16:40																
16:50																
17:00																
17:10																
17:20																

Nichtinvasive Hirnstimulation

Methode verstärkt Effekte der Neurorehabilitation nach Hirnschädigung



D. A. Nowak



T. Platz

Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung im Erwachsenenalter. Die Auswirkungen sind vielfältig und betreffen so unterschiedliche Aspekte wie Motorik, Sprache, Wahrnehmung, Kognition und Emotion. Die Behandlung der funktionellen Beeinträchtigungen erfolgt – neurowissenschaftlich basiert – immer erfolgreicher in der Neurorehabilitation, die neben der Akutversorgung des Schlaganfalls ein wichtiger integraler Bestandteil der Neurologie ist, berichten Prof. Dennis A. Nowak, Kipfenberg, und Prof. Thomas Platz, Greifswald.

Neben der Entwicklung und Etablierung wirksamer Therapieverfahren, wie zum Beispiel des schädigungsorientierten Trainings (Im-

pairment-Oriented Training, IOT) und der Spiegeltherapie in der Behandlung der Armparese, haben Verfahren der nichtinvasiven Hirnstimulation das Potenzial, die neurologischen Behandlungsergebnisse absehbar deutlich zu verbessern.

Techniken der nichtinvasiven Hirnstimulation

Seit wenigen Jahren werden Techniken der nichtinvasiven Hirnstimulation, wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die kortikale Gleichstromstimulation (tDCS), in der Rehabilitation nach einem Schlaganfall angewendet (Abb. 1). Diese Techniken erlauben es, schmerzfrei und – nach heutigem Kenntnisstand auch sehr risikoarm – die Erregbarkeit der Hirnrinde über

einen die Stimulationszeit überdauernden Zeitraum zu modulieren [1]. Wichtig dabei: Das Gehirn arbeitet je nach Aufgabe in spezialisierten Netzwerken. Durch eine gezielte Veränderung der Erregbarkeit in aufgabenspezifischen Netzwerken können Lern- und Erholungsprozesse beeinflusst werden [2].

Positive Metaanalysen für rTMS und tDCS

Für die Erholung der Motorik nach einem Schlaganfall gibt es bereits positive Metaanalysen sowohl für die rTMS [3] als auch die tDCS [4]. Dennoch ist die Anwendung dieser Techniken längst nicht mehr auf das motorische System beschränkt [1]: Auch in der Behandlung der Aphasie, des Neglect-Syndroms oder der Dysphagie nach Schlaganfall werden die rTMS oder die tDCS erprobt und zeigen in ersten Studien positive, zum Teil nachweislich alltagsrelevante Ergebnisse. Weitere potenzielle „Zielsymptome“ sind unter anderem Spastik, Kognition und Emotion.

Viele essenzielle Fragen bislang noch ungeklärt

Trotz ermutigender Ergebnisse sind bislang viele essenzielle Fragen noch ungeklärt (Stimulationsart, -dauer und -häufigkeit, Zielgebiet, Kombination mit Training u.v.a.m.) und sollten vor einem breiten Einsatz der nichtinvasiven

Hirnstimulation in der Rehabilitation nach einem Schlaganfall beantwortet werden. Aber auch die theoretischen Annahmen, wie die nichtinvasive Hirnstimulation wirkt, bedürfen weiterer Analysen.

Neue Modelle sollten Prognoseparameter beinhalten

Der zunehmende Erkenntnisgewinn zur neuronalen Plastizität aus fMRT basierten Konnektivitätsanalysen zeigt, dass das Konzept der interhemisphärischen Kooperation nur eine grobe Vereinfachung der tatsächlichen Hirnrindennetzwerke nach einem Schlaganfall sein kann [5]. Neue theoretische Modelle für Behandlungsansätze der nichtinvasiven Hirnstimulation sollten Prognoseparameter beinhalten, die die potenzielle Wirksamkeit der Behandlung im Einzelfall in Abhängigkeit von unter anderem spezifischen Zielsymptomen, der Lokalisation und der Ausdehnung der Läsion, der betroffenen Hemisphäre, dem Zeitpunkt nach dem Schlaganfall, der Schwere des Defizits und der Art des Trainings vorhersagen können.

Prof. Dr. Dennis A. Nowak, Neurologische Fachklinik, Helios Klinik Kipfenberg; Prof. Dr. Thomas Platz, BDH-Klinik Greifswald, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Literatur

- Nowak DA, Bösl K, Podubekà J et al. Noninvasive brain stimulation and motor recovery after stroke. Restor Neurol Neurosci 2010; 28: 531–544
- Platz T, Roschka S, Christel MI et al. Early stages of motor skill learning and the specific relevance of the cortical motor system – a combined behavioural training and theta burst TMS study. Restor Neurol Neurosci 2012; 30: 199–211
- Hsu WY, Cheng CH, Liao KK et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. Stroke 2012; 43: 1849–1857
- Elsner B, Kugler J, Pohl M et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving function and activities of daily living in patients after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD009645
- Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. Lancet Neurology 2014; 13: 206–216

Dienstag, 16. September 2014

Nichtinvasive Neuromodulation: translationale Ansätze
09:00–10:30 Uhr, Saal 13a
(10:00–10:15 Uhr: Neurorehabilitation in der Rehabilitation: Sind wir bereit für einen breiten klinischen Einsatz?)

Donnerstag, 18. September 2014

Neurorehabilitation
15:30–18:30 Uhr, Saal 03
(16:45–17:10 Uhr: Nichtinvasive Hirnstimulation in der motorischen Rehabilitation nach Schlaganfall)

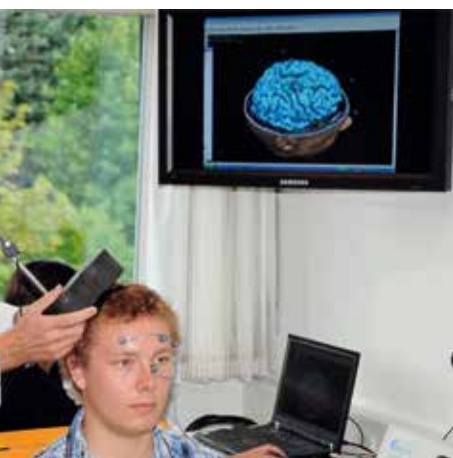


Abb. 1 Neuronavigierte repetitive transkranielle Magnetstimulation.

Quelle: BDH-Klinik Greifswald

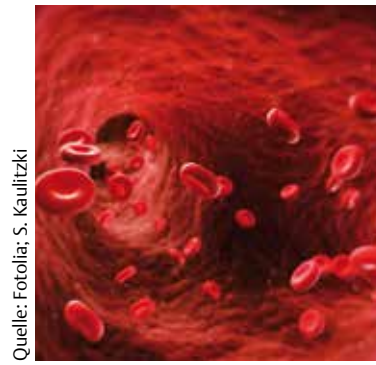
Mikro- und Makroblutungen durch zerebrale Mikroangiopathien

Worin liegt ihre Bedeutung für antithrombotische Therapien?



R. Veltkamp

Die im Alter zunehmende Komorbidität von systemischen und zerebralen Gefäßerkrankungen ist eine wachsende Herausforderung für die Prävention von vaskulären Erkrankungen. Zur Prävention von ischämischen, kardialen und zerebralen Ereignissen werden Patienten häufig mit antithrombotischen Medikamenten behandelt. Die ebenfalls im Alter zunehmende Prävalenz von Vorhofflimmern führt in der Regel zu einer langfristigen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder neuerdings direkten oralen Antikoagulanzen, berichtet Prof. Roland Veltkamp, London.



Quelle: Fotolia; S. Kaultzki

Viele ältere Patienten haben gleichzeitig eine Erkrankung der zerebralen Mikrogefäße. Neben ischämischen Ereignissen können zerebrale Mikroangiopathien insbesondere auch zerebrale Blutungen begünstigen. In populationsbasierten MRT-Studien mit blutsensitiven Sequenzen (z. B. susceptibilitätsgewichtetes Imaging) haben 18% der 60- bis 70-Jährigen und 38% der über 80-Jährigen eine oder mehrere Mikroblutungen.

Häufigkeit der Mikroblutungen ist vor allem altersabhängig

Die Häufigkeit dieser Mikroblutungen ist im Wesentlichen altersabhängig. Das topografische Verteilungsmuster der Mikroblutungen lässt Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Mikroangiopathie zu. In tiefen Hirnstrukturen gelegene Mikroblutungen sind eher Folge einer hypertensiven Arteriopathie, während an der Hirnoberfläche gelegene Mikroblutungen auf eine zerebrale Amyloidangiopathie hinweisen können.

Klinische und prognostische Bedeutung der Mikroblutungen

Die klinische und prognostische Bedeutung dieser Mikroblutungen für den Spontanverlauf und die Indikationsstellung von antithrombotischen Therapien sind Gegenstand mehrerer laufender Studien (z. B. CORMIS-2¹). Bei Patienten mit klinisch manifesten Hirnblutungen sind Mikroblutungen ein wichtiger Marker für das Risiko eines Hirnblutungsrezidivs. Andererseits hat etwa ein Viertel der Patienten mit ischämischen Schlaganfällen mindestens eine zerebrale Mikroblutung; liegt zusätzlich ein Vorhofflimmern vor, ist sogar ein Drittel betroffen. Inwiefern eine präventive Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen bei diesen Patienten das Risiko einer Hirnblutung erhöht, ist derzeit nicht geklärt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Mikroblutungen ein Marker für ein erhöhtes Rezidivrisiko ischämischer Schlaganfälle sind.

Pathogenetische Bedeutung bedarf weiterer Untersuchung

Schließlich bedarf neben der potenziellen Relevanz von Mikroblutungen für die Prognose und die Indikationsstellung von Gerinnungshemmern auch ihre pathogenetische Be-

deutung weiterer Untersuchung. Es ist aus experimentellen Studien zur Hirnblutung gut bekannt, dass Abbauprodukte des Hämoglobins einschließlich Eisen und Häm sowie da-

durch ausgelöste inflammatorische Mechanismen toxische Effekte auf das umliegende Hirngewebe haben. Die klinische Relevanz dieser sekundären Mechanismen, die potenzielle

therapeutische Angriffspunkte sein könnten, ist bislang unbekannt. Eine wesentliche Limitation für die Klärung dieser Fragestellungen ist, dass die bislang verfügbaren tierexperimentellen Modelle der zerebralen Mikroangiopathie den Aspekt der spontanen Mikroblutung nur wenig oder gar nicht abbilden. Allerdings ist es denkbar, dass in diesen Modellen zukünftig die Sicherheit der antithrombotischen Langzeittherapie hinsichtlich des Blutungsrisikos präklinisch evaluiert werden kann.

Prof. Dr. Roland Veltkamp,
Department of Stroke Medicine,
Imperial College London

Autorenerklärung:

Der Autor gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Beratung: Bayer, Boehringer, BMS/Pfizer, RocheDiagnostics; Forschungsunterstützung: Bayer, Boehringer, BMS/Pfizer, RocheDiagnostics; Vortragshonorare: Bayer, Boehringer, BMS/Pfizer, Daiichi Sankyo, RocheDiagnostics, apoplex medical technologies

Freitag, 19. September 2014

Zerebrale Mikroangiopathie: Schadensprozesse und Bildgebungskorrelate als Grundlage für therapeutische Interventionen
13:00–16:00 Uhr, Saal 05
(14:05–14:25 Uhr: Mikro- und Makroblutungen durch zerebrale Mikroangiopathien und ihre Bedeutung für antithrombotische Therapien)

¹ CORMIS-2 = Clinical Relevance Of Microbleeds In Stroke

Neues aus der Schmerzforschung

Wie beeinflussen die Patientenerwartung und die Schmerzdauer die Verarbeitung von Schmerz im



U. Bingel



M. Ploner

Schmerz ist eine der häufigsten Ursachen für Arztkonsultationen. Oft findet sich dabei nur ein loser Zusammenhang zwischen wahrgenommenem Schmerz und objektivierbarer Ursache. Entsprechend sind die Therapieerfolge beim Schmerz hochvariabel und schwer vorherzusagen. Zwei Faktoren spielen für diese Dissoziation zwischen subjektivem Erleben und objektiver

Ursache eine wichtige Rolle: die Erwartungen des Patienten und die Dauer des Schmerzes. Aktuelle Studien zeigen, wie diese Faktoren die Verarbeitung von Schmerz im Gehirn beeinflussen. Diese Befunde sind von hoher Bedeutung für das Verständnis, die Diagnostik und die Therapie von Schmerz, berichten Prof. Ulrike Bingel, Essen, und Prof. Markus Ploner, München.

Ein wesentlicher Faktor für die Dissoziation von Reiz und Wahrnehmung sind die Erwartungen und die Vorerfahrungen des Patienten. Neurowissenschaftliche Untersuchungen der Placeboanalgesie belegen, dass diese beiden Faktoren in der Lage sind, das körpereigene schmerzhemmende System zu aktivieren. Dieses beeinflusst die Schmerzleitung bereits auf Rückenmarksebene, wobei körpereigene Botenstoffe wie Opioide und auch Cannabinoide ausgeschüttet werden können.

Erwartungen beeinflussen nicht nur die Schmerzwahrnehmung

Aktuellen Untersuchungen zufolge beeinflussen Erwartungen und Vorerfahrungen nicht nur die Wahrnehmung von Schmerz, sondern auch das Ansprechen auf Schmerzmedikamente und andere Therapien. Eine positive Erwartung kann den analgetischen Effekt von Schmerzmitteln bis zu verdoppeln, eine negative Erwartung kann ihn deutlich reduzieren oder sogar komplett auslöschen. Dies konnte

sowohl bei gesunden Versuchsteilnehmern als auch ganz aktuell bei Migränepatienten gezeigt werden.

Lässt sich der Effekt von positiver Erwartung auf die Schmerzlinderung steigern?

Eine weitere aktuelle Untersuchung beschäftigte sich damit, diese Effekte von positiver Erwartung zu verstärken: Tatsächlich führt die intranasale Gabe des Treuehormons Oxytozin bei gesunden Versuchsteilnehmern dazu, dass der Effekt von positiver

Erwartung auf die Schmerzlinderung gesteigert wird. Sollten sich diese Befunde bei Schmerzpatienten bestätigen, lassen sich hieraus möglicherweise neue therapeutische Strategien für Patienten mit schlechten Behandlungsvorerfahrungen ableiten. Aktuelle experimentelle und klinische Studien versuchen, Erwartungs- und Lernmechanismen zusammen mit pharmakologischen Strategien zu nutzen, um die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Schmerztherapie zu verbessern.

Zeit als wichtige Einflussgröße der Schmerzwahrnehmung

Eine weitere wichtige Einflussgröße der Schmerzwahrnehmung ist die Zeit. Aktuelle Befunde zeigen, dass sich die Schmerzwahrnehmung und die zugrunde liegende Hirnaktivität über die Zeit entscheidend verändern. Die Wahrnehmung eines kurzen Schmerzreizes ist meist stark von den objektiven Reizeigenschaften beeinflusst und geht mit einem inzwischen gut bekannten Muster von Hirnaktivität einher. Im Gegen-



Quelle: PhotoDisc

Epilepsie und Parkinson

Aktueller Stand der Genetik und welche genetische Diagnostik ist im Alltag sinnvoll?



C. Klein



T. Mayer

Genetische Tests haben entsprechend der Entdeckung genetischer Ursachen für neurologische Erkrankungen während der vergangenen 20 Jahre in fast alle Gebiete der Neurologie Einzug gehalten. Im Rahmen der Syndromabklärung von neurologischen Erkrankungen ist neben der Anamnese, der Untersuchung und dem kraniellen MRT die genetische Diagnostik zunehmend eine

im Alltag genutzte Methode, berichten Prof. Christine Klein, Lübeck, und Prof. Thomas Mayer, Radeberg.

Inzwischen sind weit über 1000 genetische Erkrankungen bekannt, die das Nervensystem beeinträchtigen. Während praktisch alle diese Krankheiten als seltene Erkrankungen gelten, betreffen sie in ihrer Gesamtheit jedoch eine beträchtliche Anzahl von Patienten, sind eindeutig diagnostizierbar und in einigen Fällen behandelbar. Daneben kann sogar ihr Ausbruch bei rechtzeitiger Diagnose teilweise verhindert werden.

Auch häufige neurologische Krankheiten können erblich sein

Auch unter den in der Neurologie häufigeren Krankheitsbildern, wie zum Beispiel den Epilepsien und den Parkinsonsyndromen, gibt es einige mit monogener Ursache. Die meisten Epilepsien sind gene-

tisch gar nicht oder nicht komplett gesichert und die allermeisten folgen wahrscheinlich polygenetisch bedingter Vererbung. Epilepsiesyndrome wie die autosomal-dominante Frontallappenepilepsie, die auf einem genetischen Defekt des nikotinischen Azetylcholinrezeptors beruht, sind dagegen selten. Allerdings tragen sie wesentlich zum Verständnis der Pathophysiologie von Epilepsien bei. Andere Mutationen wie zum Beispiel der Glukosetransporterdefekt sind nicht nur Ursache von Epilepsien, sondern auch von paroxysmalen Bewegungsstörungen.

Gendiagnostik spielt eine zunehmende Rolle in der Klinik

Wenn also der Neurologe in seiner Epilepsie- oder Bewegungs-



Quelle: Thieme Verlagsgesellschaft, R. Stockinger

wie zum Beispiel der Intelligenzminderung. Er tut dies aber auch zum besseren Verständnis der Pathophysiologie und der Therapie, wie das Dravet-Syndrom illustriert. Für dieses Syndrom, das unter anderem durch einen Defekt des SCN1A-Gens verursacht werden kann, gibt es eine Therapiemöglichkeit mit sogenannten „orphan drugs“, die besonders wirksam und auch nur für dieses Syndrom zugelassen sind.

Auch im Bereich der Parkinsonsyndrome sind inzwischen mindestens 6 monogene Formen identifiziert, die ein dem Morbus Parkinson sehr ähnliches klinisches Bild verursachen können. Wenn sich hieraus auch aktuell noch keine spezifischen Therapieoptionen ableiten, so ist die Bedeutung einer korrekten Diagnosestellung – insbesondere bei Patienten mit frühem Beginn, die häufig eine lange und teure „diagnostische Odyssee“ erleben – als hoch einzuschätzen. Darüber hinaus kann diese auch zu einer fundierteren Einschätzung der Prognose führen. So sind zum Beispiel Triplikationen mit einem schweren, rasch progredient verlaufenden Parkinsonsyndrom, Demenz und verkürzter Lebenserwartung assoziiert, während Mutationen im Parkin-Gen mit einem vergleichsweise benignen Krankheitsverlauf einhergehen und das Risiko der

Entwicklung einer Demenz nicht höher ist als in der Allgemeinbevölkerung.

Zufallsbefunde sind eine zunehmende Herausforderung

Das Gendiagnostik-Gesetz aus dem Jahre 2009 lässt zu, dass Ärzte mit Fachkunde diagnostische Untersuchungen vornehmen. Prädiktive und pränatale Untersuchungen sowie die begleitende genetische Beratung sind nicht mehr nur den Humangenetikern vorbehalten, sondern können auch von Neurologen mit Erlaubnis für „fachspezifische genetische Beratung“ indiziert werden. Hierzu bieten mehrere Ärztekammern entsprechende Kurse und Prüfungen an. Die neuen Möglichkeiten der Paneldiagnostik erfordern vom untersuchenden Arzt jedoch eine sehr genaue Kenntnis der Syndrome, nach denen er sucht. Ebenso ist dies für die Auswertung der Befunde wichtig, die nicht selten Gendefekte offenbaren, die nicht vermutet waren und auch nicht immer dem klinischen Befund eindeutig zuzuordnen sind (Zufallsbefunde).

Genetische Diagnostik auch für die Familie der Betroffenen wichtig

Dennoch ist die genetische Diagnostik bei Menschen mit einer

Gehirn?

satz dazu ist kaum bekannt, wie der klinisch viel relevantere länger dauernde Schmerz im Gehirn repräsentiert ist. Eine aktuelle EEG-Untersuchung gewährt hier neue Einblicke.

Was passiert bei zunehmender Dauer von Schmerzen?

Die Verhaltensergebnisse der Studie belegen, dass der Zusammenhang zwischen einem objektiven Reiz und dessen subjektiver Wahrnehmung mit der Zeit immer lockerer wird. Die EEG-Auswertung mittels Zeit-Frequenz-Transformationen und komplexer statistischer Modelle zeigt dabei, dass ein länger anhaltender Schmerz von neuronaler Aktivität im präfrontalen Kortex kodiert wird. Insbesondere hochfrequente neuronale Oszillationen im Gamma-Frequenzbereich um 80 Hz sind dabei eng mit der subjektiven Wahrnehmung von Schmerz verbunden. Die Aktivität sensorischer Areale hingegen, die die Wahrnehmung kurzer Schmerzreize wesentlich beeinflusst, spielt nur eine untergeordnete Rolle. Die Ergebnisse untermauern frühere Hinweise, dass mit zunehmender Dauer von Schmerzen eine Verlagerung von sensorischen in affektive Hirnare-

ale auftritt, die bislang nicht/oder nur kaum Ziel therapeutischer Strategien sind. Zudem könnten die Befunde zur Etablierung eines objektiven biologischen Markers für klinisch relevante chronische Schmerzen beitragen.

Prof. Dr. Ulrike Bingel, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen;
Prof. Dr. Markus Ploner, Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Autorenerklärung:

Ulrike Bingel gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Forschungsunterstützung der DFG (FOR-1328) und des BMBF (FK-01GQ080); Vortragshonorare von Grünenthal, Böhringer Ingelheim, Pfizer, Bionorica, Ipsen und Teva. Die Autorin besitzt keine Eigentumsanteile und keine Aktien eines Pharmaunternehmens.

Montag, 15. September 2014

Neues aus der neurologischen Schmerzforschung

12:30–15:30 Uhr, Saal 14a
(12:50–13:10 Uhr: Kognitive Schmerzmodulation: Neues zu Placebo und Nocebo)

Montag, 15. September 2014

Sensorische Systeme: Themenblock Schmerz

16:00–17:30 Uhr, Saal 13a
(16:00–16:20 Uhr: Chronischer Schmerz – Was passiert im Gehirn?)

ätiologisch ungeklärten, wahrscheinlich erblichen neurologischen Erkrankung nicht nur aus den oben genannten Gründen sinnvoll, sondern auch für die Familie der Betroffenen wichtig, zum Beispiel aus Gründen der Familienplanung, aber auch zum Verständnis der Entstehungsgeschichte. Weisen sich beispielsweise die Eltern eines schwerbehinderten Kindes völlig zu Unrecht Schuld aufgrund eines schwierigen Geburtsablaufs zu, der eine Behinderung zu erklären scheint, kann die Genetik manchmal helfen, ein Missverständnis zu klären. Unklar bleibt aktuell aber noch, wie zum Beispiel ein positiver genetischer Befund in der Erklärung einer schweren Behinderung von Ämtern und Behörden bewertet wird. Ein eigener Patient musste dies erfahren, als ihm der anerkannte Impfschaden aberkannt wurde, nachdem genetisch ein Dravet-Syndrom gesichert werden konnte.

Technische Möglichkeiten genetischer Tests haben sich verbessert

Die technischen Möglichkeiten genetischer Tests haben sich durch das „Next Generation Sequencing“ bei zunehmend sinkenden Kosten rasant verbessert. Paradoxerweise ist gerade diese Technologie von den meisten Kassen (noch) nicht

zur Diagnostik zugelassen. Vielmehr werden weiterhin wesentlich teurere und weniger aussagekräftige Einzelgenanalysen bevorzugt. Es wird Aufgabe der nahen Zukunft sein, die Alltagstauglichkeit genetischer Diagnostik sicherzustellen, deren Fortschritt mit dem Stand der klinischen Kenntnisse nicht immer synchron geht. Hier sollte das Augenmerk auf dem diagnostischen (und therapeutischen) Nutzen, der Aus- und Fortbildung der Neurologen zu diesem Thema und der sorgfältigen Abwägung von Kosten und möglichen ethischen Risiken liegen.

Prof. Dr. Thomas Mayer, sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg;
Prof. Dr. Christine Klein, Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck

Montag, 15. September 2014

Deutsche Parkinson Gesellschaft: 1. Idiopathisches Parkinsonsyndrom, Grundlagen/Diagnostik
12:30–13:30 Uhr, Saal 02
(12:50–13:05 Uhr: Aktueller Stand Genetik)

Dienstag, 16. September 2014

Epilepsiegenetik: von der Forschung zur klinischen Anwendung
09:00–10:30 Uhr, Saal 13b
(10:00–10:20 Uhr: Welche genetische Diagnostik ist im Alltag sinnvoll?)

Forum der Industrie

ZOOM- und EPOS-Studien: Zonisamid und Eslicarbazepinacetat unter Praxisbedingungen

Im Rahmen des 11. European Congress on Epileptology (ECE) der Internationalen Liga gegen Epilepsie vom 29. Juni bis 3. Juli 2014 in Stockholm präsentierte Eisai neue Daten zu seinem Epilepsieportfolio. Viele Aspekte des Epilepsie-Managements wurden dabei aus der Sicht des Praxisalltags beleuchtet: Während randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT) unter streng definierten Bedingungen stattfinden und die Grundlage von Zulassungsentscheidungen bilden, bieten nichtinterventionelle, an der Praxis ausgerichtete Studien eine größere Alltagsnähe. Die hier erhobenen Daten ergänzen die Daten aus RCT und haben aufgrund breiterer Einschlusskriterien sowie Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte wichtige Implikationen für die faktische Anwendung.

ZOOM-Studie: Zonisamid in der frühen Zusatztherapie

An der nicht interventionellen Studie ZOOM¹ konnten erwachsene Patienten mit Anfällen fokalen Ursprungs (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) teilnehmen, die unter einer antikonvulsiven Monotherapie eine nur unzureichende Anfallskontrolle erreicht hatten [1]. Primäres Ziel der offenen, multizentrisch und prospektiv durchgeführten Studie war es, Daten zum klinischen Einsatz von Zonisamid (Zonegran®) in der frühen Zusatztherapie einschließlich der Retentionsraten unter Praxisbedingungen zu erhalten. Hierzu wurden verschiedene Patientencharakteristika, wie zum Beispiel Alter, Erkrankungsdauer, patientenberichtete Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie begleitende Basisantiepileptika (AEDs) beschrieben.

Die Ergebnisse der ZOOM-Studie wurden im Rahmen einer Präsentation der ausgezeichneten Poster vorgestellt. An der ZOOM-Studie nahmen 93 Patienten aus 4 europäischen Ländern teil. Zusätzlich zu ihrer AED-Monotherapie erhielten die Studienteilnehmer mindestens eine Dosis Zonisamid und wurden zum Zeitpunkt der Baseline sowie nach 3 und 6 Monaten untersucht. In der Studienpopulation waren 31,2% der Patienten bei der Baseline-Erhebung ≥ 60 Jahre alt und 46,2% männlich. Levetiracetam war bei 32,3% der Patienten der am häufigsten eingesetzte Kombinationspartner. Die mediane Anfallshäufigkeit innerhalb der vorangehenden 3 Monate wurde mit 6 Anfällen angegeben. Im Mittel hatten Patienten eine Krankheitsdauer von 13,4 Jahren, wobei Patienten jenseits des

60. Lebensjahres seit 11,6 Jahren und damit kürzer an fokalen Anfällen erkrankt waren als Patienten im Alter ≤ 60 Jahre (14,1 Jahre): Das könnte ein Hinweis auf einen relativ hohen Anteil von Patienten mit Epilepsiebeginn im höheren Lebensalter sein.

Hohe Retentionsraten und stetige Verbesserung der Lebensqualität

Wie die deskriptive Analyse ergab, betrug die Retentionsrate für Zonisamid nach 6 Monaten 82,8%. Der Anteil der patientenberichteten Anfallsfreiheit lag nach 6 Monaten bei 43,6%, der Responder-Anteil bei 79,7%. Als Responder wurden Patienten mit einer Reduktion der Anfallsfrequenz von mindestens 50% versus Baseline definiert. Die Stratifizierung der Patienten nach dem Alter ergab, dass 75,9% der Patienten ≤ 60 Jahre nach 6 Monaten unter Zonisamid als Add-on eine „Response“ erreicht hatten. Studienteilnehmer im Alter > 60 Jahre erreichten in 90% der Fälle das Response-Kriterium. Damit behielt die große Mehrheit der Patienten ($> 80\%$) die Add-on-Therapie mit Zonisamid nach 6-monatiger Therapie bei und profitierte zu einem hohen Anteil von Anfallsfreiheit. Die Patienten berichteten ferner eine überwiegend gute Verträglichkeit des Add-on-Schemas mit Zonisamid und eine kontinuierliche Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

EPOS-Studie: Eslicarbazepinacetat in der frühen Zusatztherapie

Ähnlich wie in der ZOOM-Studie wurden auch in der offenen, nichtinterventionellen EPOS²-Studie Praxisdaten unter anderem zu Retention, patientenberichteter Wirksamkeit sowie Sicherheit und Verträglichkeit erhoben [2]: Prof. Dr. Martin Holtkamp, Leiter der Studie an der Berliner Charité, stellte ebenfalls im Rahmen der Posterpräsentation eine erste Interimsanalyse (Datenstand: Dezember 2013) dieser Studie vor, in die europaweit Daten von 109 erwachsenen Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen einfließen. Die Patienten waren unter der vorangehenden Monotherapie nicht anfallsfrei geworden.

Die EPOS-Studienteilnehmer wurden mit Eslicarbazepinacetat (Zebinix®) einmal täglich zusätzlich zu einer AED-Monotherapie behandelt und zu Baseline sowie 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn untersucht. Die Studienteilnehmer hatten eine mediane Anfallshäufigkeit von 6 Anfällen in den vorangehenden 3 Monaten vor der Baseline-Visite. Dabei waren Levetiracetam und Lamotrigin die am häufigsten eingesetzten Kombinationspartner (32,1 bzw. 23,9%). Die Patienten waren durchschnittlich 45,3 Jahre alt (56,9% männlich) und im Median

Eisai-Satellitensymposium

87. Kongress der DGN 2014

Mittwoch, 17. September 2014, 13:00–14:30 Uhr, Saal 13 b

Praktische Epileptologie

Vorsitz: B. J. Steinhoff, Kehl-Kork

13:00 Uhr

Einführung: Häufig gestellte Fragen

B. J. Steinhoff, Kehl-Kork

13:10 Uhr

Update Diagnose & Differenzialdiagnose

S. Noachtar, München

13:35 Uhr

Update Therapie

M. Holtkamp, Berlin

14:00 Uhr

Instruktive Kasuistiken

D. Dennig, Stuttgart

14:25 Uhr

Zusammenfassung

B. J. Steinhoff, Kehl-Kork

9,5 Jahre lang ab Erstdiagnose erkrankt.

Die Retentionsrate lag nach 6 Monaten bei 82,6%. Insgesamt berichteten 47,8% der Patienten, unter der Add-on-Therapie mit Eslicarbazepinacetat Anfallsfreiheit erreicht zu haben. Eslicarbazepinacetat als Add-on zu einer AED-Monotherapie wurde somit von der überwiegenden Mehrheit ($> 80\%$) der Patienten nach 6 Monaten beibehalten, von der Mehrzahl der Patienten gut vertragen und mit einer anhaltenden Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert, fasste Prof. Holtkamp die Interimsergebnisse zusammen.

6 Millionen Epilepsiepatienten europaweit

Epilepsie gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, wobei allein in Europa schätzungsweise 6 Millionen Menschen betroffen sind [3]. Dabei zählen Anfälle fokalen Ursprungs sowie generalisierte Anfälle zu den am häufigsten auftretenden Anfallsarten [4].

Auf der 11. ECE-Jahrestagung in Stockholm wurden außerdem Posterpräsentationen mit weiteren Daten zu Zonisamid in der Monotherapie sowie Daten zur Therapie mit Rufinamid (Inovelon®) beim Lennox-Gastaut-Syndrom und Perampnel (Fycompa®) unter Real-World-Bedingungen vorgestellt.

Literatur

- Hamer H et al. Poster presented at 11th ECE, Stockholm 2014
- Holtkamp M et al. Poster presented at 11th ECE, Stockholm 2014
- Epilepsy in the WHO European Region: Fostering Epilepsy Care in Europe. <http://www.ibe-epilepsy.org/downloads/EURO%20Report%20160510.pdf> (Letzter Stand: Juni 2014)
- Berg AT et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676–685

Der Text entstand mit freundlicher Unterstützung der Eisai GmbH, Frankfurt

¹ ZOOM = Zonisamide in partial onset seizures with One antiepileptic drug as baseline Medication

² EPOS = Eslicarbazepine acetate in Partial-Onset Seizures

Prävention neurologischer Erkrank

Hilft Sport bei Kopfschmerzen und Demenz?



B. Tettenborn



C. Gaul

Körperliche Aktivität und Sport als wichtige Faktoren in der Krankheitsprävention gewinnen vor allem in Anbetracht der immer knapper werdenden Ressourcen im Gesundheitssystem zunehmend an Bedeutung. Epidemiologische Studien belegen, dass sich körperliche Aktivität bei den unterschiedlichen

ten Krankheitsprozessen günstig in Hinsicht auf die Prävention und die Therapie auswirken kann, auch bei zahlreichen neurologischen Erkrankungen, berichten Prof. Barbara Tettenborn, St. Gallen, und PD Charly Gaul, Königstein.

Der Einfluss regelmäßiger körperlicher Aktivität auf kognitive Leistungen gewinnt aufgrund zunehmender Häufigkeit an Demenzerkrankungen im Zuge der demografischen Entwicklung an Interesse. Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass körperliche Aktivität kognitive Funktionen sowohl kurz- als auch langfristig positiv beeinflussen kann, wobei allerdings der Effekt bei bereits bestehenden kognitiven Einschränkungen gering bis sogar fraglich ist.

Prävention der Demenz durch Sport

Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zur Entwicklung kognitiver Defizite bei älteren Personen ergab, dass regelmäßige körperliche Aktivität – in der Regel im aeroben Bereich – das Risiko eines Abbaus kognitiver Leistungsfähigkeit bei älteren Personen um etwa 25% (undifferenzierte Demenzen), 37% (Demenz vom Alzheimer-Typ) und 46% (leichtes kognitives Defizit) reduzieren kann [1]. Klinisch besonders relevant ist ein aufgrund der vorliegenden und eigenen Metaanalysen wahrscheinlicher protektiver Effekt sowohl für leichte kognitive Defizite als auch für Demenzen. Das Risiko lässt sich bei Männern und Frauen um etwa 20–50% reduzieren, wobei ausreichende Daten ausschließlich die Frauen betrachtend noch nicht vorliegen [2].

Fehlende körperliche Aktivität ist beeinflussbarer Risikofaktor

Über welchen Mechanismus der demenzpräventive Effekt zustande kommt und welche Sportarten in welcher Intensität und Dauer hierfür geeignet sind, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht klar definiert. Zudem ist ebenfalls unbekannt, welchen Einfluss das Ausmaß sportlicher Betätigung in der Kindheit und der Jugend auf die spätere Entwicklung demenzieller Prozesse im Alter hat. Klar ist jedoch: Fehlende körperliche Aktivität ist vor allem in Industrienationen einer der wichtigsten potenziell beeinflussbaren Risikofaktoren von Demenzerkrankungen.

Prävention von Kopfschmerzen durch Sport

Neurophysiologische Untersuchungen weisen auf eine Störung

der Habituation bei Migränepatienten hin. Daraus lassen sich Konzepte ableiten, die einen ausgewogenen Wechsel von Aktivität und Entspannung zur Migräneprophylaxe sinnvoll erscheinen lassen. Gut belegt ist die Wirkung von zum Beispiel Entspannungsverfahren und Biofeedback. Sport wird in multidisziplinären Therapieprogrammen als aktive nicht-medikamentöse Maßnahme zur Migräneprophylaxe empfohlen. Unklar ist, ob Ausdauersport eher unspezifische Effekte erzielt, also „ein alternatives Entspannungsverfahren“ ist, oder ob es tatsächlich spezifische Effekte sind, die durch eine Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit erreicht werden. Kleinere Studien untersuchten hierzu Veränderungen der Plasmaendorphin- und Stickstoffmonoxidspiegel als Marker für oxidativen Stress.

Sport kann die zentral-sympathische Aktivität reduzieren

Regelmäßiger Sport kann die zentral-sympathische Aktivität reduzieren. Studiendaten der vergangenen Jahre legten die Wirksamkeit von Ausdauersport zur Migräneprophylaxe nahe, hatten jedoch zahlreiche methodische Mängel, insbesondere in Bezug auf eine zu kleine Fallzahl und unzureichende oder fehlende Kontrollgruppen. Die aktuelle Datenlage spricht am ehesten für eine Wirksamkeit von regelmäßigem Ausdauersport mittlerer Intensität mit Aufwärmtraining zu Therapiebeginn. Unklar ist, ob bestimmte Sportarten zu bevorzugen sind. Allerdings ist die Anleitung durch einen ausgebildeten Trainer sinnvoll. Die Wirkmechanismen, die Sport in der Migräneprophylaxe effektiv machen könnten, sind letztlich ebenfalls unbekannt. Daher sind die Education und die Anleitung der Patienten notwendig, denn gerade bei untrainierten Personen können Anstrengungskopfschmerzen oder Migräneanfälle durch ungewohnte körperliche Aktivität ausgelöst werden.

Training nach individueller Leistungsfähigkeit festlegen

Aktuelle Studien zeigen, dass das Training nach der individuellen Leistungsfähigkeit des Patienten

ungen durch Sport



Quelle: iStockphoto

festgelegt werden sollte, um eine optimale Compliance zu sichern. Sinnvoll ist eine Einheit aus Aufwärmphase, Trainingsphase und Cooldown-Phase [3]. Eine randomisierte Studie mit 91 Teilnehmern fand keine statistisch signifikanten Unterschiede der Wirkung von Sport, einem Entspannungsverfahren (aktive Kontrollgruppe) und der Einnahme von Topiramate [4]. Problematisch

war auch in dieser Studie die hohe Dropout-Rate. Aktuell wird in einer randomisierten Studie am Universitätsklinikum in Essen die Wirkung von progressiver Muskelrelaxation mit Ausdauersport verglichen [5]. Daneben werden in einer Pilotstudie an der Migräne- und Kopfschmerzambulanz der Königstein der Einfluss der bei Migränepatienten häufigen depressiven Symptomatik und zu-

sätzlich Leistungsparameter mittels Spiroergometrie untersucht. Sportliche Aktivität scheint sich hierbei auf die Selbstregulationsfähigkeit auszuwirken und kann als eine Therapieoption empfohlen werden.

Prof. Dr. Barbara Tettenborn, Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz; Priv.-Doz. Dr. Charly Gaul, Migräne- und Kopfschmerzambulanz Königstein

Literatur

- 1 Reimers CD, Knapp G, Tettenborn B. Einfluss körperlicher Aktivität auf die Kognition. Ist körperliche Aktivität Demenz-präventiv? Akt. Neurol 2012; 39: 276–291
- 2 Felbecker A, Tettenborn B, Reimers CD et al. Kognitive Störungen. In: Reimers CD, Rueter I, Tettenborn B et al. (Hrsg.). Prävention und Therapie neurologischer und psychiatrischer Krankheiten durch Sport. Urban & Fischer; 2013: 443–474
- 3 Gaul C, Totzeck A, Kraus U et al. Kopfschmerz und Sport. Akt Neurol 2012; 39: 254–260
- 4 Varkey E, Cider A, Carlsson J et al. Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia 2011; 31: 1428–1438
- 5 Totzeck A, Unverzagt S, Bak M et al. Aerobic endurance training versus relaxation training in patients with migraine (ARMIG): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2012; 13: 46

Montag, 15. September 2014

Prävention neurologischer Erkrankungen durch Sport
18:00–20:00 Uhr, Saal 11
(18:20–18:40 Uhr: Prävention der Demenz durch Sport)

Montag, 15. September 2014

Prävention neurologischer Erkrankungen durch Sport
18:00–20:00 Uhr, Saal 11
(19:15–19:30 Uhr: Prävention von Kopfschmerzen durch Sport)

Forum der Industrie

Lysosomale Speicherkrankheiten: Alltäglich oder doch selten? Wege zur Diagnose

Eine 33-jährige Patientin hat zunehmend Schwierigkeiten beim Sport und beim Laufen. Sie wird bei einem Neurologen vorstellig, der eine unklassifizierte Gliedergürteldystrophie diagnostiziert. Ein 35-jähriger Mann leidet bereits seit seiner Kindheit an brennenden Schmerzen in Händen und Füßen – die Ärzte vermuten eine ungeklärte Polyneuropathie. Patienten mit derartigen Auffälligkeiten gehören für Neurologen zum Alltag. Dabei ist es nicht immer

einfach diese Symptome richtig einzuordnen. In einigen Fällen ist die Diagnose eine große Herausforderung. Hätten Sie zum Beispiel bei einer Polyneuropathie oder Muskelschwäche auch an eine seltene Erkrankung gedacht? Lysosomale Speicherkrankheiten können in einigen Fällen die Ursache sein: Bei einer zunehmenden proximalen Muskelschwäche ohne erklärbaren Grund, sollten Sie auch die neuromuskuläre Erkrankung Morbus Pompe in Erwägung ziehen.

Schmerzen, die sich insbesondere als Brennschmerzen in den Extremitäten zeigen, können auf Morbus Fabry hinweisen.

Frühe Diagnose ermöglicht frühe Therapie

Sowohl Morbus Pompe als auch Morbus Fabry beruhen auf einem Enzymmangel: Bei Morbus Pompe kommt es aufgrund eines Enzymmangels an saurer α -Glukosidase (GAA) zu Glykogenablagerungen in den Muskelzellen und zu deren

irreversiblen Schädigung. Davon betroffen ist auch die Atemmuskulatur [1, 2]. Morbus Fabry beruht auf einem Mangel des Enzyms α -Galaktosidase A (GLA). Hierdurch kommt es zu einer kontinuierlichen Akkumulation von Globotriaosylceramid (GL-3) in vaskulären Endothelzellen sowie renalen, kardialen und neuronalen Zellen [3]. Beide Erkrankungen verlaufen progredient. Eine frühzeitige Diagnose ist besonders wichtig, da es jeweils kausale Behandlungsmöglichkeiten in Form einer Enzyersatztherapie gibt (Morbus Pompe: Alglucosidase alfa/Myozyme®, Morbus Fabry: z.B. Agalsidase beta/Fabrazyme®). Die Enzyersatztherapie kann das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen beziehungsweise aufhalten [4, 5].

agnosestellung achten sollten und welche Symptome im Einzelnen richtungsweisend sind, erfahren Sie auf dem Satellitensymposium „Neurologie Interaktiv“ Unklare Fälle, Diagnose gesucht – Therapie gefunden! der Firma Genzyme im Rahmen des DGN. Die Veranstaltung vermittelt Ihnen anhand von videogestützten Kasuistiken Informationen zu häufigeren Befunden und deren selteneren Ursachen. Sie erhalten Hintergrundinformationen zu den Krankheitsbildern und den Therapieoptionen. Wir möchten Sie einladen, interaktiv an der Lösung von Fallbeispielen aus der Praxis mittels TED-System mitzuarbeiten und die Kasuistiken gemeinsam mit anerkannten Experten zu diskutieren.

Literatur

- 1 Hirschhorn R, Reuser A. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al. (Hrsg.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill; 2001: 3389–3420
- 2 Hundsberger T et al. Die Glykogenose Typ II (Morbus Pompe) Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2010; 161: 55–59
- 3 Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 30
- 4 Fachinformation Myozyme®; Stand Dezember 2013
- 5 Fachinformationen Fabrazyme® 5 mg und 35 mg; Stand Juni 2011

Leitsymptome erkennen, Diagnose stellen

Nur wenn Ärzte die Leitsymptome dieser seltenen Erkrankungen kennen – und auch im Praxisalltag erkennen – kann Patienten der häufig lange Weg bis zur endgültigen Diagnose verkürzt werden. Nur dann kann frühzeitig mit einer Therapie begonnen und irreversible Schädigungen vorgebeugt werden. Daher möchte Genzyme interessierten Neurologen mehr Sicherheit bei der Erkennung und Behandlung von seltenen Erkrankungen geben. Worauf Sie bei der Di-

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH, Neu Isenburg



Genzyme Satellitensymposium im Rahmen des 87. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)
Internationales Congress Center **München** (ICM)

„Neurologie Interaktiv“
Unklare Fälle, Diagnose gesucht – Therapie gefunden

Am **Mittwoch, 17. September 2014, 13:00–14:30 Uhr**, Saal 14a

Vorsitz: Prof. Dr. med. Max J. Hiltz, Erlangen und Prof. Dr. med. Ralf Baron, Kiel

BITTE TERMIN VORMERKEN!

Wenn die Beine nicht mehr wollen
Dr. med. B. Stubbe-Dräger, Münster

Neuromuskuläre Symptome zielgerichtet abklären
Prof. Dr. med. K. Rösler, Bern

Die vielen Facetten der Polyneuropathie – die ständige Suche nach kausaler Therapie
Prof. Dr. med. R. Baron, Kiel

Häufige Befunde, seltene Ursachen: Erkennen von Läsionsmustern im MRT
Priv.-Doz. Dr. med. T. Duning, Münster

Besuchen Sie uns auf unserem Stand Halle B0

www.genzyme.de



Alternative Behandlungsmethoden für das Restless-Legs-Syndrom

Spinale Gleichstromstimulation, Bewegungstraining und „herbal medicine“



C. G. Bachmann

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist mit einer Prävalenz von bis zu 10% der Gesamtbevölkerung in westlichen Industrieländern eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Komplikationen der medikamentösen Behandlung sind neben der Augmentation der Beschwerdesymptomatik auch Impulskontrollstörungen oder eine Gewichtszunahme unter dopaminergem Therapie. Vor diesem Hintergrund sind die Erforschung und die Entwicklung auch nichtpharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten mit guter Effizienz und weniger schweren Nebenwirkungen anzustreben, konstatiert PD Cornelius G. Bachmann, Osnabrück.

Bei der transkutanen spinalen Gleichstromstimulation („transcutaneous spinal direct current stimulation“, tsDCS) handelt es sich um eine neue, nichtinvasive und schmerzlose Methode zur Modulation der spinalen Aktivität. Konzepte zur Pathophysiologie des Restless-Legs-Syndroms gehen auch von einer verminderten deszendierenden Hemmung oder erhöhten spinalen Exzitabilität aus.

Reduktion der erhöhten spinalen Exzitabilität durch tsDCS

Das Ziel einer Studie von Anne-Catherine Heide und Koautoren in der Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Walter Paulus [1] war eine Reduktion der bei RLS-Patienten pathologisch erhöhten spinalen Exzitabilität durch tsDCS und damit, eine Linderung der klinischen Symptome zu erreichen. 20 Patienten mit primärem RLS und 14 gesunde Kontrollpersonen nahmen an dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie teil. Alle Studienteilnehmer erhielten jeweils eine Anwendung von kathodaler, anodaler und Scheinstimulation („sham“: Scheinstimulation als Placebokondition) über der Brustwirbelsäule über einen Zeitraum von 15min in randomisierter Reihenfolge. Als neurophysiologisches Verfahren zur Messung der spinalen Exzitabilität wurde der nur auf spinaler Ebene verschaltete H-Reflex angewendet. Die sogenannte H_{max}/M_{max} -Ratio und die H2/H1-Ratio bei 7 verschiedenen Interstimulusintervallen wurden vor der Stimulation, unmittelbar nach deren Ende und

30min nach Beendigung der Stimulation zur Bestimmung der spinalen Aktivität gemessen. Daneben wurde die Ausprägung der RLS-Symptome zu allen 3 Zeitpunkten anhand einer visuellen Analogskala (VAS) bestimmt. Alle Stimulationsanwendungen wurden am Abend durchgeführt.

tsDCS als neue, effiziente und nichtpharmakologische Methode?

Primäre RLS-Patienten zeigten vor der Stimulation eine signifikant erhöhte H2/H1-Ratio als neurophysiologisches Korrelat ihrer erhöhten spinalen Exzitabilität während der symptomatischen Phase am Abend im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Die anodale tsDCS führte bei den RLS-Patienten bei Interstimulusintervallen von 0,2 und 0,3s zu einer reduzierten H2/H1-Ratio, was mit einer signifikanten Symptomlinderung auf der VAS-Skala assoziiert war (Abb. 1 und 2). Die Anwendung kathodaler tsDCS führte klinisch ebenfalls zu einer signifikanten, jedoch weniger effektiven Verminderung der RLS-Symptome auf der VAS, während die H2/H1-Ratio durch kathodale tsDCS nicht signifikant verändert war. Die Scheinstimulation hatte keine signifikanten Effekte. Insgesamt weisen diese Studienergebnisse darauf hin, dass tsDCS eine neue, effiziente und nichtpharmakologische Methode zur Behandlung von primären RLS-Patienten werden könnte.

Körperliche Aktivität und Training bei RLS

Körperliche Aktivität und Training waren über lange Zeit die

einzigsten Behandlungsmöglichkeiten für RLS-Patienten. Ein 6-monatiges Trainingsprogramm führte in einer randomisierten, partiell doppelverblindeten, placebokontrollierten Studie bei urämischem RLS zu einer signifikanten RLS-Schweregradreduktion ebenso wie eine niedrig dosierte Dopaminagonistenbehandlung. Allerdings verbesserte das Trainingsprogramm im Vergleich zu Placebo die Schlafqualität nicht [2].

Komplementäre und alternative Methoden bei RLS

Sowohl zur Behandlung mit Akupunktur wie auch mit traditioneller chinesischer Pflanzenmedizin wurden bisher keine placebokontrollierten, doppelverblindeten Studien mit den validierten Diagnosekriterien der International Restless Legs Study Group durchgeführt, sodass bisher noch keine suffizienten Daten zur Effektivität dieser komplementären und alternativen Methoden bei der RLS-Behandlung vorliegen [3].

Priv.-Doz. Dr. Cornelius G. Bachmann, Neurologie und Spezielle Schmerztherapie, Paracelsus Klinik Osnabrück

Literatur

- 1 Heide AC et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. Brain Stimulation 2014, [in press]
- 2 Giannaki CD, Sakkas GK, Karatzafiri C et al. Effect of exercise training and dopamine agonists in patients with uremic restless legs syndrome: a six-month randomized, partially double-blind, placebo-controlled comparative study. BMC Nephrol 2013; 14: 194
- 3 Yan X, Wang WD, Walters AS et al. Traditional Chinese medicine herbal preparations in restless legs syndrome (RLS) treatment: a review and probable first description of RLS in 1529. Sleep Med Rev 2012; 16: 509–518

Donnerstag, 18. September 2014

Restless-Legs-Syndrom: therapie-relevante neue Pathophysiologie 15:30–18:30 Uhr, Saal 02 (16:50–17:10 Uhr: Alternative Methoden: Bewegungstraining, Stromstimulation, „herbal medicine“, neue Daten)

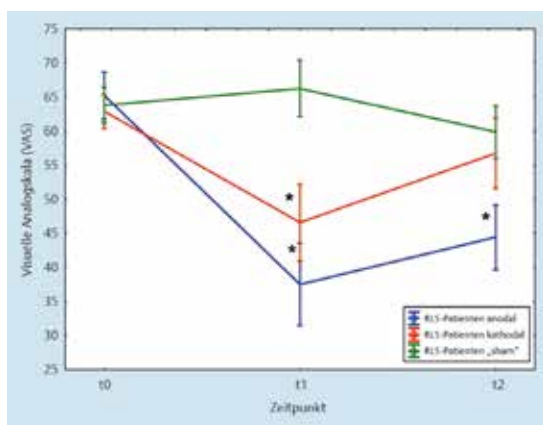
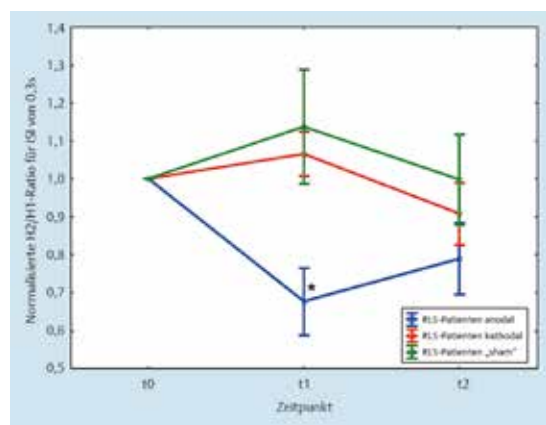


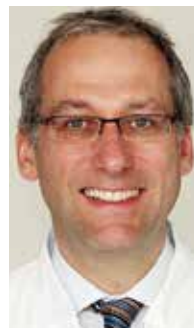
Abb. 1 und 2 Anodale tsDCS führte bei RLS-Patienten bei Interstimulusintervallen von 0,3s zu einer reduzierten H2/H1-Ratio. Dies war mit einer signifikanten Symptomlinderung auf der VAS-Skala assoziiert.

(ISI = Interstimulusintervalle)

Quelle: [1]

Chronische Entzündungen und Epilepsie

Nur die Spitze eines Eisbergs?



C. G. Bien

Die antineuralen Antikörper wurden bei Patienten mit komplexen Krankheitsbildern entdeckt. Typisch sind Syndrome aus Anfällen mit Neuge-dächtnisdefiziten und Affektstörungen (limbische Enzephalitis) oder aus psychiatrischen Symptomen mit Anfällen und Bewegungsstörungen (Enzephalopathie). Könnte es sein, dass viele andere, ätiologisch bisher unverstandene Patienten mit weniger komplexen Anfallsleiden ebenfalls an (mono- oder oligosymptomatischen) Autoimmunenzephalitiden leiden? Dieser Frage geht Prof. Christian G. Bien, Bielefeld, unter anderem hier nach.

Als Theodore Rasmussen in den 1950er Jahren die später nach ihm benannte chronische Enzephalitis mit Epilepsie beschrieb, waren erst wenige Epilepsieursachen verlässlich identifiziert worden. So entwickelte Rasmussen die Idee, dass die seltenen Fälle „seiner“ Enzephalitis nur „the tip of the iceberg“ seien. „Vielleicht“, so schrieb er 1989, „ist eine weniger ausgedehnte und weniger prolongierte Gehirninvansion durch das Agens oder durch die Agenzien, die dieses Syndrom verursachen, verantwortlich für die gliotischen oder atrophischen Hirnareale, die wir im Lauf der Jahre bei Operationen wegen fokaler Epilepsien gefunden haben, ohne dass wir eindeutige Ursache hätten erkennen können.“

Erklären Autoantikörper bislang unverstandene Epilepsien?

Mehr als ein halbes Jahrhundert nach Erstbeschreibung der Erkrankung kennt man das verursachende Agens der Rasmussen-Enzephalitis noch immer nicht. Dafür sind in den letzten Jahren pathogene „Agenzien“ gefunden worden: die antineuralen Antikörper. Diese Syndrome gehen meist mit rezidivierenden epileptischen Anfällen einher. Eine länger werdende Reihe von Antikörpern gegen Oberflächenantigene wurde mittlerweile beschrieben. Dies nährte erneut die Hoffnung, man habe es hier vielleicht mit einem in seiner vollen Größe noch unerkannten „Eisberg“ zu tun. Möglicherweise, so wurde spekuliert, erklären Autoantikörper einen großen Teil bislang ätiologisch unverstandener („kryptogener“) Epilepsien?

Jeder sechste bis neunte Patient ist autoantikörperpositiv?

Die ersten publizierten Serien neu entdeckter Antikörper umfassten Patienten mit sehr auffälligen, komplexen Syndromen. Man fragt nun: Wie viele unselektierte Epilepsiepatienten mögen auch solche Autoantikörper aufweisen? Inzwischen liegen die ersten Serien dieser Art vor. Überraschenderweise ist hier jeder sechste bis neunte Epilepsiepatient autoantikörperpositiv! Trifft es also zu,

dass jenseits der komplexen und typischen immunologischen Epilepsiesyndrome auch zahlreiche eher unspektakuläre Anfallsleiden eine autoimmune Ursache haben?

Relevante Antikörper bei nicht mehr als 5% unselektierter Patienten

Bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil der antikörperpositiven Fälle in den unselektierten Epilepsieserien vermutlich irrelevante Antikörper aufweist. Dies gilt zum Beispiel für niedrigtitrige Antikörper gegen Contactin assoziiertes Protein 2 (CASPR-2) oder den Glycerinrezeptor. Man wird annehmen dürfen, dass letztlich nicht mehr als 5% unselektierter Epilepsiepatienten tatsächlich relevante Antikörper aufweisen, die die Epilepsien pathogenetisch bedingen.

Größe des „Eisbergs Autoimmunepilepsie“ noch nicht ganz klar

Dennoch bleibt die Idee von einer noch nicht vollständig erfassten Größe des „Eisbergs Autoimmunepilepsie“ attraktiv. Eine englische Arbeitsgruppe aus Neuroimmunologen und Epileptologen entdeckte eine bisher unbeachtete Anfallsform, die mit Kaliumkanalkomplex-Antikörpern einhergeht: die faziobranchialen dystonen Anfälle. Inzwischen diagnostizieren Epileptologen überall auf der Welt Patienten mit diesem früher unbeachteten und unbekanntem Anfallstyp. Ebenso irritierend wie erfreulich ist es, dass die faziobranchialen dystonen Anfälle zwar resistent gegen herkömmliche Antikonvulsiva sind, aber hervorragend auf Steroide respondieren.

Noch sind wahrscheinlich nicht alle klinischen Bilder bekannt

Die Autoantikörper sind daher keine Erklärung für eine große Zahl wenig charakteristischer „kryptogener“ Epilepsien. Vielmehr scheinen sie – insbesondere wenn ihr Titer ausreichend hoch ist – mit spezifischen klinischen Konstellationen einherzugehen. Aber noch sind wahrscheinlich nicht alle diese klinischen Bilder aufgefallen. Man darf gespannt sein, welche bisher noch unbe-

Demenzen im jüngeren Lebensalter

Kognitive Defizite bei jungen Patienten häufig schwer diagnostizierbar



J. Diehl-Schmid

Die präsenilen Demenzen, die „young onset dementias“, bei denen die ersten Symptome definitionsgemäß vor dem 65. Lebensjahr beginnen, sind für die Diagnostik und die Therapie eine große Herausforderung. Die Prävalenz der präsenilen Demenzen in der Altersgruppe zwischen 45 und 64 Jahren beträgt etwa 80–100 von 100 000, dies entspricht etwa 0,1 % der 45- bis 64-jährigen Bevölkerung [1]. Demenzerkrankungen sind somit bei jüngeren Patienten, insbesondere vor dem 60. Lebensjahr, sehr selten, berichtet Prof. Janine Diehl-Schmid, München.

Klagen jüngere Patienten über kognitive Beschwerden, wird daher zunächst oft nicht das mögliche Vorliegen einer Demenzerkrankung in Betracht gezogen. Vielmehr werden psychische Erkrankungen wie Depressionen, Anpassungsstörungen oder – in den letzten Jahren vermehrt – „burnout“ für die Beschwerden verantwortlich gemacht.

Ursachen für Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung

Die Ursachen für die Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung sind vielfältig: Beispielsweise können gerade junge Patienten trotz des Vorliegens von kognitiven Defiziten, die die Patienten möglicherweise sogar in ihrem (anspruchsvollen) Berufsleben einschränken, in den Demenz-Screening-Tests, aber auch in ausführlicheren neuropsychologischen Testbatterien durchschnittlich abschneiden. Damit können die beschriebenen Symptome eventuell nicht objektiviert werden. Weitere technische Diagnostik wird daher nicht eingeleitet.

Durchschnittswerte gesunder Kontrollpersonen < 60 Jahre fehlen oft

Erschwert wird die Objektivierung subtiler kognitiver Defizite dadurch, dass für viele der in der Demenzdiagnostik gebräuchlichen, neuropsychologischen Testverfahren Durchschnittswerte von gesunden Kontrollpersonen < 60 Jahre fehlen. Insbesondere die Alzheimer-Krankheit, die bei den präsenilen Demenzen zu den häufigsten Ursachen zählt, scheint sich im jüngeren Lebensalter klinisch häufig anders zu präsentieren als bei Patienten, die erst im fortgeschrittenen Alter an einer Alzheimer-Demenz erkranken.

Welche Symptome stehen bei jüngeren Patienten im Vordergrund?

Studien zeigten, dass bei jüngeren Patienten Beeinträchtigungen von Sprache, Visuokonstruktion oder Exekutivfunktionen im Vordergrund stehen können. Die frontotemporalen Lobärdegenerationen, die zweithäufigste Ursache für präsenile Demenzen,

sind vor allem dann, wenn Verhaltensauffälligkeiten im Vordergrund stehen, ohnehin eine diagnostische Herausforderung. Zudem sind die nicht neurodegenerativen Ursachen einer Demenz, die im 5. oder 6. Lebensjahrzehnt auftreten, wie zum Beispiel metabolische oder limbische Enzephalopathien, lysosomale Speicherkrankheiten und Leukodystrophien, deutlich häufiger als im fortgeschrittenen Lebensalter. Allerdings sind diese gleichzeitig teilweise ausgesprochen schwer zu identifizieren.

Diagnose wird in erster Linie durch bildgebende Verfahren gestützt

Die Diagnose der neurodegenerativen und vaskulären Demenzen wird – wie auch bei älteren Patienten – bei entsprechender klinischer Symptomatik in erster Linie durch bildgebende Verfahren gestützt, die gegebenenfalls die zerebrale Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET) oder auch die Amyloid-Bildgebung einschließen sollten. Zudem ist die Bestimmung der Neurodegenerationsmarker Tau und Beta-Amyloid im Liquor hilfreich. Die Detektion nicht neurodegenerativer Demenzen erfordert neben der strukturellen Bildgebung teilweise spezifische Labortests oder Gewebebiopsien. Da erbliche Demenzen im jüngeren Lebensalter viel häufiger sind, spielt gerade bei den präsenilen Demenzen die genetische Diagnostik eine wichtige Rolle.

Ursachen der präsenilen Demenzen sind häufiger behandelbar

Zwar gibt es unter den präsenilen Demenzen häufiger behandelbare Ursachen, die medikamentösen therapeutischen Optionen unterscheiden sich insgesamt aber nicht zwischen präsenilen und senilen Demenzen. Dagegen sind bei der psychosozialen Beratung jüngerer Patienten und deren Familien Besonderheiten zu berücksichtigen. Diese betreffen insbesondere die Themenbereiche Arbeit/Beruf, finanzielle Angelegenheiten, gegebenenfalls die Versorgung minderjähriger Kinder, eine geeignete, dem jüngeren Alter angepasste Tagesstrukturierung und eventuell die Detektion von Tagespflege- und Heimplätzen, die auf jüngere Patienten eingestellt sind. Einen besonderen Stellenwert hat die Beratung und die Betreuung der Angehörigen.

Prof. Dr. Janine Diehl-Schmid, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München

Literatur

- 1 Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1206–1209

Montag, 15. September 2014

Cluster of Systems Neurology (SyNergy): Themenblock Neurodegeneration 12:00–13:30 Uhr, Saal 13b (13:12–13:30 Uhr: Demenzen im jüngeren Lebensalter)

merkten, jedoch umschriebenen und charakteristischen Syndrome in der Zukunft in Verbindung mit Autoantikörpern identifiziert werden.

Quelle: Fotolia, Tobiländer
Prof. Dr. Christian G. Bien, Epilepsie-Zentrum Bethel, Bielefeld

Autorenerklärung:

Der Autor gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Advisory Boards von Eisai und UCB; Reiseunterstützung von Eisai, UCB, Desitin und Grifols; Honorare für Fortbildungsvorträge von Eisai, UCB, Desitin, Diamed und Fresenius Medical Care; Forschungsunterstützung von Astellas Pharma, Octapharma, Diamed und Fresenius Medical Care; der Arbeitgeber des Autors (Krankenhaus Mara, Bielefeld) betreibt ein Labor für den Nachweis von Autoantikörpern einschließlich der in diesem Artikel beschriebenen Antikörper.

Donnerstag, 18. September 2014

„Hot topics“ in der Epileptologie 11:30–13:00 Uhr, Saal 01 (12:06–12:18 Uhr: Chronische Entzündungen und Epilepsie: Nur die Spitze eines Eisbergs?)

Forum der Industrie

Fingolimod adressiert wirksam die 4 Schlüsselparameter der MS

Patienten mit Multipler Sklerose (MS) begleitet ihre Therapie in der Regel ihr ganzes Leben lang. Deshalb ist es wichtig, dass Ärzte und Betroffene ein Behandlungskonzept finden, das den Krankheitsverlauf dauerhaft positiv beeinflusst. Dies ist insbesondere für diejenigen Patienten entscheidend, die trotz Basistherapie Schübe oder initial eine hohe Krankheitsaktivität haben. Sie brauchen eine MS-Therapie, die langfristig die 4 wichtigsten Schlüsselparameter für Krankheitsaktivität, nämlich Schubrate, Behinderungsprogression, MRT-Aktivität und Hirnatrophierate, reduziert [1–3]. Fingolimod (Gilenya®) ist das einzige MS-Medikament, das diese 4 Schlüsselparameter wirksam kontrollieren kann (Abb. 1). Die Substanz reduziert nicht nur die Schubrate bei hochaktiven Patienten im Vergleich zu Interferon-beta-1a i. m. innerhalb eines Jahres um 61% [4]* (p<0,001). Aktuelle Daten zeigen auch, dass Fingolimod die nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 45%

(p=0,016) und die Bildung neuer T2-Läsionen um 69% (p<0,001) verringerte [1]. Zudem reduzierte Fingolimod die Hirnatrophierate signifikant um 46% (p<0,001) [1].

Dass diese günstigen Effekte dauerhaft erhalten bleiben, belegen Daten aus einer Phase-II-Extensionsstudie über einen Zeitraum von mehr als 7 Jahren [3].

Bis Juli 2014 wurden weltweit mehr als 100 000 Patienten mit Fingolimod behandelt. Dies entspricht einer Erfahrung von über 147 000 Patientenjahren [5].

Literatur

- 1 Bergvall N, Sfikas N, Chin P et al. Efficacy of fingolimod in pre-treated patients with disease activity: pooled analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. Poster presented at AAN 2014, Philadelphia, Pennsylvania. Poster P03.174
- 2 De Stefano N, Tomic D, Häring DA et al. Proportion of patients with BVL comparable to healthy adults in fingolimod phase 3 MS studies. Abstract presented at AAN 2014; Philadelphia, Pennsylvania. Oral session S13:006
- 3 Antel J, Montalban X, O'Connor P et al. Long-term (7-year) data from a phase 2 extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. Poster presented at AAN 2012; New Orleans, LA. Poster P01.129
- 4 Havrdová E, Kappos L, Cohen JA et al. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase III studies. Poster presented at ECTRIMS 2011, Amsterdam, the Netherlands. Poster P473
- 5 Novartis [data on file]

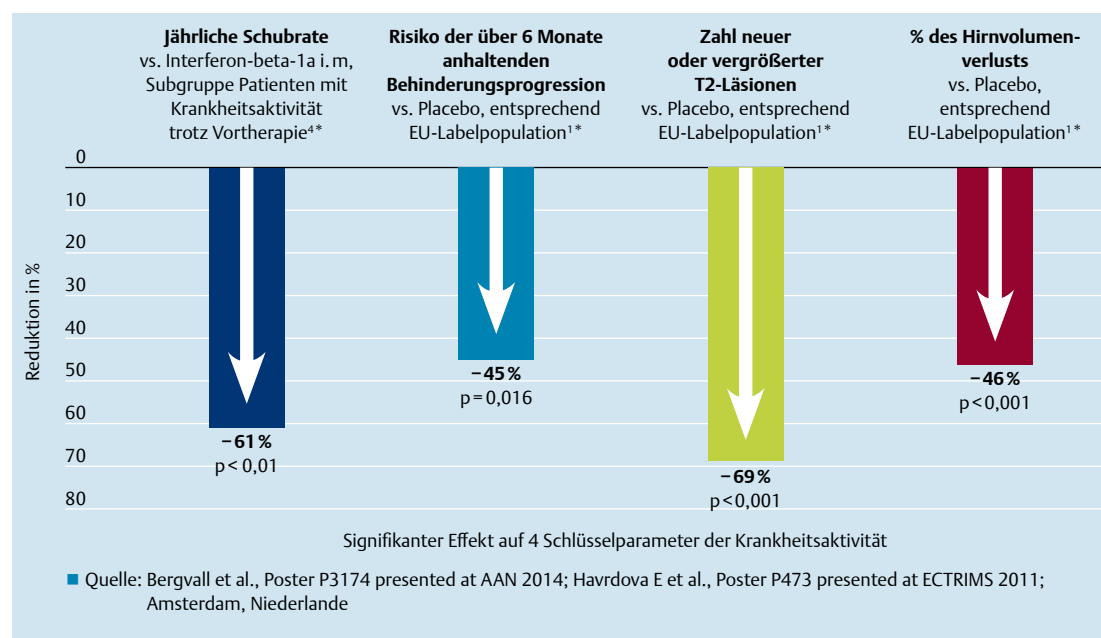


Abb. 1 Wirkspektrum von Fingolimod: Signifikante Wirkung auf die 4 wichtigsten Schlüsselparameter der MS.

*Die Daten stammen aus Post-hoc- oder Subgruppen-Analysen und haben deshalb nur eingeschränkte Aussagekraft.

Quelle: [1, 4]

Quelle: nach Informationen der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Der Neurologe in der Notaufnahme

„Nice to have“ oder unabdingbar?

(z. B. Sturzprävention, Vorbeugung gegen Bewegungsarmut, Fehl- und Mangelernährung). Schlussendlich liegt eine große Chance der wissenschaftsorientierten Neurogeriatrie in der Erforschung von (Vermeidung von) Entstehung und Fortschreiten von Funktionseinschränkungen im Verlauf des Lebens mittels Longitudinalstudien.

Prof. Dr. Walter Maetzler, Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration, Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Tübingen

Literatur

- 1 Morley JE, Vellas B, van Kan GA et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 392–397
- 2 Zhang G, Li J, Purkayastha S et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and G α RH. *Nature* 2013; 497: 211–216
- 3 Sousa-Victor P, Gutarra S, García-Prat L et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature* 2014; 506: 316–321
- 4 Maetzler W, Synofzik M. Neurogeriatrie: eine zukunftsreiche Disziplin zwischen Neurologie und Geriatrie. *neuro aktuell* 2014; 3: 20–24

Mittwoch, 17. September 2014

Geriatric
08:30–10:30 Uhr, Saal 01
(09:45–10:10 Uhr: Wissenschaftliche Aufgaben der Neurogeriatrie)

Prof. Dr. Christine von Arnim, Neurologische Universitätsklinik, RKKU, Universitätsklinikum Ulm;
Univ.-Prof. Dr. Alexander Drzezga, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Köln

Autorenerklärung:

Die Autoren geben Verbindungen während der letzten 3 Jahre an:
C. von Arnim: Honorare für Advisory Board Nutricia GmbH; Finanzierung der Reisekosten und Vortragshonorare von Nutricia GmbH, Novartis Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH und Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG; Forschungsunterstützung von Roche Diagnostics GmbH, Biologische Heilmittel Heel GmbH und ViaMed GmbH.
A. Drzezga: Beratungs-/Vortragshonorare von Piramal, GE Healthcare, AVID/Lilly und Siemens Healthcare.

Montag, 15. September 2014

Demenz
16:00–20:00 Uhr, Saal 05
(16:25–16:50 Uhr: [Früh-]Diagnose demenzieller Erkrankungen)

Dienstag, 16. September 2014

Klinische und neuropathologische Aspekte von Demenzerkrankungen: Wertigkeit von Biomarkern bei der Alzheimer-Krankheit und der frontotemporalen Lobärdegeneration
09:00–10:30 Uhr, Saal 02
(09:15–09:30 Uhr: Liquor und Blut-Biomarker bei der Alzheimer-Krankheit: Was ist in der klinischen Routine angekommen?)



T. Pfefferkorn

Die Neurologie boomt, unter anderem deshalb, weil sie sich zu einem Notfallfach gewandelt hat. Inzwischen ist es die Regel, dass bei in der Akutversorgung tätigen Kliniken mit neurologischer Hauptabteilung mehr als die Hälfte aller stationären Patienten als Notfälle aufgenommen werden. In einigen Häusern liegt dieser Anteil sogar bei über 80%. Darüber hinaus werden in den meist interdisziplinär organisierten Notaufnahmen großer Kliniken mehrere tausend neurologische Notfallpatienten pro Klinik und Jahr ambulant betreut, konstatiert Prof. Thomas Pfefferkorn, Ingolstadt.

Die Definition des Notfalls obliegt zunächst der Selbsteinschätzung des Patienten. Er erwartet rasche und kompetente Hilfe. Bei den besonders zeitkritischen neurovasculären Akuterkrankungen beeinflusst die Güte der Initialbehandlung nachweislich die Erholungswahrscheinlichkeit und damit die lebenslange Lebensqualität. Dies ist nur durch Vorhalten des spezifischen Facharztstandards zu gewährleisten und gilt im Übrigen auch für alle anderen neurologischen Notfallkrankungen wie bakterielle Meningitis oder Status epilepticus.

Patienten erwarten rasche Klärung

Aber auch bei weniger dramatischen Symptomen erwartet der Patient die rasche Klärung, ob eine ernsthafte Erkrankung vorliegt. Auch hier profitiert der Patient von einer über die Allgemeinversorgung von Notfallpatienten hinausgehende Expertise. Ein Beispiel ist das in der Notaufnahme häufige Leitsymptom Schwindel. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine eher harmlose Diagnose vor, die sich bei entsprechender Fachkenntnis und Erfahrung häufig durch eine

gezielte neurologische Anamnese und einfache klinische Tests stellen lässt. Dies ermöglicht die sofortige Einleitung gezielter therapeutischer Maßnahmen und spart Ressourcen durch die Vermeidung unnötiger technischer Untersuchungen.

Die Perspektive der Assistenzärzte

Die kompetente Behandlung neurologischer Notfallpatienten ist ein zentrales Lernziel in der Facharztweiterbildung. Gelegentlich wird die Rotation in die Notaufnahme von den Weiterbildungsassistenten als besonders unangenehm wahrgenommen. Hauptgrund ist das Gefühl der Überforderung durch hohe Patientenzahlen und/oder mangelnde fachliche Erfahrung. Die neurologische Besetzung muss also quantitativ ausreichen, um auch hohe Patientenaufkommen in kurzer Zeit versorgen zu können. Zudem muss die gleichzeitige Zuständigkeit für andere Bereiche vermieden werden. Für den einzelnen Assistenten gelten Mindestvoraussetzungen: Kenntnisse der hausinternen Abläufe und eine gewisse Erfahrung in der Notfallversorgung neurologischer Patienten. Praktisch be-



Quelle: Thieme Verlagsgesellschaft, T. Möller

deutet dies die vorgeschaltete Rotation auf Normalstation und Stroke Unit beziehungsweise Intensivstation. Auch dann ist der Facharztstandard in der Regel noch nicht gewährleistet. Daher bedarf es grundsätzlich einer klar geregelten ober- beziehungsweise fachärztlichen Supervision rund um die Uhr.

lanzpauschale. Nur durch eine qualifizierte neurologische Dauerpräsenz wird es möglich sein, eine frühe und sinnvolle Triagierung nach Ressourcenbedarf durchzuführen und den weiteren Behandlungspfad (ambulant – teilstationär – vollstationär) festzulegen.

Neben fachlicher auch strukturelle Verantwortung übernehmen

Für größere Kliniken mit neurologischer Hauptabteilung und relevantem Anteil neurologischer Notfallpatienten ist der Neurologe in der Notaufnahme tatsächlich unabdingbar. Allerdings ist die neurologische Präsenz in der interdisziplinären Notaufnahme nur eine Säule der fachgerechten Notfallbehandlung. Für eine effektive interdisziplinäre Zusammenarbeit bedarf es ebenfalls einer klaren strukturellen Führung. Denkbare Modelle sind eigenständige chefarztgeführte Notfallkliniken oder direkt dem Vorstand unterstellte Einheiten mit oberärztlicher Leitung. Meist haben hier Anästhesisten, Internisten oder Chirurgen das Sagen, in Einzelfällen konnten aber auch Neurologen diese Führungsfunktionen schon besetzen. Und diesen Anspruch sollten Neurologen für die Zukunft verstärkt haben: neben der fachlichen auch strukturelle Verantwortung zu übernehmen.

Prof. Dr. Thomas Pfefferkorn, Neurologische Klinik, Klinikum Ingolstadt

Dienstag, 16. September 2014

Präsidentensymposium
15:30–18:30 Uhr, Saal 01
(16:25–16:50 Uhr: Der Neurologe in der Notaufnahme: „Nice to have“ oder unabdingbar?)

Forum der Industrie

Multiple Sklerose: neue Daten bestätigen gute Wirksamkeit und günstiges Sicherheitsprofil für Dimethylfumarat

Bei der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (MS) bei Erwachsenen hat der frühzeitige Einsatz einer möglichst wirksamen Therapie entscheidenden Einfluss auf den Erkrankungsverlauf. Mit Zulassung von Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®) im Februar 2014 steht ein orales Basistherapeutikum zur Verfügung, dessen Zulassungsstudien eine gute Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil belegen. Aktuelle Studiendaten bestätigen diese Ergebnisse und zeigen auch bei längerfristiger An-

wendung über 4 Jahre nachhaltige Effektivität.

4-Jahres-Daten zeigen anhaltend gute Wirksamkeit

Die auf dem Kongress der American Academy of Neurology (AAN) 2014 vorgestellte Interimsanalyse der DMF-Langzeitstudie ENDORSE¹ mit Patienten, die für insgesamt 4 Jahre (2 Jahre DEFINE² oder CONFIRM³ und 2 Jahre ENDORSE) DMF (240 mg, 2×/Tag) eingenommen haben, bestätigt die guten Wirksamkeitsdaten der Zulassungsstudien DEFINE und CONFIRM für die Langzeittherapie [1]. Der Anteil der Patienten ohne Schub lag bei 64% und die durchschnittliche jährliche Schubrate betrug im vierten Jahr der Behandlung nur 0,14 Schübe/Jahr. Das relative Risiko eines Schubes in 4 Jahren war bei Patienten, die bereits in den Zulassungsstudien DEFINE oder CONFIRM mit DMF

behandelt wurden, um 26% geringer als bei Patienten, die nach 2 Jahren von Placebo auf DMF wechselten. Der Behinderungsgrad blieb bei den meisten durchgehend mit DMF behandelten Patienten langfristig stabil: Nach 4 Jahren war bei 85% der Patienten keine bestätigte Zunahme des Wertes auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) gegenüber dem Ausgangswert bei Eintritt in DEFINE/CONFIRM zu verzeichnen.

Günstiges Sicherheitsprofil bestätigt

Auch das günstige Sicherheitsprofil von DMF wurde bestätigt [2]. Die Untersuchungen ergaben auch für längere Therapiezeiträume keine neuen Sicherheitssignale: Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter DMF waren eine Flushsymptomatik und gastrointestinale Ereignisse. Diese traten vor allem im ersten Monat

nach Therapiebeginn auf, ließen jedoch im weiteren Behandlungsverlauf wieder nach. Das Infektionsrisiko war nach wie vor niedrig, es traten keine bestätigten opportunistischen Infektionen auf und das Risiko für Malignome war nicht erhöht. Die durchschnittlichen Lymphozytenzahlen blieben auch bei langfristiger Behandlung mit DMF stabil im Normalbereich.

Literatur

- 1 Gold R, Phillips JT, Bar-Or A et al. Four-Year Follow-up of Delayed-Release Dimethyl Fumarate Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Integrated Clinical Efficacy Data from DEFINE, CONFIRM, and the ENDORSE Extension Study. *AAN* 2014; P3.173
- 2 Phillips JT, Fox RJ, Selmaj K et al. Safety Profile of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Long-term Interim Results from the ENDORSE Extension Study. *AAN* 2014; P2.200

Quelle: nach Informationen der Biogen Idec GmbH, Ismaning

¹ ENDORSE = Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting

² DEFINE = Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN relapsing-remitting MS

³ CONFIRM = Comparator and an Oral Fumarate in RRMS

Molekulare Marker in Hirntumoren

Ist das schon personalisierte Medizin?



M. J. Riemenschneider

Wie in nur wenigen anderen Bereichen der Onkologie sind in der Neuroonkologie molekulare Marker mittlerweile zu einem wesentlichen Bestandteil von Therapieentscheidungen geworden. Diese Entwicklung wird durch eine rege wissenschaftliche Aktivität zur Erforschung der molekularen Grundlagen von Hirntumoren sowie durch einen hohen prozentualen Einschluss von Hirntumorpatienten in Studien ermöglicht, in denen molekulare Parameter bestimmt und mit klinischer Aussagekraft verknüpft werden. Erste Schritte auf dem Weg zu differenzierten Therapiestrategien sind also beschränkt, ihre Umsetzung erfordert Detailkenntnisse und eine intensive Vernetzung zwischen allen an der Behandlung beteiligten Fachdisziplinen, konstatiert

Prof. Markus J. Riemenschneider, Regensburg.

Aufgrund aktueller und rasanter Entwicklungen auf dem Gebiet der molekularen Neuroonkologie ist die neuropathologische Untersuchung von Hirntumoren nicht länger allein darauf beschränkt, die Entität und den Malignitätsgrad eines Hirntumors zu bestimmen, sondern wird durch eine wachsende Zahl von molekularen Tests für klinisch relevante Biomarker ergänzt, die zum Beispiel Aufschluss über die Prognose oder das Therapieansprechen (sog. prädiktive Marker) geben.

Neuropathologische Diagnose: zunehmend molekular

Der modernen Neuropathologie kommt somit eine zentrale Dienstleistungsfunktion in der multidisziplinären Hirntumorbehandlung zu, die weit über die bloße Histologie hinausgeht [1]. Diese Entwicklung begründet gleichzeitig die dringende Notwendigkeit, höchstmögliche diagnostische Standards für die molekularpathologische Testung zu etablieren und die Vergleichbarkeit der verwendeten Testverfahren zwischen den Laboren zu überprüfen und gegebenenfalls zu verbessern.

Einige wenige Biomarker ermöglichen stratifizierte Therapieansätze

Die gegenwärtig in der Neuroonkologie am häufigsten verwen-

deten und bestcharakterisierten molekularen Marker beschränken sich auf eine überschaubare Anzahl von genetischen und epigenetischen Veränderungen [1]: Es zählen hierzu vor allem die Promotermethylierung des MGMT-Gens (MGMT: O6-Methylguanin-DNA Methyltransferase), Deletionen der Chromosomenarme 1p/19q in oligodendroglialen Tumoren und Mutationen der Isozitratdehydrogenase-Gene IDH1 und IDH2. Da die Bestimmung dieser Biomarker sehr häufig in klinische Studien integriert ist, konnten die Aussageebenen dieser Marker kontinuierlich erweitert werden. So wurden 1p/19q-Deletionen erst kürzlich mit einem prädiktiven Wert in anaplastischen oligodendroglialen Tumoren belegt [2, 3]. Einige Biomarker erscheinen mittlerweile sogar aussagekräftig genug, um die bislang rein histologisch geprägte Gliomklassifikation zu beeinflussen.

Große Erkenntniszuwächse bei pädiatrischen Hirntumoren

Wesentliche Fortschritte wurden auch im Verständnis der molekularen Grundlagen von pädiatrischen Hirntumoren erzielt. Insbesondere bei den Medulloblastomen zeichnen sich erste Schritte in Richtung einer differenzierteren klinisch und therapeutisch rele-

vanten molekularen Subklassifikation ab [4]. Bei den pilozytischen Astrozytomen dienen onkogene BRAF-Aberrationen als neuartige differenzialdiagnostische Marker und mögliche therapeutische Zielstrukturen.

„Personalisierte Hirntumortherapie“: keine bloße Zukunftsvision

Um der Vision einer personalisierten Hirntumortherapie näherzukommen, bedarf es in erster Linie einer Ausweitung des Spektrums effektiver molekularbasierter Therapien und klinisch gut charakterisierter Biomarker. Vielversprechende neue Ansätze zielen zum Beispiel auf immunologische Targets oder definierte tumorspezifische Alterationen (EGFRvIII-Vakzinierung). Erkenntnisse aus Untersuchungen zu den interindividuell durchaus unterschiedlichen molekularen Ursachen einer unter Therapie erworbenen Resistenz können die Behandlungsstrategien weiter diversifizieren. Nicht zuletzt die Ableitung komplexerer, klinisch relevanter molekularer Signaturen aus genomweiten Analyseansätzen [5] wird aufgrund der stetig sinkenden Kosten von „Next-generation-sequencing“-Anwendungen in naher Zukunft die Einzelbestimmung von molekularen Parametern mehr und mehr ergänzen und personalisierte Therapieansätze in greifbare Nähe rücken lassen.

Prof. Dr. Markus J. Riemenschneider, Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum Regensburg

Autorenerklärung:

Der Autor gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit, Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen (Isarna Therapeutics GmbH, München).

Literatur

- Riemenschneider MJ, Louis DN, Weller M et al. Refined brain tumor diagnostics and stratified therapies: the requirement for a multidisciplinary approach. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 21–37
- Cairncross G, Wang M, Shaw E et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *JCO* 2013; 31: 337–343
- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *JCO* 2013; 31: 344–350
- Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 465–472
- Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 2013; 155: 462–477

Mittwoch, 17. September 2014

Tumor/Onkologie
11:00–12:30 Uhr, Saal 13a
(11:00–11:25 Uhr: Molekulare Marker in Hirntumoren: Ist das schon personalisierte Medizin?)

Neurodegenerative Krankheiten

Neue Ansätze aus Hochdurchsatz-Screenings



M. Höllerhage



G. Höglinger

Für neurodegenerative Erkrankungen gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine kausalen oder krankheitsmodifizierenden Therapien. Sämtliche für neurodegenerative Erkrankungen zugelassenen Pharmaka zielen primär auf symptomatische Effekte ab. Eine Verlangsamung des Fortschreitens oder gar eine Heilung erreichen die

aktuell verfügbaren Therapien nicht. Die Entwicklung neuroprotektiver Therapiestrategien ist daher dringend erforderlich, und die Identifikation neuer molekularer Zielstrukturen für solche Interventionen ist nach wie vor eine vordringliche wissenschaftliche Aufgabe, berichten Dr. Matthias Höllerhage und Prof. Günter Höglinger, München.

Eine moderne Strategie hierzu ist die Durchführung von Hochdurchsatz-Screening-Verfahren, die weitgehend ohne Einschränkung durch A-priori-Hypothesen Hinweise auf neue Ansätze liefern können. Hochdurchsatz-Screenings sind eine Möglichkeit, vollautomatisiert eine deutlich größere Zahl von Untersuchungen durchzuführen als es mit herkömmlichen manuellen Untersuchungen möglich wäre. Ziel dabei ist die Identifikation neuer zellulärer Zielstrukturen (Targets) oder molekularer Leitstrukturen (Pharmakophore), die neue Ansätze für die Entwicklung neuroprotektiver Therapien sind.

Die Qualität des Assays entscheidet

Bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt die pathologische Aggregation bestimmter Proteine eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie (z.B. Amyloid-beta in Amyloid-Plaques bei der Alzheimer-Krankheit, Tau-Protein in neurofibrillären Tangles bei der progressiven supranukleären Parese oder Alpha-Synuklein in Lewy-Körperchen bei der Parkinsonkrankheit). In einem zellfreien Protein-Aggregations-Assay konnten durch Anwendung einer Substanzbibliothek neue Leitstrukturen identifiziert werden, die ein breites Spektrum pathologischer Proteinaggregate beeinflussen [1].

Zellautonome Mechanismen sind nicht zu vernachlässigen

Neben den pathogenen Proteinen spielen zellautonome Mechanismen bei der Pathogenese neurodegenerativer Krankheiten eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Insbesondere weisen für jede dieser Erkrankungen bestimmte Zelltypen eine besondere Suszeptibilität auf, wie zum Beispiel die dopaminergen Mittelhirnneurone bei der Parkinsonkrankheit. Neben den oben genannten zellfreien Ansätzen dürfen daher zelluläre Systeme zur Durchführung von Hochdurchsatz-Screenings nicht vernachlässigt werden.

Welchen Vorteil haben Zellmodelle?

Der große Vorteil von Zellmodellen besteht dabei darin, dass die

auf zellulärer Ebene vorhandenen Vulnerabilitäts- und Kompensationsmechanismen Berücksichtigung finden und somit keine isolierte Betrachtung einzelner Stoffwechselwege erfolgt. Dabei ist eine möglichst große Ähnlichkeit des verwendeten Zelltyps zu den bei Patienten betroffenen Zellen ein wesentlicher Faktor für die Qualität des Modells. An der Klinik für Neurologie, Technische Universität (TU) München, und am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, München, wurde ein Zellmodell der Parkinsonkrankheit entwickelt, in dem durch Überexpression von Wildtyp-alpha-Synuklein in humanen dopaminergen, postmitotischen, neuronalen Zellen im Verlauf von 6 Tagen ein halbmaximaler Zelltod eintritt [2]. Dieses Modell wurde so optimiert, dass es für Hochdurchsatz-Screenings eingesetzt werden kann.

Verschiedene Bibliotheken – verschiedene Antworten

Abhängig von der jeweiligen Fragestellung stehen für Hochdurchsatz-Screenings verschiedene Bibliotheken zur Verfügung. siRNA-Bibliotheken sind genomweit verfügbar und ermöglichen durch das Ausschalten einzelner Gene die Identifikation funktionell relevanter Stoffwechselwege [3]. Ein nahezu genomweites siRNA-Screening mit der Untersuchung von 16000 Genen wurde erfolgreich im oben genannten Parkinson-Zellmodell abgeschlossen. Die dabei identifizierten Gene werden gegenwärtig validiert.

Eine Reihe von Substanzbibliotheken stehen zur Verfügung

Daneben steht eine Reihe von Substanzbibliotheken zur Verfügung, bei denen sich im Wesentlichen 3 Ansätze unterscheiden lassen. Es gibt Substanzbibliotheken mit mehreren 10000 Substanzen mit möglichst hoher struktureller Diversität. Diese dienen der Identifikation von molekularen Leitstrukturen (Pharmakophore), die die Basis für eine weitere Entwicklung in Richtung eines Medikamentes sein können. Dabei ist über den Wirkmechanismus der

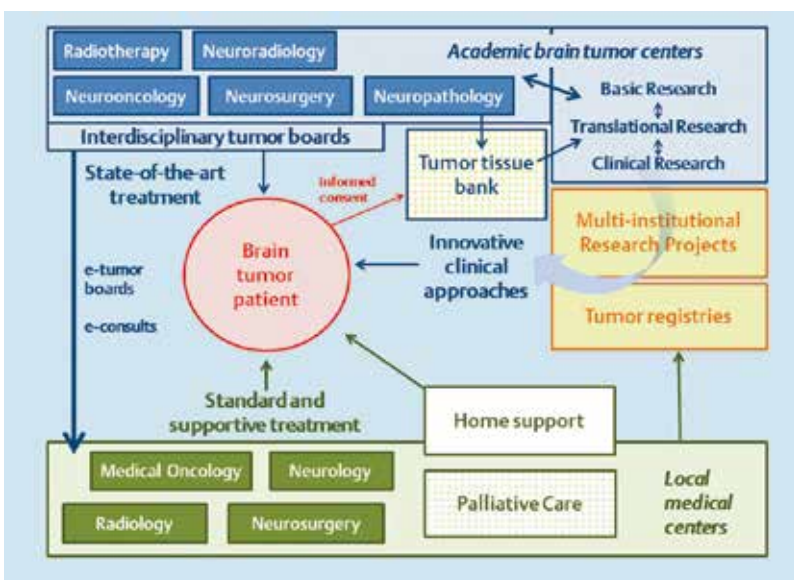


Abb. 1 Der Hirntumorpatient im Mittelpunkt. Durch die Diversifizierung der Therapiestrategien erfolgt die neuroonkologische Behandlung zunehmend integrativ und interdisziplinär unter Beteiligung verschiedenster Fachdisziplinen. Die gewebebasierte (molekulare) Diagnostik nimmt hierbei einen zentralen Stellenwert ein. Sie lenkt die unmittelbare Patientenbehandlung und trägt außerdem (mithilfe von Tumorgewebsbanken) zur Begründung innovativer Therapieansätze z. B. im Rahmen von Studien oder klinisch orientierter Grundlagenforschung bei.

Quelle: Abbildung reproduziert mit Erlaubnis von [1]

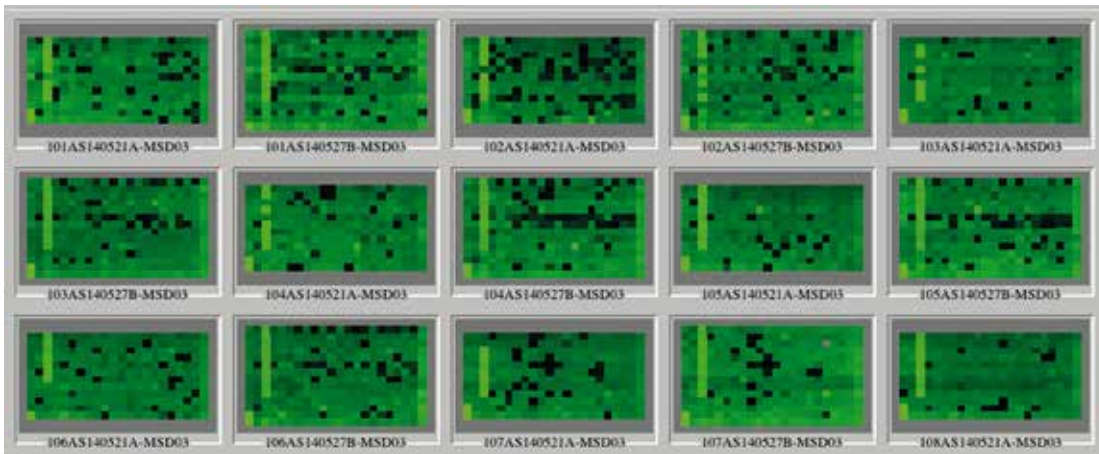


Abb. 1 Exemplarische Darstellung einer Heatmap als Ergebnis eines Hochdurchsatz-Screenings. Die Überlebensrate der kultivierten Zellen wird dabei farbkodiert abgebildet (hellgrün für optimales Überleben bis schwarz für kein Überleben).

Quelle: Dr. Matthias Höllerhage, München

Substanzen im Vorfeld meist wenig bekannt. Positive Befunde aus solchen Bibliotheken weisen daher möglicherweise die höchste Originalität auf, ziehen aber dementsprechend eine sehr große nachfolgende Entwicklungsarbeit nach sich (Wirkmechanismus, pharmakokinetische und -dynamische Optimierung, Toxikologie), bevor ein Einsatz beim Menschen erwogen werden kann. Ein Screening mit einer derartigen Bibliothek mit 50 000 Substanzen wird aktuell im Modell der TU München und des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen, München, durchgeführt.

Wie sind weitere Substanzbibliotheken zusammengesetzt?

Andere Substanzbibliotheken sind so zusammengesetzt, dass die enthaltenen Substanzen ein möglichst breites Spektrum von molekularen Wirkmechanismen abdecken, ohne dass die Substanzen notwendigerweise als Medikamente zugelassen sind (z.B. Enzymaktivatoren/-inhibitoren, Rezeptoragonisten/-antagonisten). Mithilfe dieser können komplementär zu den siRNA-Untersuchungen funktionell relevante Stoffwechselwege als mögliche Therapieziele identifiziert werden. Schließlich gibt es Bibliotheken mit Substanzen, die bereits als Medikament zugelassen sind. Diese bieten den Vorteil, dass bereits Daten zur toxikologischen Unbedenklichkeit und Pharmakokinetik verfügbar sind und daher bei positiven Befunden eine klinische Testung vergleichsweise einfach möglich ist. Im erwähnten Parkinson-Zellmodell wurde eine Bibliothek von ~1600 von der Food and Drug Administration (FDA) als Medikament zugelassenen Substanzen untersucht. Hierbei konnten einige protektive Substanzen identifiziert werden, die derzeit validiert werden.

Neue Hypothesen für neue Therapien

Hochdurchsatz-Screenings sind mittlerweile nicht mehr ausschließlich ein Privileg der Pharmaindustrie, sondern stehen auch der qualifizierten akademischen Forschung offen. Sie stellen eine Möglichkeit dar, zelluläre Mechanismen und Leitstrukturen frei von etablierten Hypothesen zu identifizieren, deren Beteiligung an der Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen bisher

nicht bekannt war. Somit ergeben sich hochinteressante neue Ansätze für die Entwicklung neuroprotektiver Therapien.

Dr. Matthias Höllerhage und Prof. Dr. Günter Höglinger, Klinik für Neurologie, Technische Universität München und Abt. f. Translationale Neurodegeneration, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, München

3 Buchholz F, Kittler R, Slabicki M et al. Enzymatically prepared RNAi libraries. *Nat Methods* 2013; 3: 696–700

xicity. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 1700–1711

Literatur

- 1 Wagner J, Ryazanov S, Leonov A et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2013; 125: 795–813
- 2 Höllerhage M, Goebel JN, de Andrade A et al. Trifluoperazine rescues human dopaminergic cells from wild-type α -synuclein-induced to-

Mittwoch, 17. September 2014

Neurodegenerative Krankheiten – Die Pipeline zur kausalen Therapie
09:00–10:30 Uhr, Saal 13b
(10:15–10:30 Uhr: Neue Ansätze aus Hochdurchsatz-Screens)

Multiple Sklerose: Auslösung und Verlauf

Welche Rolle spielt die Darmflora?



H. Wekerle



M. Kerschensteiner

Nach derzeitigem Konsens ist die Multiple Sklerose (MS) eine Autoimmunerkrankung. Fehlgeleitete Immunzellen dringen in Hirn und Rückenmark ein und treten dort in der weißen Substanz eine Entzündungsreaktion los, an deren Ende die Zerstörung von axonalen Nervenfortsätzen und der sie umhüllenden Myelinscheiden steht. Dieses Konzept stützt sich auf das histologische Bild der MS-Herde,

die Genetik, auf Veränderungen des Immunsystems sowie auf Erfolge immunmodulierender Therapien. Was aber löst die Erkrankung im Patienten aus? Wie attackieren die Immunzellen Axone und Myelin? Diesen Fragen gehen Prof. Hartmut Wekerle, Martinsried, und Prof. Martin Kerschensteiner, München, unter anderem hier nach.

Epidemiologische Beobachtungen legen nahe, dass bei der Entstehung der MS sowohl genetische wie auch Umweltfaktoren zusammenwirken. Die genetische Seite wurde durch große genomische Studien belegt, die derzeit mehr als 150 „Risikogene“ identifizierten. Weniger klar blieb dabei aber die Natur der Umweltfaktoren. Infektiöse Erreger wurden zwar verdächtig, erwie-

sen sich jedoch letztendlich stets als unbeteiligt. Nun rückt aber ein neuer, unerwarteter „Täter“ in den Vordergrund: die normale bakterielle Darmflora.

Normale bakterielle Darmflora rückt in den Vordergrund

Diese Erkenntnis stützt sich auf Beobachtungen, die anhand neuarti-

ger Tiermodelle gewonnen werden konnten. Es handelt sich dabei um genmanipulierte Mäuse, bei denen sich völlig spontan, ohne experimentelle Manipulation eine MS ähnliche Erkrankung entwickelt. Diese transgenen Mäuse bilden in ihrem ansonsten normalen Immunsystem einen erhöhten Anteil myelinautoimmuner Lymphozyten. Die Tiere bleiben zunächst völlig unauffällig, bis nach einigen Monaten unvermittelt neurologische Ausfälle auftreten, die in ihrem klinischen Bild sehr an die Symptome frisch diagnostizierter MS-Patienten erinnern. Auch die Histologie entspricht weitgehend den Veränderungen in einem aktiven MS-Plaque: Es dominieren Degeneration von Axonen und Myelin sowie Entzündung.

Spezielle Organismen als Auslöser der Erkrankung bei Tieren

Die spontane Erkrankung tritt bei Tieren auf, die unter sauberen, jedoch nicht bakterienfreien Bedingungen gehalten wurden, so wie

sie in etwa dem hygienischen Standard unserer Zivilisation entsprechen. Überraschenderweise tritt unter komplett keimfreien Bedingungen keinerlei Erkrankung auf. Erst wenn die Tiere mit Keimen der normalen Darmflora kolonisiert werden, entwickelt sich die spontane Erkrankung. Weitere Untersuchungen zeigen, dass spezielle Organismen – Bestandteile der kommensalen Darmflora – für die Auslösung der Erkrankung verantwortlich sind.

Veränderungen der Darmflora als diagnostische Biomarker?

Derzeit prüfen mehrere neue klinische Studien die Bedeutung der Darmflora für die Entstehung und den Verlauf der menschlichen MS. Eine Bestätigung dieser Beziehung hätte direkte klinische Konsequenzen. Wäre es etwa möglich, Veränderungen der Darmflora von MS-Patienten als diagnostische Biomarker zu nutzen? Könnte der Verlauf der Erkrankung durch therapeutische Manipulation der

Darmflora günstig beeinflusst werden, vielleicht durch antibiotische, probiotische oder diätetische Behandlung?

Ebenso rätselhaft wie die Auslöser der MS sind vielfach die Faktoren, die den individuellen Verlauf der Erkrankung bestimmen. Welche Vorgänge erklären die anfänglich schnelle Ausbildung wie Rückbildung der Krankheitssymptome? Welche Mechanismen entscheiden über eine bleibende Behinderung und welche neuen Strategien können wir entwickeln, um diese Behinderung zu vermeiden?

In-vivo-Mikroskopie bei Tiermodellen

Neue technische Entwicklungen erlauben es, diese Fragen in Tiermodellen der MS zu untersuchen. Eine solche Technik ist die In-vivo-Mikroskopie. Mit ihrer Hilfe können die Entstehung und die Erholung entzündlicher Läsionen im lebenden Gewebe sozusagen „live“ verfolgt werden. Mit diesem Ansatz konnte unter anderem beobachtet werden, in welcher Sequenz

Quelle: Thieme Verlagsgruppe, F. Kleinbach

Neuronale Plastizität und Kompensation im vestibulären Netzwerk

Wie kompensiert ein multimodales Netzwerk Läsionen im Bereich der thalamischen Gatekeeper?



C. Best

Ungleich anderen sensiblen Qualitäten wie Sehen, Hören oder Fühlen, für die ein somatotopisch gegliederter primärer Kortex (V1, A1, S1) identifiziert wurde, trifft dies für das vestibuläre System anscheinend nicht zu. Hier besteht anhaltend eine Diskussion um die exakte Organisation vestibulär eloquenter kortikaler Areale. Mit der Prozessierung vestibulärer Reize werden kortikale Felder in nahezu allen Hirnregionen in Verbindung gebracht. In verschiedenen Bildgebungsstudien bei gesunden Teilnehmern konnten nach vestibulärer Stimulation Aktivierungen der insulären, temporalen, parietalen und frontalen Kortexes sowie

Aktivierungen im cingulären Kortex nachgewiesen werden [1–3], berichtet PD Christoph Best, Marburg.

Damit übereinstimmend ergaben sich vergleichbare Ergebnisse in Tierversuchen mittels Einzelzellableitungen und Tracerexperimenten [4–7], sodass ein Netzwerk mit mehreren kortikalen Feldern identifiziert werden konnte. Zusätzlich wurde belegt, dass bereits auf dem Niveau der Vestibulariskerne afferente vestibuläre Informationen zumindest zum Teil integriert und anschließend weiter prozessiert werden. Somit scheint die Wahrnehmung vestibulärer Reize in einem Netzwerk multimodal aktiver kortikaler Areale nach einer Integration unterschiedlicher vestibulärer Modalitäten stattzufinden.

Strukturelle Kompensation nach vestibulären Läsionen

Für Patienten sind strukturelle und funktionelle Kompensationsmechanismen nach einem Ausfall der vestibulären Funktion im Rahmen einer Neuritis vestibularis bekannt. Strukturell konnte

mithilfe der voxelbasierten Morphometrie (VBM) eine multisensorische Plastizität im Rahmen der klinischen Erholung und Rehabilitation demonstriert werden. Es zeigte sich eine volumetrische Zunahme der kommissuralen Fasern zwischen den beiden Vestibulariskernen und der medialen Vestibulariskerne selbst, entsprechend einer Kompensation innerhalb des vestibulären Systems. Weiterhin fand sich eine Zunahme der grauen Substanz im Bereich des Nucleus gracilis, passend zu einer vermehrten somato-sensiblen Rekrutierung. Darüber hinaus konnte eine Zunahme der grauen Substanz kortikal im Bereich MT/V5 beidseits nachgewiesen werden, passend zu einer zunehmenden Relevanz von visueller Bewegungswahrnehmung nach unilateralem Ausfall der vestibulären Funktion. Alle 3 Veränderungen scheinen gemeinsam Kompensationsmechanismen in unterschiedlichen Systemen zur

Aufrechterhaltung von Equilibrium und Raumkonstanz zu sein [8].

Funktionelle Kompensation nach vestibulären Läsionen

Mittels einer 18-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie (18-FDG-PET) konnte bei Patienten mit Neuritis vestibularis gezeigt werden, dass eine funktionelle Kompensation vor allem auf kortikalem Niveau im Bereich des multimodalen vestibulären Netzwerkes stattfindet. Im Rahmen einer gesteigerten Aktivierung von vestibulär aktiven kortikalen Arealen, wie dem parieto-insulär-vestibulären Kortex (PIVC), trat simultan eine verminderte Aktivierung in opponierenden sensiblen Systemen auf, wie den somato-sensiblen und auditorischen Kortexes [9]. Eine solche reziproke intersensorische Inhibition ist beim Gesunden als physiologischer Mechanismus der gegenseitigen sensorischen Hemmung bekannt [10]. Auch bei Patienten mit einer zentral-vestibulären Läsion im Bereich der Vestibulariskerne konnten funktionell mittels 18-FDG-PET entsprechende Kompensationsmechanismen herausgearbeitet werden. Im Gegensatz zu dem Muster nach einer peripher-vestibulären Läsion nahm hier der Glukosemetabolismus auf Ebene des kontraläsionellen Vestibulariskernes und des Zerebellums zu [11]. Entsprechende Daten zur Kompensation einer Läsion von vestibulär eloquenten Thalamuskerngebieten fehlen bislang gänzlich.

Etablierung eines In-vivo- und Läsionsmodells

Zunächst wurde mittels funktioneller 18-FDG-PET in einem Micro-PET-Tierscanner durch eine galvanisch-vestibuläre Stimulation bei 12 Sprague-Dawley-Ratten ein In-vivo-Modell der zentral-vestibulären Prozessierung erstellt. Analog zu Daten aus Einzelzellableitungen und Tracerexperimenten stellte sich ein kortikales und subkortikales vestibuläres Netzwerk dar. Nach Identifizierung vestibulär eloquenter Thalamuskern wurden nach individueller Koregistrierung von thalamischen 18-FDG-PET-Aktivierungen mit hochauflösenden MRT-Darstellungen bei 6 Tieren stereotaktisch die entsprechenden Thalamuskerneläsioniert. Postoperativ wurden Lage und Ausdehnung der Läsionen erneut mittels MRT kontrolliert. Es erfolgte eine galvanisch-vestibuläre Stimulation sowohl vor der Läsionsoperation als auch postoperativ an den Tagen 1, 3, 7 und 20. Anhand dieses Protokolls konnte der zeitliche Verlauf der entsprechenden Kompensationsmechanismen beurteilt werden.

Postoperative Veränderungen des Glukosemetabolismus

In der Akutphase nach Läsionierung am ersten postoperativen Tag stieg der Glukosemetabolismus bilateral im Bereich der Kleinhirnhemisphären signifikant an. Eine signifikante Reduktion des Glukosemetabolismus zeigte sich kontraläsionell im Bereich der Amygdala.

Nachfolgend stieg in der subakuten Phase am dritten postoperativen Tag der Glukosemetabolismus im kontralateralen Colliculus superior synchron mit einer Glukosemetabolismusminderung des ipsiläsionellen entorhinalen sowie insulären Kortex. Eine Woche nach der Läsionierung zeigte sich weiterhin eine signifikante Mehraktivierung des Colliculus superior. Zu diesem Zeitpunkt reduzierte sich nun erstmalig der Glukosemetabolismus signifikant im Bereich des visuellen Kortex. In der Phase der vollständigen klinischen Kompensation 20 Tage postläsionell fanden sich abschließend eine signifikante Zunahme des Glukosemetabolismus im Bereich der Kleinhirnhemisphären sowie eine signifikante Abnahme des Glukosemetabolismus in somato-sensiblen und visuellen Kortexarealen.

Kleinhirn spielt entscheidende Rolle

Zusammenfassend scheint in Analogie zu den Daten bei Patienten mit einer zentral-vestibulären Läsion im Bereich der Vestibulariskerne das Kleinhirn eine entscheidende Rolle bei der Kompensation einer thalamischen zentral-vestibulären Pathologie zu spielen. In der chronischen Phase tritt eine signifikante Minderung des Glukosemetabolismus somato-sensibler und visueller Kortexareale auf, entsprechend einer intersensorischen Hemmung potenziell konkurrierender sensorischer Modalitäten. Dies ähnelt den Kompensationsmechanismen bei Patienten mit ei-

Axone von Zellen des Immunsystems geschädigt werden. Eine entscheidende schädigende Rolle bei dieser „fokalen axonalen Degeneration“ kommt dem oxidativen Stress zu, den aktivierte Phagozyten durch die Freisetzung von Sauerstoff- und Stickstoffradikalen bewirken. Während solche Radikale in hohen Konzentrationen die Degeneration von Axonen auslösen, führen sie in niedrigen Mengen zwar nicht zu einer bleibenden strukturellen Schädigung, aber immer noch zu einer Einschränkung wichtiger axonaler Funktionen wie des axonalen Transportes. Diese axonalen Transportdefizite können sich bei schubförmigen Entzündungsreaktionen schnell zurückbilden, bleiben jedoch in chronischen MS-Modellen bestehen und tragen dort zur langsam fortschreitenden axonalen Dystrophie bei. In weiteren Untersuchungen muss nun verstanden werden, über welche Signalkaskaden Radikale die strukturelle und funktionelle Schädigung von Axonen bewirken und welche Therapiestrategien geeig-

net sind, den axonalen Verlust in schubförmigen und progredienten Stadien der MS zu begrenzen.

Prof. Dr. Hartmut Wekerle, Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried; Prof. Dr. Martin Kerschensteiner, Institut für Klinische Neuroimmunologie, Klinikum der Universität München

Autorenerklärung

M. Kerschensteiner gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Vortragshonorare von Novartis und Biogen Idec, Forschungsunterstützung von Sanofi-Aventis und Biogen Idec.

Montag, 15. September 2014

Triggermechanismen („Initialzündung“) und Risikofaktoren der Multiplen Sklerose
12:30–15:30 Uhr, Saal 14b
(12:30–12:50 Uhr: Multiple Sklerose und Darmflora)

Montag, 15. September 2014

Cluster of Systems Neurology (SyNergy): Themenblock Neuroimmunologie
14:00–15:30 Uhr, Saal 13b
(14:30–15:00 Uhr: Update zur Neurobiologie der MS)

ner akuten peripher-vestibulären Läsion. In der Akut- als auch Subakutphase der thalamisch-vestibulären Funktionsstörung spielen zusätzlich eine passagere Metabolismusminderung im Bereich der Amygdala sowie des insulären Kortex und eine Metabolismussteigerung der Colliculi superiores und Hippocampus eine Rolle.

Zur Kompensation werden verschiedene Mechanismen kombiniert

Diese tierexperimentellen Daten legen nahe, dass zur Kompensation thalamisch-vestibulärer Läsionen verschiedene Mechanismen kombiniert werden, die in isolierter Form bei peripher-vestibulären oder vestibulären Kernläsionen beim Menschen ablaufen. Entscheidend erscheint in der chronischen Phase das Nebeneinander von gesteigerter Aktivierung des Zerebellums und reduzierter Aktivierung von möglichen konkurrierenden sensiblen Systemen.

Priv.-Doz. Dr. Christoph Best, Bereich Schwindel und Okulomotorik, Klinik für Neurologie Philipps-Universität und Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Literatur

- 1 Fasold O, von Brevem M, Kuhberg M et al. Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2002; 17: 1384–1393
- 2 Lobel E, Kleine JF, Bihan DL et al. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *J Neurophysiol* 1998; 80: 2699–2709
- 3 Suzuki M, Kitano H, Ito R et al. Cortical and subcortical vestibular

- response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Brain Res Cogn Brain Res* 2001; 12: 441–449
- 4 Grüsser OJ, Pause M, Schreier U. Localization and responses of neurons in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Physiol* 1990; 430: 537–557
 - 5 Grüsser OJ, Pause M, Schreier U. Vestibular neurons in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *J Physiol* 1990; 430: 559–583
 - 6 Guldin WO, Grüsser OJ. The anatomy of the vestibular cortices of primates. In: Collard M, Jeannerod M and Christen Y (Hrsg.). *Le cortex vestibulaire*. Paris: Ipsen; 1996: 17–26
 - 7 Guldin WO, Grüsser OJ. Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci* 1998; 21: 254–259
 - 8 zu Eulenburg P, Stoeter P, Dietrich M. Voxel-based morphometry depicts central compensation after vestibular neuritis. *Ann Neurol* 2010; 68: 241–249
 - 9 Bense S, Bartenstein P, Lochmann M et al. Metabolic changes in vestibular and visual cortices in acute vestibular neuritis. *Ann Neurol* 2004; 56: 624–630
 - 10 Brandt T, Bartenstein P, Janek A et al. Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* 1998; 121: 1749–1758
 - 11 Becker-Bense S, Buchholz HG, Best C et al. Vestibular compensation in acute unilateral medullary infarction: FDG-PET study. *Neurology* 2013; 80: 1103–1109

Freitag, 19. September 2014

Neuronale Plastizität und Kompensation im vestibulären Netzwerk
13:00–14:30 Uhr, Saal 02
(13:40–14:00 Uhr: Kompensation der zentral-vestibulären Prozessierung nach Thalamusläsionierung im Rattenmodell)

Ist das noch Migräne?

Seltene und seltsame Formen der Migräne



T. Jürgens

Jenseits des engen Verständnisses der Migräne als Kopfschmerzkrankung mit und ohne Aurasymptomen wurden in

den letzten Jahren zahlreiche vermeintliche Unterformen der Migräne und mit ihr assoziierte Phänomene beschrieben. Diese reichen von Schwindelsymptomen, rezidivierendem kindlichen Erbrechen bis hin zum „Alice-in-Wonderland“-Syndrom und „Visual Snow“, berichtet PD Tim Jürgens, Hamburg.



Abb. 1 Corona-Phänomen.

Quelle: PD Dr. Tim Jürgens, Hamburg-Eppendorf

Die allgemeine Wahrnehmung der Migräne fokussiert sich im Alltag meist auf deren Kernelemente: die Schmerzsymptomatik und die Aurasymptome, die in der aktuellen Version der International Classification of Headache Disorders (ICHD-3beta) klar umschrieben werden [1]. Ebenfalls noch gut charakterisiert sind die sogenannten „Migräneäquivalente“, zu denen in der ICHD-3beta-Version aufgrund des paroxysmalen Charakters und der vergleichbaren Zeitdauer das zyklische Erbrechen im Kindesalter und die abdominale Migräne gezählt werden. Weniger klar definiert sind bereits die Prodromalsymptome wie Gähnen, Heißhunger und psychische Alterationen, die Aura und Kopfschmerz um bis zu 48 Stunden vorausgehen.

Eigentliche Migräneattacke beginnt lange vor den Kopfschmerzen

In einer bildgebenden Studie der Arbeitsgruppe von Peter Goadsby konnte jedoch kürzlich gezeigt werden, dass die eigentliche Migräneattacke schon lange vor dem Auftreten von Kopfschmerzen oder Aurasymptomen mit Prodromalsymptomen beginnt. Nach Auslösen einer Migräneattacke mit Nitroglyzerin wurde die Hirnaktivität mittels H_2O -PET aufgezeichnet (PET: Positronenemissionstomografie) [2]. Bereits beim Auftreten von typischen Prodromalsymptomen zeigten sich Aktivierungen im periaquäduktalen Grau und der dorsalen Pons, also einer Region, die immer wieder mit der Entstehung von Migräneattacken im Sinne eines „Migräne-generators“ in Zusammenhang gebracht wird. Im weiteren Verlauf der Attacke persistierten diese Aktivierungen, während eine transiente Aktivierung im Hypothalamus spezifisch für die Prodromalsymptomatik zu sein scheint. Noch ist nicht untersucht, ob – basierend auf diesen Ergebnissen – eine präemptive Gabe von Analgetika oder Triptanen bereits beim Auftreten von Prodromalsymptomen wirksam und sinnvoll ist.

Weitere sensible Phänomene hängen mit Migräne zusammen

Daneben wurden in zahlreichen Fallberichten und -serien weitere sensible Phänomene und Störungen höherer kortikaler Funktionen mit der Migräne und insbesondere der Migräneaura in Verbindung gebracht. Visuelle Illusionen umfassen unter anderem die Metamorphopsie mit verzerrter Wahrnehmung gerade von Gitterstrukturen, die Mikropsie und die Makropsie mit veränderter Wahrnehmung der Objektgröße sowie das Corona-Phänomen mit Sehen von Lichtkränzen bei hellem Gegenlicht (Abb. 1). Neben komplexen visuellen Halluzinationen, in denen erkennbare Objekte wie Gesichter vorkommen, umfassen die Störungen der höheren kortikalen Funktionen unter anderem das Doppelgängerphänomen, „Out-of-body“-Erfahrungen und das „Alice-in-Wonderland“-Syndrom mit einer typisch veränderten Wahrnehmung der Körpergröße, gerade im Kopf-Hand-Bereich.

Über die genaue Pathophysiologie der Symptome ist wenig bekannt

In einer Studie an Patienten der Kopfschmerzambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf [3] konnte gezeigt werden, dass nicht alle der oben genannten sensiblen und neuropsychologischen Phänomene auch wirklich gehäuft mit einer Migränepathologie assoziiert (sogenannte „migraine trait symptoms“), spezifisch an das Vorhandensein einer Migräneaura gebundene Formen oder beides sind. Während viele dieser Phänomene als symptomatische Form zum Beispiel bei Virusmeningitiden/enzephalitiden, Tumoren, epileptischen Anfällen und Erkrankungen des visuellen Systems auftreten können, ist nur wenig über die genaue Pathophysiologie der migräne-beziehungsweise auraassoziierten Symptome bekannt. Eine weitere visuelle Halluzination mit Persistenz von dynamischen

kleinen Punkten im gesamten Gesichtsfeld (ähnlich Störsignalen bei einem Röhrenfernseher) – das Phänomen des „Visual Snow“ – tritt gehäuft bei Patienten mit einer Migränepathologie auf [4]. Interessanterweise geht „Visual Snow“ mit einer Aktivierung des rechten Gyrus lingualis und des angrenzenden Lobus anterior der rechten Kleinhirnhemisphäre einher.

Im Zweifelsfall sollte eine Zusatzdiagnostik erwogen werden

Da für viele dieser Phänomene eine symptomatische Ursache beschrieben wurde, sollte im Zweifelsfall immer eine neurologische Zusatzdiagnostik in Form eines MRT des Schädels, einer Lumbalpunktion und einem EEG erwogen werden.

PD Dr. Tim Jürgens, Institut für Systemische Neurowissenschaften und Kopf- und Gesichtsschmerzambulanz des UKE, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Autorenerklärung:

Der Autor gibt Verbindungen der letzten 3 Jahre an: Stipendien und Honorare der Firmen Allergan, MSD, Pfizer und Autonomic Technologies, Inc.

Literatur

- 1 International Headache Society, Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808
- 2 Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014; 137(Pt 1): 232–241
- 3 Jürgens TP, Schulte LH, May A. Migraine trait symptoms in migraine with and without aura. *Neurology* 2014; 82: 1416–1424
- 4 Schankin CJ, Maniyar FH, Sprenger T et al. The relation between migraine, typical migraine aura and „visual snow“. *Headache* 2014; 54: 957–966

Donnerstag, 18. September 2014

Mehr als Kopfschmerz – Migräne als komplexe neurologische Erkrankung
12:00–13:30 Uhr, DGN(forum)
(12:00–12:20 Uhr: Ist das noch Migräne? Seltene und seltsame Formen der Migräne)

Leben bis zuletzt

Palliativmedizin bei Morbus Parkinson und Parkinsonsyndromen



S. Lorenz

Behandlungsoptionen und gesundheitsökonomische Überlegungen sind bisher primär auf die Frühphase der Parkinsonerkrankung konzentriert. In der fortgeschrittenen Phase der Parkinsonerkrankung ist nicht nur die pharmakologische und nichtpharmakologische Behandlung schwierig, es nimmt auch die Belastung durch zusätzliche nichtmotorische Symptome bei Patienten zu und damit steigt die Belastung für die Angehörigen, konstatiert Univ.-Prof. Stefan Lorenz, München.

Häufig werden komplexe, teilweise nicht genügend evaluierte Behandlungsschemata in der Spätphase angewendet [1]. Auch nationale und internationale Behandlungsrichtlinien gehen nicht im Detail auf die Spätphase der Parkinsonerkrankung ein (NICE in England oder die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie). Bereits 1998 wurde von Thomas und MacMahon ein 4-Stadien-Modell der Parkinson'schen Erkrankung beschrieben, mit der Zuordnung einer rein palliativen Versorgung im 4. Stadium, das unverändert gültig ist [2].

4-Stadien-Modell nach MacMahon und Thomas

Die Einteilung in die 4 Stadien verdeutlicht die progressive und unheilbare Natur der Erkrankung sowie die Notwendigkeit von optimaler Symptomkontrolle und psychosozialer Unterstützung mit dem Ziel, die Lebensqualität durch alle Stadien hindurch zu erhalten.

Die palliative Symptomkontrolle sollte bereits früh im Verlauf der Erkrankung beginnen – auch wenn ihre Bedeutung dann noch hinter den spezifischen Therapieansätzen zurücksteht – und mit der Krankheitsprogression zunehmend in den Vordergrund treten.

Übergang der Erkrankung in Stadium 4 ist nicht eindeutig

Der Übergang der Erkrankung in das Stadium 4 nach MacMahon und Thomas ist nicht eindeutig definiert, aber durch folgende Phänomene beschrieben: Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Parkinsonerkrankung sind häufig über lange Zeiträume schwer eingeschränkt und bedürfen ausgeprägter Hilfe bei Aktivitäten des täglichen Lebens von den meist zu Hause pflegenden Angehörigen. Darüber hinaus macht sich der Wirkungsverlust der dopaminergen Medikation deutlich spürbar, der hauptsächlich durch die progressive Neurodegenera-

Fotos: Fotolia, Barabas Attila



tion bedingt wird, jedoch zusätzlich durch Dysphagie und verminderte Magen-Darm-Motilität verschlechtert wird. Neben der Zunahme motorischer Symptome tritt eine Vielzahl nichtmotorischer Symptome wie Schlafstörung, Inkontinenz oder psychiatrische Symptome hinzu, die erst in jüngerer Zeit in den Fokus der Wissenschaft geraten sind [3]. Zudem wird die medikamentöse Therapie durch interkurrente Erkrankungen wie Pneumonie oder Harnwegsinfekte beeinträchtigt.

Engste Angehörige und Patienten bilden eine Einheit

Die Familienmitglieder beziehungsweise die engsten Angehörigen bilden zusammen mit den Patienten eine Einheit hinsichtlich der Belastung durch die Erkrankung einerseits und als therapeutische Zielgruppe andererseits („Unit of

Care“). Auch die Familienmitglieder, die über lange Jahre die Betreuung der Patienten übernommen haben, sind Empfänger von „Palliative Care“, wodurch deren Notlage und Elend, ihre Verzweiflung angesichts der unaufhaltsamen Progression der Erkrankung wahrgenommen wird [4]. „Palliative Care“ soll hier Ansätze bieten, mit dieser Situation umzugehen.

Belastung der Angehörigen bisher nur wenig untersucht

Derzeit gibt es nur wenige Studien, die die Prävalenz klinischer Symptome und die Symptomlast, die motorischen und nichtmotorischen Symptome, die Komorbiditäten und die Belastung der Angehörigen von Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung untersuchen. In einem von der Deutschen Parkinson Vereinigung e.V. geförderten Projekt sollen Patienten und

Angehörige in dieser schweren Phase der Erkrankung erfasst und damit die Grundlage für eine spezielle Versorgung geschaffen werden. Der prinzipielle Fokus der Parkinsonbehandlung in der palliativen Phase liegt auf der Linderung von Leiden, der Aufrechterhaltung der Würde und dem Respekt vor der Autonomie des Patienten [5].

Univ.-Prof. Dr. Stefan Lorenz, Stiftungsprofessur Palliative Care, PMU Salzburg und Abteilung für Neurologie, Krankenhaus Agatharied, Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München

Literatur

- 1 Gershanik OS. Clinical problems in late-stage Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257: 288–291
- 2 MacMahon DG, Thomas S. Practical approach to quality of life in Parkinson's disease: the nurse's role. *J Neurol* 1998; 245: 19–22
- 3 Wilcox S. Extending palliative care to patients with Parkinson's disease. *Br J Hosp Med* 2010; 71: 26–30
- 4 Lökk J. Reduced life-space of non-professional caregivers to Parkinson's disease patients with increased disease duration. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 583–587
- 5 Lorenz S, Nübling G, Perrar KM et al. Palliative treatment of chronic neurologic disorders. *Handb Clin Neurol* 2013; 118: 133–139

Dienstag, 16. September 2014

Palliativmedizin in der Neurologie –
Leben bis zuletzt
09:00–10:30 Uhr, Saal 21
(10:00–10:15 Uhr: Palliativmedizin
bei M. Parkinson und Parkinson-
syndromen)

München



Karlsplatz „Stachus“



Biergarten am Chinesischen Turm



Schloss Nymphenburg



Deutsches Museum



Nationaltheater

Genießenswertes

Zum Alten Markt

Dreifaltigkeitsplatz 3, 80331 München/Innenstadt
Tel.: 089/299995, Fax: 089/2285076
Öffnungszeiten: Mo–Sa 11:00–24:00 Uhr

Die 400 Jahre alte, holzgetäfelte Rats-herrenstube aus Südtirol ist gleichzeitig gemütlich und schick. Der Küchenchef bietet „veredelte“ bayerische Küche, immer wieder kombiniert mit Abstechern in internationale Gefilde. Dazu kommt ein bemerkenswertes Weinangebot. Unbedingt vorher reservieren!

Trader Vic's

Promenadeplatz 2–6, 80333 München/Innenstadt
Tel.: 089/2120995, Fax: 089/2120906
Öffnungszeiten: 18:00–01:00 Uhr

Der hohe Standard des Hotels Bayerischer Hof gilt auch für die Kellerbar: Die Räume im Tiki-Stil füllen Hotelgäste, Promis, Zugereiste und Einheimische gleichermaßen. In seinem Südsee-Ambiente bietet das Trader Vic's polynesisches und französisches Spezialitäten. In überdimensionalen Korbsesseln kann man beim Essen bester Qualität die Seele baumeln lassen. Dazu genießt man traumhafte Drinks.

Ederer

Kardinal-Faulhaber-Str. 10
80333 München-Innenstadt
Tel.: 089/24231310, Fax: 089/24231312
Öffnungszeiten: Mo–Sa 12:00–15:00 Uhr,
18:30–24:00 Uhr, So Ruhetag

Bei Karl Ederer speist man in großzügigen, hellen Räumlichkeiten mit hohen Fenstern. Schlanke Säulen, pastellfarbene Wände, die darauf abgestimmten Vorhänge und Tischdecken, elegante Lederstühle und die großzügige Ed Holztheke bieten ein angemessenes Ambiente für große Gastronomie. Hier werden feine saisonale Kompositionen kreiert (Produkte aus ökologischem Anbau).

Restaurant Pfistermühle (Platzl Hotel)

Pfisterstr. 4, 80331 München/Innenstadt
Tel.: 089/23703865, Fax: 089/23703800
Öffnungszeiten: Mo–Sa 11:30–24:00 Uhr,
So Ruhetag

Gehobene bayerische Küche in historischem Ambiente (Gewölbe aus dem 16. Jahrhundert) bietet das Restaurant Pfistermühle. Dazu werden ausgesuchte Weine oder ein Ayinger Pils vom Fass serviert.

Isardoro

Ismaninger Straße 48, 81675 München
Tel.: 089/41073153
Öffnungszeiten: Mo–Fr 11:30–14:30 und 18:00–23:30, Sa 18:00–23:00 Uhr

Ein Italiener mit Klasse: optimal für frisches, leichtes und bekömmliches italienisches Essen. Die Karte bietet alles, was angesagt ist: von Fischgerichten über Filetspitzen bis hin zu Pizza und Nudelgerichten.

Gourmet Restaurant Königshof

(Hotel Königshof)
Karlsplatz 25, 80335 München/Innenstadt
Tel.: 089/8955136-0, Fax: 089/8955136113
Öffnungszeiten: Di–Sa 12:00–15:00 Uhr und
19:00–24:00 Uhr

Manche brauchen einen besonderen Anlass für den Besuch dieses gepflegten Restaurants. Dabei ist die exzellente Spitzenküche selbst Anlass genug, im gedämpften neobarocken Ambiente zu genießen. Auf höchstem Niveau sind auch die Weinkarte und der Service. Dazu bietet sich ein schöner Ausblick auf den Stachus und das Großstadtgewimmel. Ein Business Lunch Menü wird von 12:00–14:00 Uhr serviert. Um rechtzeitige Tischreservierungen wird gebeten!

Sehenswertes

Viktualienmarkt

Der Viktualienmarkt entwickelte sich über die Jahre hinweg zu einem Markt für Feinschmecker. Auf dem Gelände des Heiliggeistspitals gab es seit 1807 einen „Kräutmarkt“, der sich im Laufe der Zeit immer weiter ausdehnte und vor etwa 100 Jahren schon die Ausmaße des heutigen Marktes hatte. Heute bieten dort weit über 100 Firmen Produkte wie zum Beispiel Obst, Gemüse, Fisch, Fleisch, Käse, Brot, Säfte, Blumen und Kunsthandwerk an.

Siegestor

Ein feierliches Entrée in das klassizistische München bildet das Siegestor an der Ludwigstraße. Dem Konstantinbogen in Rom nachgebildet, ist dieses 3-bogige Triumphtor ein Monument für das Bayerische Heer, bekrönt von einer Bavaria mit Löwenquadriga. Auf der Südseite enthält es seit dem Zweiten Weltkrieg die Inschrift „Dem Sieg geweiht, im Krieg zerstört, zum Frieden mahnend“.

Schloss Nymphenburg

Im Westen Münchens gelegen wurde das Schloss als Sommerresidenz der Bayerischen Kurfürsten gebaut. Die Barockanlage umfasst auch eine Reihe bedeutender Sammlungen, wie zum Beispiel die Schönheitsgalerie König

Ludwigs I. Sehenswert ist auch der Schlosspark Nymphenburg mit seinen alten Baumbeständen, den zahlreichen Wasserwegen und den versteckten Parkschlössern, wie die Amalienburg. Von Cuvilliés 1734–39 erbaut, gilt diese als schönstes Lustschlösschen des europäischen Rokoko.

Frauenkirche

Mit ihren weithin sichtbaren zwiebelartigen Kuppeln ist die gotische Dom- und Stadtpfarrkirche „Zu Unserer Lieben Frau“ (Frauenkirche) Münchens unverwechselbares Wahrzeichen. Das Bauwerk beeindruckt durch seine beiden jeweils 99m hohen Türme mit den Kuppelhauben. Der Südturm kann bestiegen werden und bietet einen schönen Blick auf München und die Alpen. Im Innenraum unter dem Chor befinden sich die ältesten Gräber der Wittelsbacher in München, unter anderem liegen dort die Gebeine von Kaiser Ludwig dem Bayer. Öffnungszeiten: Sa–Mi 07:00–19:00 Uhr, Do 07:00–20:30 Uhr, Fr 07:00–18:00 Uhr.

Hofbräuhaus

„In München steht ein Hofbräuhaus...“ In der Schwemme, im Bräustüberl, Festsaal und Biergarten werden täglich rund 10000 Liter Bier ausgeschenkt. Geboren ist die weltberühmte Institution aus einem Importboykott Herzog Wilhelms V., er ließ das

Gerstenbier ab 1592 im Alten Hof selbst brauen. 1607 wurde das Hofbräuhaus zum Platzl verlegt. Erst seit 1828 durfte die Bevölkerung hier in Maßen trinken.

Neues Rathaus

Der neugotische Monumentalbau wurde zwischen 1867 und 1903 als Manifestation des neuen Bürgerstolzes gebaut. Der Komplex aus Back- und Haustein besitzt 6 Innenhöfe, die Fassade zieren zahlreiche historische Figuren. Hoch auf dem Turm wacht das Münchner Kindl, ein kleiner Mönch, der an die Gründungszeit Münchens erinnert. Sehenswert und weltberühmt ist das Glockenspiel im Turmerker. Es spielt 3-mal täglich um 11:00 Uhr, 12:00 Uhr und 17:00 Uhr.

Stachus

Der Stachus bildet unter anderem den Auftakt der Fußgängerzone. Eustachius Förderl hieß der Wirt der Schänke, nach dem der Karlsplatz inoffiziell aber hartnäckig „Stachus“ genannt wird. Sein offizieller Taufpate war Kurfürst Karl-Theodor, der die Stadtbefestigung 1791 schleifen und den Platz anlegen ließ. Einst war der Karlsplatz der verkehrsreichste Platz Europas, doch seit seiner Anbindung an die Fußgängerzone 1972 ist eine gewisse Beruhigung eingetreten.

Deutsches Museum

Das Deutsche Museum in München liegt auf der Museumsinsel in der Isar. Die Insel ist eine ehemalige Kiesbank, die aufgrund der ständigen Hochwassergefahr zunächst nicht bebaut wurde. Ein festes Bauwerk wurde mit der Isarkaserne für die Bayerische Armee erst 1772 auf der Insel erreicht. 1899 wurde die Insel befestigt und flutsicher ausgebaut, bevor 1906 der Grundstein für den Museumsbau gelegt werden konnte. Das 1925 eröffnete Museum ist heute mit 50000m² Ausstellungsfläche eines der größten naturwissenschaftlich-technischen Museen der Welt.

Englischer Garten

Mit einer Größe von 373 ha ist der Englische Garten eine der größten innerstädtischen Grünanlagen der Welt. Einen Besuch wert sind vor allem die Biergärten am Chinesischen Turm, Seehaus, Hirschau und Aumeister, der Monopteros mit Blick auf die Türme der Stadt sowie das Japanische Teehaus, in dem regelmäßig Teezeremonien stattfinden.

Erlebenswertes

Der neue Blick auf München

(Ausstellung)
15.–19.09.2014; Mo–Do 08:00–17:00 Uhr, Fr 08:00–12:00 Uhr
Neues Rathaus, Marienplatz 8 (Altstadt, Lehel)

Werner Koczwar: Achten Tag schuf Gott den Rechtsanwalt (Teil 1)

15.09.2014; 20:30 Uhr
Lustspielhaus

Kino am Olympiasee 15.–19.09.2014; 19:00 Uhr

Freifläche der Olympiaschwimmhalle

We Will Rock You

16.–19.09.2014; 19:30 Uhr
Deutsches Theater (Schwanthalerhöhe)

Körperwelten & Der Zyklus des Lebens

15.–19.09.2014; 10:00 Uhr
Kleine Olympiahalle, Spiridon-Louis-Ring 11

Helmut Schleich: Ehrlich!

(Kabarett)
16.09.2014; 20:30 Uhr
Lustspielhaus

Ich bin ein Sender – Multiples von Joseph Beuys

15.–19.09.2014; 10:00–18:00 Uhr
Pinakothek der Moderne, Bare Straße 40

Bruno Jonas: So Samma Mia

(Kabarett)
17.–19.09.2014; 20:00 Uhr
Lustspielhaus

Residenz Serenaden

18.09.2014; 19:00 Uhr
Hofkapelle der Residenz (Altstadt, Lehel)

Alex Amsterdam

(Konzert)
15.09.2014; 20:00 Uhr
Trachtenvogel

Max Giesinger

(Konzert)
17.09.2014; 20:00 Uhr
Backstage

Die 7 Typenshow

18.09.2014; 20:00 Uhr
Galli Theater Amalienpassage

BRK-Flohmarkt

Olympiapark
19.09.2014; ab 07:00 Uhr
Flohmarkt im Olympiapark

Nichtinvasive Hirnstimulation im Alter

Verbesserung von Lernen und Gedächtnisbildung



A. Flöel

Die Fähigkeit zum Lernen und zur Bildung neuer Gedächtnisinhalte nimmt mit zunehmendem Alter ab. Kommen vaskuläre oder neurodegenerative Schäden hinzu, wie zum Beispiel bei der Alzheimerkrankheit oder ihren Vorstufen, wird dieser Prozess noch verstärkt und führt letztlich zur klinisch manifesten Demenz. Da die Zahl älterer Menschen und der Patienten aufgrund der demografischen Entwicklung steigt, ist die Entwicklung neuer, wirkmechanismengeleiteter Maßnahmen zur Prävention altersassoziierter kognitiver Einschränkungen und Demenz von höchstem Interesse, konstatiert Prof. Agnes Flöel, Berlin.

Ein sehr interessantes Verfahren zur Modulation von Lern- und Gedächtnisvorgängen ist hier die gut verträgliche und leicht anwend-

bare transkranielle Gleichstromstimulation („transcranial direct current stimulation“, tDCS). Hierbei handelt es sich um eine Form

der nichtinvasiven Hirnstimulation, bei der mithilfe eines schwachen transkraniellen Gleichstroms kortikale Erregbarkeit moduliert werden kann. Dies konnte im Tierexperiment und in Studien beim Menschen gezeigt werden.

Ruhemembranpotenzialverschiebung kortikaler Neurone

Grundlegender Wirkungsmechanismus ist eine Ruhemembranpotenzialverschiebung kortikaler Neurone. Dieser führt bei der anodalen tDCS (atDCS) zu einer Depolarisierung, die das Entladungsverhalten der Nervenzellen be-

einflusst. Nach mehrminütiger Stimulation halten diese Veränderungen auch über die Stimulationsdauer hinaus an, insbesondere lassen sich langzeitpotenzierungsähnliche Veränderungen erzeugen [1].

„Proof-of-concept“-Studien bei gesunden älteren Probanden

In dem Beitrag „Enhancing memory functions by training and non-invasive brain stimulation in older adults“ werden die Ergebnisse von Studien vorgestellt, in der die Wirkungen der atDCS auf das räumlich-visuelle Lernen so-

wie die semantische Wortgenerierung in „Proof-of-concept“-Ansätzen bei gesunden älteren Probanden untersucht wurden. So konnte unter anderem bei älteren Probanden das Erlernen der Lokalisation von Häusern auf einer Straßenkarte durch parallele atDCS so modifiziert werden, dass noch eine Woche nach der letzten Lernsitzung der Abruf des gelernten Materials signifikant besser funktionierte im Vergleich zu einer Lernbedingung mit paralleler Scheinstimulation [2].

Wortabruf wird durch atDCS signifikant verbessert

Die neuronalen Grundlagen dieser Funktionsverbesserungen im kognitiven System wurden in einer weiteren Studie untersucht, in der parallel zur tDCS sowohl eine semantische Wortfindungsaufgabe durchgeführt als auch die aufgabenabhängige und aufgabenunabhängige Aktivierung während der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) erhoben wurde (einmal mit atDCS, einmal mit Scheinstimulation). Der durch atDCS signifikant verbesserte Wortabruf ging linkshemisphärisch mit einer selektiven Aktivitätsreduktion im ventralen inferioren frontalen Gyrus einher, der speziell an semantischen Abrufprozessen beteiligt ist. Außerdem reduzierten sich die mit schlechteren Leistungen korrelierenden rechtshemisphärischen Aktivierungen [3].

Modulierung der Lern- und Gedächtnisbildung durch atDCS

Zusammenfassend ermöglicht die atDCS die Modulierung der Lern- und Gedächtnisbildung, die insbesondere bei abnehmenden kognitiven Leistungen im Alter und bei (beginnenden) neurodegenerativen Erkrankungen, aber auch in der Phase der Rehabilitation nach einem Schlaganfall, von besonderem Interesse ist [4].

Prof. Dr. Agnes Flöel,
Klinik für Neurologie, Charité Berlin

Literatur

- 1 Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011; 17: 37–53
- 2 Floel A, Suttrop W, Kohl O et al. Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1682–1689
- 3 Meinzer M, Lindenberg R, Antonenko D et al. Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *J Neurosci* 2013; 33: 12470–12478
- 4 Floel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage* 2014; 85 Pt 3: 934–947

Montag, 15. September 2014

Cognition and Ageing: from mechanisms to interventions
12:30–15:30 Uhr, Saal 05
(13:45–14:10 Uhr: Enhancing memory functions by training and non-invasive brain stimulation in older adults)