8. Deutscher Parkinson-Kongress

Current congress

Congress Centrum Würzburg

13.–15. März 2013

Bilder: Congress-Tourismus-Wirtschaft Würzburg

4 Gentherapie
Gentherapeutische Ansätze zur Behandlung des Morbus Parkinson befinden sich derzeit in unterschiedlichen Stadien klinischer Studien. Diese lassen erwarten, dass in den kommenden Jahren eindeutige Aussagen zur Anwendbarkeit gentherapeutischer Verfahren möglich sein werden.

8 Tai-Chi und Qigong bei Morbus Parkinson
Patienten mit Morbus Parkinson oder anderen Bewegungsstörungen bemerken mit zunehmendem Krankheitsverlauf vermehrt die Nachteile der medikamentösen Therapie. Nicht ohne Grund werden daher zusätzlich komplementäre Therapien hinzugezogen.

15 Würzburg
Die schöne Stadt am Main besticht durch viele Sehenswürdigkeiten. Ein besonderes Highlight ist jedoch die um 1720 erbaute Residenz. Das heutige UNESCO-Weltkulturerbe ist eines der bedeutendsten Schlösser Europas und beeindruckt seine Besucher mit dem größten zusammenhängenden Fresko der Welt.

Liebe Kolleginnen und Kollegen, sehr geehrte Damen und Herren,

„In dieselben Flüsse steigen wir und steigen wir nicht." (Heraklit aus Ephesos, 535–475 v. Chr.)

Der Wandel selbst ist die einzige Konstante in einer sich ständig ändernden Welt. Dieses Paradoxon beschrieb der griechische Philosoph Heraklit bereits vor 2500 Jahren in wenigen Worten mit seinem Gleichnis vom Fluss.

Und so wird auch der Deutsche Parkinson-Kongress, wenn er an seine Geburtsstätte Würzburg im März 2013 zurückkehrt, zwar mit ähnlichen Themen aufwarten wie 1999, jedoch werden wir sie in einem radikal veränderten Kontext besprechen. Als vor 14 Jahren der damalige 1. Vorsitzende der Deutschen Parkinson Gesellschaft (DPG), Prof. Dr. Peter Riederer, das Experiment wagte, einen nationalen Parkinson-Kongress vom 3.–6. März 1999 in Würzburg durchzuführen, war gerade die erste monogene Form der Parkinson-Krankheit durch Mutation im α-Synuklein-Gen entdeckt worden. Man glaubte, die Parkinson-Krankheit genetisch bald erklären zu können. Die Vertreter der toxischen Umwelthypothese hatten eine schwere Niederlage erlitten. Eine kleine Gruppe Würzburger Wissenschaftler verursachte Stirnrunzeln mit ihren Versuchen, die Substantia nigra mittels Ultraschall zu untersuchen. Heiko Braak arbeitete gewissenhaft an einer anatomischen Klassifikation der Krankheitsstadien, die nur Eingeweihten bekannt war. Der aussichtsreichste Weg für eine „Heilung" der Parkinson-Krankheit schien die Transplantation von embryonalem Gewebe zu sein; erste Erfolge der tiefen Hirnstimulation wurden kritisch beäugt.

Heute wird die Rolle von Umweltfaktoren in der Entstehung der Parkinson-Krankheit wieder viel stärker diskutiert. Es gibt erste Hinweise, dass die Parkinson-Krankheit eine fortschreitende Synukleinopathie ist, bei der die Ausbreitung der Proteinaggregate vom enterischen zum zentralen Nervensystem möglicherweise durch einen prionartigen Mechanismus vorangetrieben wird. α-Synuklein-Aggregate wurden selbst in transplantierten Zellen gefunden, wodurch dieses therapeutische Konzept grundsätzlich infrage gestellt wird. Die tiefe Hirnstimulation hat sich hingegen als chirurgische Behandlungsoption etabliert und auf diesem Kongress werden unter anderem die Ergebnisse der EARLYSTIM-Studie vorgestellt, die nahelegen, dass ein früherer Einsatz dieser Therapie zur Erhaltung der Lebensqualität sinnvoll ist.

Trotz dieser unbestrittenen Erfolge im Verständnis und der Behandlung der Parkinson-Krankheit bleiben viele Fragen aktuell, die wir uns bereits 1999 hätten stellen können: Warum ist die Substantia nigra besonders prädisponiert für die Neurodegeneration? Hat dies etwas mit der schwarzen Pigmentierung, dem eisenhaltigen Neuromelanin zu tun? Warum beginnen die Symptome streng lateralisiert, wenn doch die bislang identifizierten Mechanismen ubiquitär greifen sollten? Allein diese kritischen Fragen belegen, wie sehr die Parkinson-Forschung auch heute noch von klinischen Beobachtungen gelenkt wird.

Wir hoffen, dass es uns gemeinsam mit der Programmkommission gelungen ist, für Sie aus den Vorschlägen der Mitglieder der DPG ein klinisch und wissenschaftlich attraktives Programm zusammenzustellen. Alle derzeit wichtigen klinischen und wissenschaftlichen Aspekte der Parkinson-Krankheit und anderer Bewegungsstörungen werden in Präsidenten- und State-of-the-Art-Symposien, Workshops, Morgenseminaren und Posterführungen präsentiert.

Wir freuen uns sehr, dass wir neben namhaften nationalen Rednern, auch internationale Experten gewinnen konnten, die das Programm mit einem Blick über die deutschen Grenzen hinaus bereichern. Prof. Yves Agid, der in den letzten Jahren die Parkinson-Forschung in Frankreich als Lehrstuhlinhaber an der Salpetrière prägte, wird bereits im Eröffnungssymposium seine Visionen für die Parkinson-Forschung ausführlich erläutern.

Im Gegensatz zum landläufigen Ausspruch „safe the best for last" beginnen wir den Kongress gleich mit einem weiteren Höhepunkt – einer Pro- und Contra-Debatte bezüglich der Frage, ob Heiko Braak mit seiner Stadieneinteilung der Parkinson-Krankheit recht hat und seine histologischen Befunde zum Vorkommen von Lewy-Körperchen für die Pathogenese bedeutsam sind. Es erwartet Sie eine spannende und kontroverse Diskussionsrunde zu einem zentralen Thema der Pathogeneseforschung.

Zudem findet erstmalig ein Preisträgersymposium statt, in dem 4 junge Nachwuchswissenschaftler ihre Forschungsergebnisse präsentieren, die durch die finanzielle Unterstützung der DPG ermöglicht wurden. Des Weiteren werden über 80 Poster in thematisch gegliederten, geführten Sitzungen vorgestellt und diskutiert. Neben der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses liegt ein Augenmerk auf der Fort- und Weiterbildung der angehenden Fachärzte beziehungsweise der in der Versorgung tätigen Fachärzte. Zu Beginn des Kongresses geben Experten wichtige Einblicke und Hinweise zur Parkinson-Differenzialdiagnose und komplementären Parkinson-Therapie.

Wir wünschen Ihnen eine gute Zeit in Würzburg und hoffen, dass Sie den Kongress für einen regen Austausch mit Kollegen und Freunden nutzen werden. Vielleicht finden Sie auch die Zeit, um Würzburg erfahren und genießen zu können.

Mit fränkischen Grüßen

Prof. Dr. rer. nat. Manfred Gerlach
Kongresspräsident

Prof. Dr. med. Jens Volkmann
Kongresspräsident

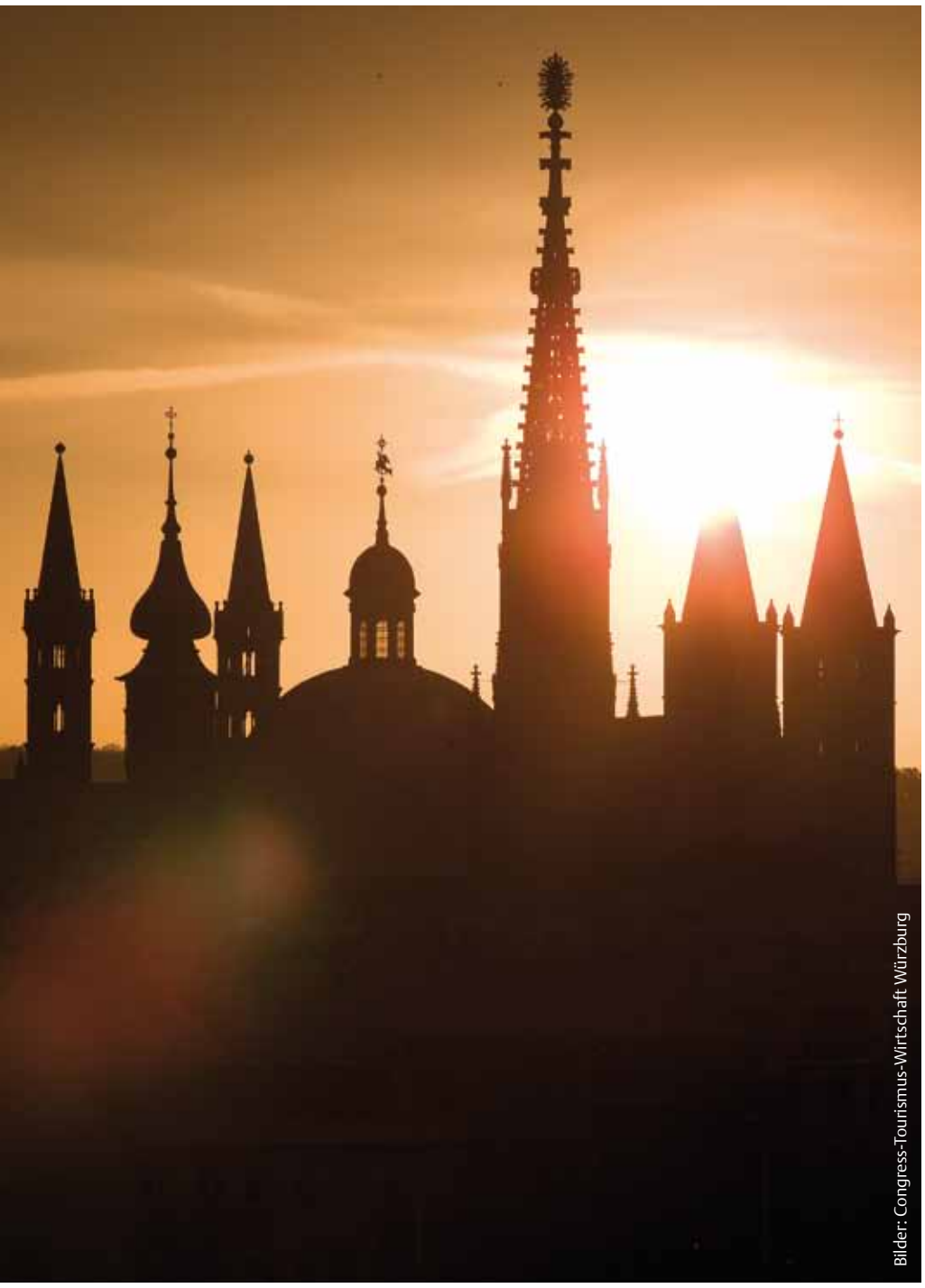
KARL Demeter Verlag

Mittwoch, 13. März 2013

	Saal Franconia	Saal Barbarossa	Salon B. Neumann-Tiepolo	Salon Echter	Salon Auvera-Bossi-Wagner
13:00	**Pro- & Contra-Debatte** Bedeutung der Histologie für die Parkinson-Forschung: Hat Braak Recht?				
13:30					
14:00					
14:30					
15:00	Kaffeepause und offizielle Eröffnung der Industrieausstellung				
15:30					
16:00	**Eröffnung und Festvortrag**				
16:30					
17:00					
17:45					
18:00	Pause				
18:30	**Fortbildung für Niedergelassene 1** Parkinson-Differentialdiagnose	**Fortbildung für Niedergelassene 2** Komplementäre Parkinson-Therapie	**Workshop 1** Das Auge als Zugang zu Pathophysiologie und klinischer Differentialdiagnose bei Parkinson-Syndromen	**Workshop 2** Regenerative Therapien bei neurodegenerativen Erkrankungen	**Workshop 3** LSVT-Therapie bei der Parkinson-Krankheit
19:00					
19:30					
20:00	Get together in der Industrieausstellung				
20:30					
21:00					

Donnerstag, 14. März 2013

	Saal Franconia	Saal Barbarossa	Salon B. Neumann-Tiepolo	Salon Echter	Salon Auvera-Bossi-Wagner	Salon Beatrix
08:00	**Morgenseminar 1** Videoforum Tremor	**Morgenseminar 2** Diagnostik von autonomen Funktionsstörungen	**Morgenseminar 3** Palliative Therapie bei neurologischen Bewegungsstörungen	**Morgenseminar 4** Methodenkurs Neurophysiologie	**Morgenseminar 5** Aktivierende Therapien beim Morbus Parkinson	**Morgenseminar 6** Indikation für invasive Therapien
08:30						
09:00	**Präsidentensymposium 1** Klinische Paradigmenwechsel im Verständnis von Bewegungsstörungen					
09:30						
10:00						
10:30						
11:00	Kaffeepause					
11:30	**Satellitensymposium** TEVA Pharma GmbH „Läuse & Flöhe" – der Parkinsonpatient mit Komorbidität Besonderheiten der Therapie anhand von Fallbeispielen	**Satellitensymposium** GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG Zwölf Jahre Partnerschaft von klinischer und nuklearmedizinischer Diagnostik – eine Erfolgsgeschichte	**Satellitensymposium** Abbott GmbH & Co. KG Interaktionen beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson			**Treffen der Quanup Mitglieder**
12:00						
12:30						
13:00	Posterführungen					
14:30	**State of the Art-Symposium 1** Prionen-Hypothese neurodegenerativer Erkrankungen	**State of the Art-Symposium 2** Pathophysiologie der Gangstörungen	**State of the Art-Symposium 3** Motivation und Antrieb des Morbus Parkinson: Ein Spektrum von Apathie bis Spielsucht?		**Jahrestreffen Deutsche PSP Studiengruppe**	
15:00						
15:30						
16:00	Kaffeepause					
16:30	**State of the Art-Symposium 4** Medikamentöse Innovationen der Parkinson-Therapie	**State of the Art-Symposium 5** Genetik bei Bewegungsstörungen	**State of the Art-Symposium 6** Demenz bei Morbus Parkinson: Aktuelle Forschung und klinische Praxis			**Fortbildung Parkinson Nurse**
17:00						
17:30				**Mitglieder-Versammlung DPG e.V.**		
18:00						
18:30						
19:00						
19:30						
20:00	Gesellschaftsabend Museum im Kulturspeicher					



Bilder: Congress-Tourismus-Wirtschaft Würzburg

Freitag, 15. März 2013

	Saal Franconia	Saal Barbarossa	Salon B. Neumann-Tiepolo	Salon Echter	Salon Auvera-Bossi-Wagner	Salon Beatrix
08:00	**Morgenseminar 7** Patienten-Management für invasive Therapien	**Morgenseminar 8** Dystonie	**Morgenseminar 9** Ataxien	**Morgenseminar 10** Methodenkurs Bildgebung	**Morgenseminar 11** Seltene hyperkinetische Bewegungsstörungen	**Morgenseminar 12** Patienten-Management für Tiefe Hirnstimulation
08:30						
09:00	**Präsidentensymposium 2** Neurobiologie von Neuromelanin und dessen mögliche Pathofunktion bei der Parkinson-Krankheit					
09:30						
10:00						
10:30						
11:00	Kaffeepause					
11:30		**Satellitensymposium** UCB Pharma GmbH Therapie des Morbus Parkinson: Herausforderungen für Klinik und Praxis	**Satellitensymposium** Medtronic GmbH Aktuelle Erkenntnisse zur Behandlung von Parkinson mit der Tiefen Hirnstimulation	**Satellitensymposium** Desitin Arzneimittel GmbH Piribedil: von der Motorik zur Vigilanz – aktuelle Phase-III-Ergebnisse (PiViCog-PD)		
12:00						
12:30						
13:00	**DPG-Preisträgersymposium**	**State of the Art-Symposium 7** Schlaf- und Bewegungsstörungen	**State of the Art-Symposium 8** Eisen und katecholaminerge Systeme			
13:30						
14:00						
14:30	Kaffeepause					
15:00	**State of the Art-Symposium 9** Up-date der Pathogenese des Morbus Parkinson	**State of the Art-Symposium 10** Diagnostik in der prämotorischen Phase	**State of the Art-Symposium 11** Up-date klinische Forschung			
15:30						
16:00						
16:30	**Abschlussveranstaltung**					
17:00						
17:30						

Wissenschaftliches Programm | Fortbildungen/Workshops/Seminare | Sitzungen und Versammlungen | Satellitensymposien

Regenerative Therapieansätze mittels Gentherapie

Wo stehen gentherapeutische Verfahren heute?

C. Winkler

Gentherapeutische Ansätze zur Behandlung des Morbus Parkinson befinden sich derzeit in unterschiedlichen Stadien der klinischen Erprobung. Bei diesen Therapien werden Gene in das zentrale Nervensystem mithilfe viraler Vektoren eingeschleust; die umprogrammierten Gehirnzellen des Empfängergehirns produzieren anschließend langfristig die gewünschten Substanzen. Wichtige therapeutische Ansätze befassen sich derzeit mit der Neuroprotektion, der tiefen Hirnstimulation mit Gentherapie und der intrazerebralen Produktion von L-Dopa, berichtet PD Dr. Christian Winkler, Freiburg.

Bei immer mehr Patienten mit Parkinson wird die Diagnose immer früher gestellt, ohne dass dies derzeit entscheidende therapeutische Konsequenzen hat oder das Fortschreiten der Neurodegeneration beeinflusst. Neuroprotektive Verfahren mit Wachstumsfaktoren werden in experimentellen Untersuchungen an Tiermodellen vielfach erfolgreich eingesetzt. Klinische Tests sind allerdings erschwert, da Wachstumsfaktoren derzeit über Pumpen dauerhaft in das Gehirn infundiert werden müssten. Abhilfe könnten hier genetisch veränderte Viren schaffen, die als sogenannte virale Vektoren – vergleichbar einem „Gen-Taxi" – die genetische Information zur Produktion der Wachstumsfaktoren in das Gehirn transportieren. Besonders erfolgreich ist der Einsatz genetisch veränderter Lentiviren und adenoassoziierter Viren, die nach einer intrazerebralen Injektion jahrelang eine stabile Produktion der Wachstumsfaktoren gewährleisten können.

Vielversprechender Wachstumsfaktor in klinischer Testung

Derzeit befindet sich Neurturin als einer von mehreren vielversprechenden Wachstumsfaktoren in der klinischen Testung. In einer multizentrischen Phase-II-Studie in den USA wurden Patienten mit Parkinson in den früheren Stadien der Erkrankung entweder der Injektion neurturincodierender adenoassoziierter Viren oder einer Sham-Operation zugeteilt [1]. Der primäre Endpunkt umfasste Veränderungen im UPDRS-Motor–Score (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Die Autoren der Studie hatten die Hoffnung, dass sich bei den Patienten in der Neurturingruppe der Verlauf der Erkrankung verlangsamt oder die Beweglichkeit verbessert. Nach 12 Monaten zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In einer laufenden Studie mit Parkinson-Patienten wird eine 4-fach höhere Dosis der viralen Vektoren verwendet, da als eine mögliche Ursache dieser fehlenden Effekte eine zu geringe Penetration des Neurturin im Empfängergehirn nachgewiesen wurde [2]. Ergebnisse hierzu könnten Ende 2013 vorliegen.

Gentherapie soll Überaktivität im Nucleus subthalamicus hemmen

Ein weiterer gentherapeutischer Ansatz befasst sich mit der Verbesserung der Nervenzellaktivität in den Basalganglien. Bei der tiefen Hirnstimulation kann sich die Motorik über eine hochfrequente Stimulation des Nucleus subthalamicus verbessern. Vergleichbar hierzu soll bei diesem Ansatz über eine Gentherapie dieses beim Morbus Parkinson überaktive Kerngebiet gehemmt werden.

Diesbezüglich werden adenoassoziierte Viren klinischen getestet, die für die Glutamatdecarboxylase (GAD) codieren. Eine Injektion dieser Viren in den Nucleus subthalamicus soll somit die Konzentration des hemmenden Neurotransmitters γ-Aminobuttersäure (GABA) erhöhen. In einer doppelblinden und durch eine Sham-Operation

Spinale und kortikale Organisation des Gehens im Alter

Wie wichtig ist die zentrale Steuerung des Gehens für die Abschätzung des Sturzrisikos?

K. Jahn

Gangstörungen sind im Alter häufig und gelten heute als eine der wichtigsten Determinanten für die Lebensqualität. Bei 70-Jährigen beträgt die Häufigkeit etwa 35%. Gangstörungen führen häufig zu Stürzen mit nachfolgenden Krankenhausaufenthalten. Darüber hinaus reduzieren die Verletzungsfolgen und die Ängste vor weiteren Stürzen die Mobilität weiter. Doch wie wird das Gehen beim Menschen gesteuert? Dieser Frage geht Prof. Dr. Klaus Jahn, München, unter anderem hier nach.

Die rhythmischen Bewegungsmuster beim Gehen sind auf Rückenmarkebene festgelegt. Auch beim Menschen werden Arme und Beine während des Gehens wie beim vierfüßigen Kreuzgang vieler Tiere koordiniert. Die bei der Katze gut untersuchten Rhythmusgeber im Rückenmark existieren ebenfalls beim Menschen. Dies legen die Fähigkeit zu Schrittbewegungen bei querschnittgelähmten Patienten auf einem Laufband und der Erhalt der Koordination der 4 Extremitäten beim Zweibeingang nahe.

Kontrolle des Gehirns ist für Änderungen beim Gehen wichtig

Die Rückenmarkzentren reichen jedoch nicht aus, um wirklich gut gehen zu können. Sie erhalten Informationen von den Sinnesfühlern in Muskeln, Sehen und der Haut und stehen unter der Kontrolle des Gehirns. Die Hirnkontrolle ist besonders wichtig für jede Änderung beim Gehen: für das Loslaufen, das Stehenbleiben, die Beschleunigung oder das Ausweichen vor Hindernissen.

Netzwerk für die Gangsteuerung ist heute besser verstanden

In den letzten Jahren konnten Hirnregionen identifiziert werden, die für das Gehen wichtig sind. Zudem ist das Netzwerk für die Gangsteuerung beim Menschen heute ebenfalls besser verstanden. Eine vereinfachte Veranschaulichung des supraspinalen Lokomotionsnetzwerkes basierend auf elektrophysiologischen Daten aus Tierversuchen und funktionell bildgebenden Untersuchungen beim Menschen ist folgende: Ausgehend von frontalen Kortexarealen werden Lokomotionszentren im Hirnstamm und im Kleinhirn über die Basalganglien moduliert. Ausgehend von den Basalganglien wird das subthalamische Lokomotionszentrum enthemmt und das Signal an die zentrale Schaltstelle des Gangnetzwerkes – das mesenzephale Lokomotionszentrum (MLR) – weitergegeben. Das MLR entspricht anatomisch in etwa den Nuclei pedunculopontinus und cuneiformis, die eine mögliche Zielregion für die tiefe Hirnstimulation sind. Der rhythmische Eingang zu diesem Mittelhirnzentrum erreicht den Hirnstamm über die oberen Kleinhirnstiele aus dem Kleinhirn. Dieses ist beim Gehen für die Integration der sensorischen Signale und die Geschwindigkeitsanpassung wichtig (Abb. 1). Doch was passiert im Alter und bei Krankheiten?

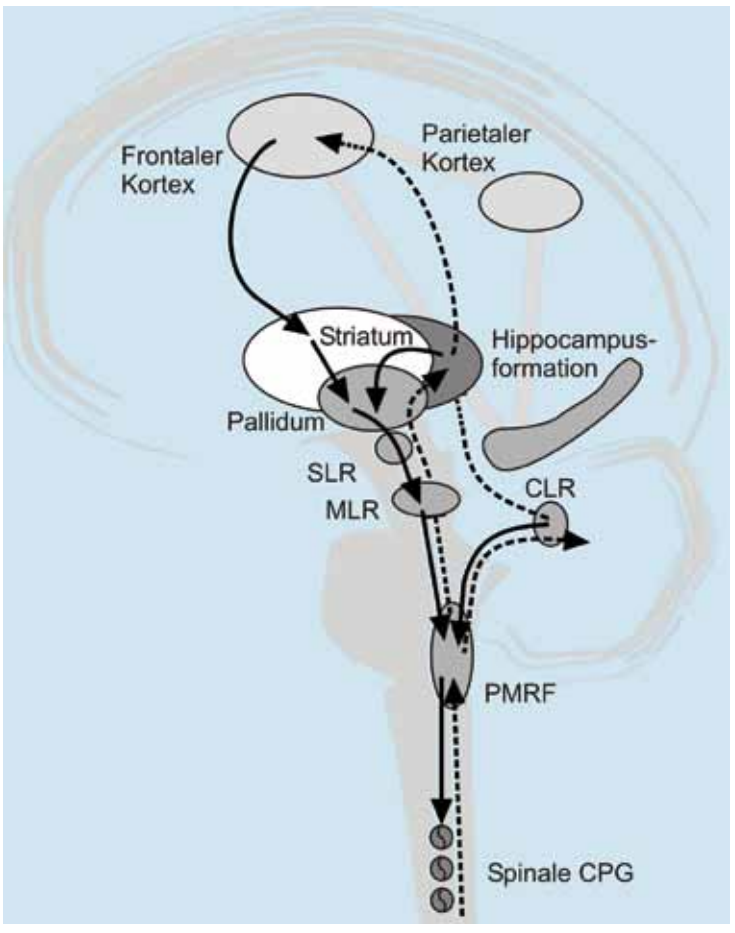


Abb. 1 **Zentrale Lokomotionssteuerung beim Menschen. Für das Lokomotionsnetzwerk sind efferente motorische Bahnen mit durchgezogenen Linien gekennzeichnet; afferente Bahnen sind gestrichelt. Der Thalamus ist dunkelgrau markiert (nicht beschriftet). Unterstützend zur Navigation ist Folgendes gekennzeichnet: Hippocampusformation sowie der parieteale und frontale Kortex ohne efferente und afferente Bahnen.**

(CLR = zerebelläre Lokomotionsregion; CPG = central pattern generator, spinale Lokomotionsgeneratoren; MLR = mesenzephale Lokomotionsregion; PMRF = ponto-medulläre Formatio reticularis; SLR = subthalamische Lokomotionsregion)
Quelle: Fortschr Neurol Psychiat 2012; 80: 260–266

Gehgeschwindigkeit als aussagekräftiger Parameter

Das Altern führt nicht unweigerlich zu einem gestörten Gang und zu Sturzgefahren. Beim normalen Altern nimmt insbesondere die Gehgeschwindigkeit ab – nach dem 60. Lebensjahr um etwa 1% pro Jahr. Obwohl ein verlangsamter Gang im Alter viele Ursachen hat (z. B. Biomechanik der Muskeln und Gelenke, Funktion der Sinnesorgane, Signalverarbeitung im Gehirn, Leistungsfähigkeit von Herz und Lunge) und diese in vielfältiger und komplizierter Wechselbeziehung stehen, hat sich die Gehgeschwindigkeit als ein aussagekräftiger Parameter zur Beurteilung der Gesundheit älterer Menschen herausgestellt.

Zentrales Netzwerk ist im Alter vermehrt aktiv

Beträgt die Gehgeschwindigkeit eines Menschen < 0,6 m/s, so ist er in den allermeisten Fällen auf Hilfe angewiesen. Allerdings benötigen beinahe alle Personen mit einer Gehgeschwindigkeit > 1 m/s keine Hilfe. Die Hirnkontrolle des Gehens verändert sich im Alter (und bei vielen zentralen Gangstörungen): Das zentrale Netzwerk ist vermehrt aktiv. Die Betrachtung der zentralen Steuerung des Gehens ist für die Abschätzung des Sturzrisikos bei Patienten bedeutend. Beim Morbus Parkinson stürzen beispielsweise über 50% der Patienten mehr als einmal innerhalb von 12 Monaten.

Gehen verbessert die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit

Störungen des Gehens im Alter sind oftmals Ausdruck einer Kombination von Störungen der Muskeln, der Gelenke und der Nerven sowie einer beeinträchtigten Hirn-

Quelle: Photo Disc

kontrollierten Phase-II-Studie in den USA verbesserte sich in der GAD-Gruppe der UPDRS-Score im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant [3]. Inwieweit dieses Gentherapieprogramm im Vergleich zur etablierten tiefen Hirnstimulation weiterentwickelt werden kann ist jedoch unklar, da die Verbesserungen des Scores eher gering waren.

Intrazerebrale L-Dopa-Gentherapie soll Fluktuationen reduzieren

Die pulsatile orale Therapie mit L-Dopa ist einer der wesentlichen Faktoren für die Entstehung von motorischen Fluktuationen. Dies zeigt die erfolgreiche Behandlung von motorischen Fluktuationen durch eine kontinuierliche intestinale Applikation eines L-Dopa-Gels. Mögliche periphere und extrastriatale Nebenwirkungen von L-Dopa könnten durch eine intrazerebrale L-Dopa-Produktion verhindert werden. Bedeutende Enzyme für die Produktion von L-Dopa beziehungsweise Dopamin sind die Tyrosinhydroxylase (TH), die GTP-Cyclohydrolase-I (GCH-I) und die aromatische Aminosäuredecarboxylase (AADC). Derzeit erfolgen gentherapeutische Untersuchungen entweder in einer 1-Gen-Strategie (AADC), einer 2-Gen-Strategie (TH und GCH-I) oder einer 3-Gen-Strategie [4]. Ein diesbezügliches aktives klinisches Programm ist eine laufende Phase-I-Studie für die 3-Gen-Strategie in Europa.

Derzeit stehen keine etablierten gentherapeutischen Ansätze zur Verfügung

Zur Behandlung des Morbus Parkinson stehen etablierte gentherapeutische Ansätze derzeit noch nicht zur Verfügung. Die aktuellen Entwicklungen einschließlich der klinischen Studien lassen jedoch erwarten, dass in den kommenden Jahren eindeutige Aussagen zur Anwendbarkeit gentherapeutischer Verfahren beim Morbus Parkinson möglich sein werden.

Literatur

1 Marks WJ Jr, Bartus RT, Siffert J et al., 2010. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9: 1164–1172

2 Bartus RT. Translating the therapeutic potential of neurotrophic factors to clinical ‚proof of concept': a personal saga achieving a career-long quest. Neurobiol Dis 2012; 48: 153–178

3 LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. Lancet Neurol 2011; 10: 309–319

4 Cederfjäll E, Sahin G, Kirik D. Key factors determining the efficacy of gene therapy for continuous DOPA delivery in the Parkinsonian brain. Neurobiol Dis 2012; 48: 222–227

PD Dr. Christian Winkler,
Neurologische Universitätsklinik Freiburg

Mittwoch, 13. März 2013

Regenerative Therapien bei neurodegenerativen Erkrankungen
18:00–19:30 Uhr, Salon Echter
(18:00–18:23 Uhr: Regenerative Therapieansätze mittels Gentherapie)

funktion. Auch die Therapie erfordert die Kombination mehrerer Verfahren: Beim Morbus Parkinson werden Krankengymnastik, Medikamente und Stimulationselektroden in Lokomotionsregionen des Gehirns zur Verbesserung des Gehens eingesetzt. Ein Training hilft bei Gangstörungen. Es ist nachgewiesen, dass das Gehen neben der körperlichen auch die geistige Leistungsfähigkeit verbessert.

Aber bedeutet dies nun, dass ältere Personen so schnell und so viel wie möglich gehen sollten? Im Tierversuch kann zumindest die Neubildung von Nervenzellen aus Stammzellen durch körperliche Aktivität ebenso wie durch kognitive Aufgaben angeregt werden. Die körperliche und kognitive Aktivität wirken dabei additiv. Wahrscheinlich wird ebenfalls beim Menschen der Stammzellpool im erwachsenen Gehirn durch das Gehen und sportliche Betätigung aktiv gehalten. Daher ist körperliche Aktivität eine der wirksamsten Maßnahmen, um einer drohenden Neurodegeneration entgegenzuwirken.

Prof. Dr. Klaus Jahn, Neurologische Klinik und Deutsches Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen (IFB), Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, München

Donnerstag, 14. März 2013

Pathophysiologie der Gangstörungen
14:30–16:00 Uhr, Saal Barbarossa
(14:30–15:00 Uhr: Spinale und kortikale Organisation des Gehens und altersabhängige Veränderungen)

Schlafstörungen beim Morbus Parkinson

REM-Schlafverhaltensstörung als wichtiger Prädiktor für neurodegenerative Erkrankungen

G. Mayer

Die REM-Schlafverhaltensstörung („rapid eye movement sleep behaviour disorder“, RBD) ist eine REM-Parasomnie. Sie ist charakterisiert durch einen REM-Schlaf ohne Verlust des physiologischen Muskeltonus („REM sleep without atonia“, RSWA), wodurch Trauminhalte ausagiert werden können. Im Unterschied zu Nicht-REM-Parasomnien wie zum Beispiel Schlafwandeln sind die Augen der Betroffenen geschlossen. Viele der Patienten können leicht aufgeweckt werden und erinnern sich häufig an Träume mit aggressiven Inhalten. Die REM-Schlafverhaltensstörung ist ein Prädiktor für neurodegenerative Erkrankungen des α-Synukleinopathie-Typs (Morbus Parkinson, Lewy-Körper-Demenz, Multisystematrophie). Diesen kann die Schlafstörung um etwa 10–20 Jahre vorausgehen, berichtet Prof. Dr. Geert Mayer, Schwalmstadt-Treysa.

Die Prävalenz der REM-Schlafverhaltensstörungen wird bei einer derzeit ungenauen epidemiologischen Datenlage auf 0,02–0,5 % geschätzt. Die Erkrankung betrifft überwiegend Männer und beginnt meist zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr.

Regulation der Motorik im Schlaf unterliegt lokomotorischen Zentren

Pathophysiologisch liegen der REM-Schlafverhaltensstörung eine funktionale Anomalie oder eine partielle Zerstörung der schlafregulierenden Zentren des Hirnstamms und des basalen Frontalhirns mit Enthemmung der spinalen motorischen Neuronen im REM-Schlaf zugrunde. Die Regulation der Motorik im Schlaf unterliegt lokomotorischen Zentren von der Medulla bis zum Mesenzephalon. Diese projizieren zu spinalen motorischen Generatoren und können ohne kortikale Steuerung ein komplexes Verhalten generieren. Bei Gesunden werden diese lokomotorischen Zentren im REM-Schlaf aktiv vom sublaterodorsalen Nukleus (SLD) unterdrückt.

Drei Kernsymptome kennzeichnen REM-Schlafverhaltensstörung

Die 3 Kernsymptome der REM-Schlafverhaltensstörung umfassen Vokalisationen, ein ungewöhnliches nächtliches motorisches Verhalten und veränderte Trauminhalte. Schreien, stöhnen, aber auch lachen und singen sowie ruckartige Bewegungsabläufe (z. B. um sich schlagen und treten) sind häufig berichtete Symptome. Die Trauminhalte haben meist einen bedrohlichen Charakter, an den sich die meisten Patienten beim Aufwachen erinnern. Die Symptome können mehrfach in der Nacht oder auch nur einmal im Monat oder seltener auftreten.

Polysomnografie als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel

Die Diagnosestellung erfordert nach der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen von 2005 den Nachweis des REM-Schlafs ohne Atonie (RSWA) durch die Polysomnografie und ein berichtetes auffälliges oder in der Polysomnografie dokumentiertes auffälliges mit dem REM-Schlaf assoziiertes Verhalten.

In der Polysomnografie weisen etwa 28 % eines REM-Schlafs ohne Atonie pro 30 Sekunden im Musculus mentalis und ein videodokumentiertes auffälliges motorisches Verhalten mit oder ohne Vokalisation auf eine REM-Schlafverhaltensstörung hin. Für die Klassifikation des videodokumentierten Verhaltens kann ein einfaches Klassifikationssystem verwendet werden, die sogenannte „REM sleep disorder severity scale“ (RBDSS). Differenzialdiagnostisch müssen andere Erkrankungen ausgeschlossen werden, die mit einem auffälligen nächtlichen Verhalten einhergehen (z. B. Schlafwandeln oder nächtliche Epilepsien). Bereits früh im Verlauf lassen sich kognitive, visuospatiale Störungen und – mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT) – Störungen der Dopamintransporterdichte feststellen. Daher sind neuropsychologische und bildgebende Verfahren sinnvolle diagnostische Instrumente (z. B. DAT-Scan).

Datenlage derzeit nicht ausreichend

Derzeit liegen nur wenige Daten zur Behandlung der REM-Schlafverhaltensstörung vor. Amerikanische und deutsche Leitlinien empfehlen Clonazepam als Medikament der ersten und Melatonin als Medikament der zweiten Wahl. Momentan ist jedoch kein Medikament für die Behandlung der REM-Schlafverhaltensstörung zugelassen. Daher ist die Erforschung der REM-Schlafverhaltensstörung ein wichtiges Ziel der deutschen RBD-Studiengruppe (Koordination Marburg) und der International RBD Study Group (Sitz Marburg).

Prof. Dr. Geert Mayer, Hephata Klinik, Schwalmstadt-Treysa, Abt. Neurologie, Philipps Universität Marburg

Freitag, 15. März 2013

Schlaf und Bewegungsstörungen
13:00–14:30 Uhr, Saal Barbarossa
(13:00–13:30 Uhr: REM-Schlafverhaltensstörung)

Atypische Parkinson-Syndrome

Frühzeitige Differenzierung vom Morbus Parkinson bleibt Herausforderung

F. Krismer

S. Duerr

G. K. Wenning

Atypische Parkinson-Syndrome sind L-Dopa refraktäre, in der Regel aggressiv verlaufende neurodegenerative Erkrankungen. Durch charakteristische Zusatzsymptome können diese vom Morbus Parkinson abgegrenzt werden. Üblicherweise zählen die Multisystematrophie und die progressive supranukleäre Paralyse – insgesamt etwa 5–10 % aller degenerativen Parkinson-Syndrome in spezialisierten Bewegungsstörungsambulanzen – zur Kerngruppe. Doch die frühzeitige Differenzierung der atypischen Syndrome vom Morbus Parkinson bleibt weiterhin eine Herausforderung, erläutern Dr. Florian Krismer, Dr. Susanne Duerr und Prof. Dr. Gregor K. Wenning, Innsbruck.

Die aktuellen Gilman-Kriterien ermöglichen die Diagnose eines atypischen Parkinson-Syndroms mit hoher Spezifität, jedoch suboptimaler Sensitivität. Volumetrische und diffusionsgewichtete MRT-Indizes tragen zur Differenzierung der Multisystematrophie von anderen degenerativen Parkinson-Syndromen bei. Zudem eignen sich diese als objektive Marker der Krankheitsprogression.

Negative Therapiestudien zur Multisystematrophie

Die in den letzten 5 Jahren durchgeführten krankheitsmodifizierenden Therapiestudien mit Wachstumshormonen, Riluzol, Minocyclin und Rasagilin waren trotz positiver präklinischer Daten negativ. Lediglich die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie mit autologen mesenchymalen Stammzellen (aMSC) wiesen auf signifikante progressionsmindernde Effekte hin, die mittels einer spezifischen Skala (UMSARS, unified multiple system atrophy rating scale) und durch bildgebende Verfahren quantifiziert wurden [1]. Es sind jedoch weitere aMSC-Studien erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Eine Anwendung von aMSC außerhalb wissenschaftlicher Studienprotokolle ist derzeit nicht gerechtfertigt.

Fortschritte in der Forschung durch globale Vernetzung von Studiengruppen

Bei der symptomatischen Therapie steht die Linderung der autonomen Symptomatik, insbesondere der orthostatischen Hypotonie und der Blasenstörung, im Vordergrund. Patienten mit Parkinson-Symptomen sprechen in einem Drittel der Fälle nur wenige Jahre auf L-Dopa an. Teilweise treten jedoch motorische Komplikationen auf, sodass eine Differenzierung dieser L-Dopa responsiven Fälle von einem Morbus Parkinson häufig kaum möglich ist.

In den nächsten Jahren werden sich Fortschritte in der Forschung zur Multisystematrophie durch die globale Vernetzung von akademischen Studiengruppen in Europa, den USA und Japan ergeben (www.msaawareness.org). Im Vordergrund stehen dabei multizentrische Studien zur genetischen Vulnerabilität. Daneben werden transgene Tiermodelle neue Einsichten in Therapietargets dieser eigentümlichen primären oligodendroglialen α-Synukleinopathie liefern.

Phänotypen der progressiven supranukleären Paralyse

Wie die Multisystematrophie zählt auch die progressive supranukleäre Paralyse (PSP) zu den seltenen Krankheiten. Es handelt sich hierbei jedoch um eine subkortikale Tauopathie. Neben der klassischen Präsentation im Sinne eines Richardson-Syndroms (mit einer vertikalen Blickparese und/oder verlangsamten vertikalen Sakkaden sowie einer ausgeprägten posturalen Instabilität mit frühen Stürzen) konnten in den letzten Jahren weitere Phänotypen identifiziert werden. So fand sich in einer Studie bei einem Drittel der Patienten ein dem Morbus Parkinson ähnliches Syndrom mit einem Therapieansprechen auf L-Dopa („PSP-Parkinson“) [2]. Ebenso beschrieben wurden eine prominente Gangstörung – vorwiegend Starthemmung und Gangblockaden – mit begleitender akinetischer Symptomatik („PSP-PAGF“) und ein kortikobasales Syndrom (Apraxie mit Hemiparkinson/Hemidystonie, „PSP-CBS“).

Keine interventionelle Therapie zur Beeinflussung der Krankheitsprogression

Derzeit gibt es bei der progressiven supranukleären Paralyse ebenfalls keine interventionelle Therapie, die die Krankheitsprogression beeinflusst. Allerdings laufen mehrere Studien, die den Abbau der Tau-Aggregate (Tideglusib, Danuvetide, Valproat) und/oder eine Optimierung der mitochondrialen Funktion (Koenzym Q10) näher untersuchen.

Häufig ist ein palliatives Therapieschema erforderlich, da die dopaminerge Therapie bei einem überwiegenden Teil der Patienten nicht anschlägt. Analog zur Multisystematrophie haben sich hinsichtlich der progressiven supranukleären Paralyse Netzwerke formiert (http://www.psp.org/; http://www.pspassociation.org.uk/), die in den nächsten Jahren neue Einsichten in die Pathogenese der Erkrankung ermöglichen und damit die translationale Therapieforschung vorantreiben werden.

Literatur

1 Lee PH, Lee JE, Kim HS et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. Ann Neurol. 2012; 72: 32–40
2 Williams DR, de Silva R, Paviour DC et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. Brain 2005; 128: 1247–1258

Dr. Florian Krismer, Dr. Susanne Duerr, Prof. Dr. Gregor K. Wenning, Abteilung für Neurobiologie, Department für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Mittwoch, 13. März 2013

Parkinson-Differenzialdiagnose
18:00–19:30 Uhr, Saal Frankonia
(18:00–18:30 Uhr: Atypische Parkinson-Syndrome)

Wenn Parkinson-Patienten wie „festgefroren“ sind

Münchner Anti-Freezing-Training hilft, Gangblockaden sicher zu überwinden

A. Ceballos-Baumann

U. M. Fietzek

F. Schroeteler

K. Ziegler

Patienten mit Parkinson erleben häufig Situationen, in denen sie wie „festgefroren“ auf der Stelle stehen bleiben und sich nicht fortbewegen können. Für diese für die Parkinson-Krankheit typische Gangstörung hat sich der Begriff „Freezing“ nicht nur in der Fachliteratur, sondern auch in Patientenkreisen durchgesetzt. Das Freezing bezeichnet eine Unterbrechung (Blockade) des Gehens. Patienten beschreiben diese häufig als ein „Festkleben am Boden“ oder „Trippeln“, das zum Beispiel durch Körperdrehungen, vor Türschwellen oder auch vor dem Losgehen an einer Ampel ausgelöst wird, erläutern Prof. Dr. med. Andres Ceballos-Baumann, Dr. med. Urban M. Fietzek, Frauke Schroeteler und Kerstin Ziegler, München.

Ein Freezing-Phänomen tritt in On- und Off-Phasen bei Patienten mit Parkinson auf und wird entsprechend in On-Freezing und Off-Freezing eingeteilt [1]. Anhand der Auslösesituationen lassen sich 5 Subtypen differenzieren:

- Freezing beim Starten,
- Freezing beim Drehen,
- Freezing in räumlicher Enge,
- Freezing in Zielnähe und
- Freezing im offenen Raum.

Je nach Bewegungsverhalten der Beine lassen sich 3 Formen unterscheiden:

- Freezing mit sehr kleinen, schlurfenden Schritten („shuffling gait“) bei minimalem Weggewinn oder mit kleinen, sich beschleunigenden Schritten (Festination),
- Freezing als Trippeln auf der Stelle ohne effektive Vorwärtsbewegung („trembling in place“) und
- Freezing als komplette Akinese ohne jegliche Beinbewegung.

Therapie des Freezing in On- und Off-Phasen

Dopaminergika können das Freezing in Off-Phasen verbessern, wobei Dopaminagonisten mit einem früheren Auftreten des Freezing assoziiert sind.

Freezing-Epsioden in On-Phasen sind schwierig zu therapieren. Die konventionelle tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus (STN) kann das On-Freezing verschlechtern. Der Einsatz von unüblichen Stimulationsfrequenzen (ca. 60 Hertz) kann versucht werden. Der Nutzen einer zusätzlichen Stimulation im Nucleus pedunculopontinus ist nicht eindeutig erwiesen. Widersprüchliche Ergebnisse liefern 2 jüngere placebokontrollierte Studien mit Methylphenidat [2, 3].

Physiotherapeutisches Training gegen Freezing

Aktivierende Therapien können helfen, Gangblockaden beim Losgehen, Drehen und an Engstellen zu vermeiden, aufgetretene Gangblockierungen sicher zu überwinden und die Sturzgefahr zu vermindern [4]. Ein Beispiel für einen standardisierten Ansatz ist das Münchner Anti-Freezing-Training (MAFT). Dabei handelt es sich um ein 2-wöchiges physiotherapeutisches Training mit 6 Übungsterminen à 30 Minuten.

Abb. 1 Laserpointer: Durch Knopfdruck erscheint ein Lichtpunkt vor dem Fuß. Der erste Schritt soll bewusst auf diesen Punkt hin ausgeführt werden. So können Blockaden bewältigt werden, die nach längerem Sitzen oder Stehen auftreten.

Abb. 2 Anti-Freezing-Stock: Wird am Griff des Stockes ein Hebel nach oben gezogen, klappt der rote Zeiger in Knöchelhöhe vor den Fuß des Patienten. Durch das bewusste Übersteigen des Zeigers wird die Blockade gelöst. Beim Loslassen des Zughebels, klappt der Zeiger wieder zurück.

Abb. 3 Hörbare Hinweisreize – Metronom: Das digitale Metronom mit Ohrstöpseln oder Kopfhörern gibt einen persönlich einstellbaren Takt vor. Werden die Schritte während des Gehens im Takt des Metronoms ausgeführt, können motorische Blockaden vermieden werden.

Fotos: Schön Klinik München Schwabing

Abb. 4 Rollator mit Kordel: Der Rollator sichert das Gehen, wenn eine Sturzgefahr durch motorische Blockaden und durch Gleichgewichtsdefizite droht. Während des Gehens soll der Fuß bei jedem Schritt unterhalb der bunten Kordel aufgesetzt werden. So werden motorische Blockaden häufig vermieden. Tritt doch ein Freezing auf, kann dies meist durch einen erneuten Schritt unter die Kordel vermieden werden.

Vor dem Training wird der Gang der Patienten durch einen standardisierten Parcours gefilmt [5]. In diesem wird ein Freezing durch Starten, Wenden, Engstellen, Ziele und mentale Belastungen provoziert. Anschließend werden den Patienten die Schwierigkeiten erläutert, die ihnen durch diese Situationen bereitet werden.

Mit 4 Trainingselementen Gangblockaden überwinden

Das MAFT-Training umfasst folgende 4 Elemente:

- Training gegen „Freezing-Auslöser“: Hierbei wird das Hindurchgehen durch eine enge Türe, 180°-Drehungen mit 3–6 Schritten, 360°-Drehungen mit 4–8 Schritten sowie das Losgehen, Starten und Stoppen mit Drehungen während des Gehens trainiert (2 dieser Situationen werden bis zu 50-mal wiederholt).
- Einsatz von Hinweisreizen („cues“): Während dieser Übungen setzt der Patient Hinweisreize ein, um ein Freezing zu vermeiden oder aufgetretene Gangblockaden zu überwinden. Zur Auswahl stehen ein Laserpointer (Abb. 1), ein Anti-Freezing-Stock (Abb. 2), ein Teleskopstock, ein Metronom (Abb. 3) oder ein Rollator (Abb. 4).
- Einüben von Bewegungsstrategien: Hierbei werden persönlich geeignete Strategien trainiert, um bei den Patienten solche Situationen zu reduzieren, die ein Freezing auslösen.
- Automatisierung/Steigerung: Zusätzliche Aufgaben wie das Tragen eines Tabletts oder Kopfrechnen steigern die Anforderung des Trainings.

Literatur

1 Schroeteler F et al. [Freezing of gait: phenomenology, pathophysiology, and therapeutic approaches]. Nervenarzt 2009; 80: 693–699
2 Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. Neurology 2011; 76: 1256–1262
3 Moreau C, Delval A, Defebvre L et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11: 589–596
4 Ceballos-Bauman A, Ebersbach G. Aktivierende Therapien bei Parkinson-Syndromen. 2 Aufl. Stuttgart – New York: Thieme; 2012
5 Ziegler K et al. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. Mov Disord 2010; 25: 1012–1018

Prof. Dr. med. Andres Ceballos-Baumann,
Dr. med. Urban M. Fietzek,
Frauke Schroeteler,
Kerstin Ziegler,
Abt. für Neurologie und klinische Neurophysiologie mit Parkinson-Spezialklinik,
Schön Klinik München Schwabing

Donnerstag, 14. März 2013

Pathophysiologie der Gangstörungen
14:30–16:00 Uhr, Saal Barbarossa
(15:30–16:00 Uhr: Therapie des Freezing)

Donnerstag, 14. März 2013

Morgenseminar 5: Aktivierende Therapien beim Morbus Parkinson
08:00–09:00 Uhr, Salon Auvera-Bossi-Wagner

Forum der Industrie

Morbus Parkinson: vielversprechende Ergebnisse der TANIMOS-Studie

Nichtmotorische Störungen (NMS) im Rahmen eines Morbus Parkinson wie zum Beispiel Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen oder Schmerzen [1] sind für Patienten und deren Angehörige oft mindestens ebenso belastend wie die motorische Symptomatik (z. B. Rigor, Tremor, Akinese). Die nichtinterventionelle Studie TANIMOS (Einfluss von TAsmar auf Parkinson-Assoziierte NIcht-Motorische Störungen) zeigte, dass der peripher und zentral wirksame [2] Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer Tolcapon (Tasmar®) diese Beschwerden in fortgeschrittenen Krankheitsstadien relevant reduziert. Auch die Angehörigen profitieren von einer spürbaren Entlastung durch die Verringerung der notwendigen Pflegezeit.

Befragung von Patienten und Angehörigen

In der Studie wurde in 39 Praxen und 8 Kliniken die zusätzliche Gabe von Tolcapon zu einer bestehenden Levodopatherapie bei 125 Patienten (Hoehn & Yahr Stadium II–IV) geprüft. Studienleiter war Prof. Dr. Thomas Müller, Berlin. Das Besondere an dieser Studie: Neben den Patienten, die zur Intensität der nichtmotorischen Symptome befragt wurden, konnten auch die Angehörigen über die damit verbundenen Belastungen berichten.

Weniger Müdigkeit – bessere Stimmung

Die Intensität der Symptome, ermittelt anhand der NMS-Skala [3], reduzierte sich gegenüber dem Ausgangswert signifikant um 26%. Besonders deutlich waren die Effekte in den Bereichen Schlaf/Müdigkeit und Stimmung/Denkvermögen. Die Linderung der nichtmotorischen Symptome war von signifikanten Verbesserungen der kognitiven Funktionen, des Verhaltens, der Stimmung und der intellektuellen Einschränkung (UPDRS-I; Unified Parkinson's Disease Rating Scale) um 17% sowie der Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS-II) um 18% begleitet. Die Beurteilung der Patienten mittels NMS-Fragebogen [4] bestätigte die Bewertung der Ärzte.

Pflegeaufwand sinkt erheblich

Auch die Angehörigen (n = 67) profitieren von einer suffizienten Therapie des gesamten Symptomkomplexes. Dies spiegelt sich in einer ebenfalls signifikanten Verringerung der Angehörigenbelastung wider: Die Zeit, die sie für die Betreuung und Pflege der Patienten aufbringen mussten, sank durch die zusätzliche Einstellung auf Tolcapon um 80 Minuten pro Tag (von 390 auf 310 Minuten). Darüber hinaus wurde ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Tolcapon bestätigt.

Literatur

1 Witjas T et al. Neurology 2002; 59: 408–413
2 Ceravolo R et al. Synapse 2002; 43: 201–207
3 Chaudhuri KR et al. Mov Disord 2007; 22: 1901–1911
4 Storch A et al. Nervenarzt 2010; 81: 980–985

Quelle: nach Informationen der MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg v. d. Höhe

Tai-Chi und Qigong bei Morbus Parkinson

Neue komplementäre Therapiemöglichkeiten verbessern motorische und nichtmotorische Symptome

W. Kuhn

Patienten mit Morbus Parkinson oder anderen Bewegungsstörungen bemerken mit zunehmendem Krankheitsverlauf vermehrt die Nachteile der medikamentösen Therapie. Einerseits kann das Fortschreiten der Erkrankung nicht sicher aufgehalten werden, andererseits belasten die tägliche Einnahme vieler Medikamente und deren Nebenwirkungen die Patienten erheblich. Nicht ohne Grund werden daher zusätzlich zu den Standardmedikamenten vielfach komplementäre Therapien hinzugezogen. Neben westlichen Behandlungsmöglichkeiten (z. B. physikalische Therapie, Ergotherapie, Logopädie, Nordic Walking) finden alte asiatische Techniken zur Gesundheitsprävention und -regeneration wie zum Beispiel Qigong und Tai-Chi bei Patienten mit Bewegungsstörungen zunehmenden Anklang. Einen Überblick über den möglichen Nutzen und die bisherigen Erkenntnisse aus wissenschaftlicher Sicht gibt Prof. Dr. Dr. med. habil. Wilfried Kuhn, Schweinfurt.

Die medikamentöse Therapie steht im Mittelpunkt der Behandlung von motorischen und nichtmotorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit. Im weiteren Krankheitsverlauf tritt jedoch eine zunehmende Behinderung insbesondere durch Bewegungseinschränkungen auf, die pharmakologisch nur schwer zu beeinflussen sind.

Aktivierende Therapieverfahren wirken sich positiv auf die Motorik aus

In verschiedenen Studien der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass sich aktivierende Therapieverfahren wie Krankengymnastik, Ergotherapie und Logopädie positiv auf die Motorik der Patienten mit Parkinson auswirken können. Auch der Nutzen rein sportlicher Anwendungen wie zum Beispiel Nordic Walking und Laufbandtraining oder spezieller Interventionen (z. B. Anti-Freezing-Übungen) konnte belegt werden. Insbesondere für die Wirksamkeit amplitudenbasierter Therapien mit einem Training größerer Bewegungsamplituden (z. B. „BIG-Therapie“) konnte eine signifikante Verringerung des Motor-Scores der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Teil 3) nachgewiesen werden [1].

Komplementäre Therapiemöglichkeiten werden immer bedeutender

Allerdings gewinnen auch andere komplementäre Therapiemöglichkeiten zunehmend an Bedeutung. Insbesondere asiatische Bewegungsübungen wie zum Beispiel Qigong oder Tai-Chi können sich positiv auf parkinsonspezifische motorische und nichtmotorische Symptome auswirken.

Qigong umfasst vor allem Übungen zur Haltung, zur Koordination verschiedener Atmungsarten, zur Bewegung und zur Meditation. Die Wirksamkeit von Qigong zur Stabilisierung der Gesundheit, zur Reduktion eines hohen Blutdrucks und von Schmerzen sowie zur Modulation des Hormon- und Immunsystems konnte wissenschaftlich bereits belegt werden. Zur Behandlung der Parkinson-Krankheit mit Qigong wurden weltweit mehr als 150 Studien veröffentlicht. Obwohl lediglich wenige dieser Studien wissenschaftlichen Kriterien Stand halten, kann aufgrund des Gesamtbildes tendenziell von einem positiven Effekt auf die Parkinson-Krankheit ausgegangen werden.

Quelle: Thieme Verlagsgruppe, Fotograf: R. Schmittmann

Schmitz-Hübsch et al. [2] führten eine Studie mit insgesamt 32 Parkinson-Patienten und 24 Kontrollpersonen durch: Bei den Patienten in der Qigong-Gruppe zeigten sich nach 3, 6 und 12 Monaten signifikante Verbesserungen im UPDRS-Score (Teil 3). In einer anderen Interventionsstudie über 16 Wochen wurde Qigong mit Tai-Chi verglichen [3]. In beiden Gruppen verbesserten sich bei den Teilnehmern die Gehgeschwindigkeit, die Schrittlänge und das Gehvermögen.

Tai-Chi verbessert Balance und Gangkontrolle signifikant

Bei der traditionellen Technik des Tai-Chi steht die repetitive Durchführung von Bewegungsabfolgen im Mittelpunkt. Im Unterschied zum Qigong sind meditative Aspekte und Atmungstechniken von untergeordneter Bedeutung. In einer Studie zur Wirksamkeit von Tai-Chi wurden 195 Patienten mit Parkinson in 3 Gruppen aufgeteilt [4]. Die Patienten der Gruppe 1 übten Tai-Chi aus, die Patienten in Gruppe 2 erhielten ein Kräftigungstraining für die Haltungs- und Gangmuskulatur und die Pati-

Komplementäre Parkinson-Therapie

Ist eine ergänzende Vitaminsubstitution bei Levodopagabe sinnvoll?

T. Müller

Bei Patienten mit Parkinson gibt es viele Möglichkeiten, den Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität positiv zu beeinflussen. Eine frühzeitige medikamentöse Levodopagabe reduziert die Beschwerden bei Parkinson oft erheblich. Allerdings kann unter dieser Therapie eine Erhöhung des Homocysteinspiegels auftreten – ein Risikofaktor für Arteriosklerose und ein Verstärker von oxidativem Stress. Die Gabe von antioxidativen Vitaminen zusätzlich zur medikamentösen Therapie mit Levodopa ist daher ein wirksamer Ansatz, um die Krankheitsprogression zu verlangsamen, konstatiert Prof. Dr. Thomas Müller, Berlin.

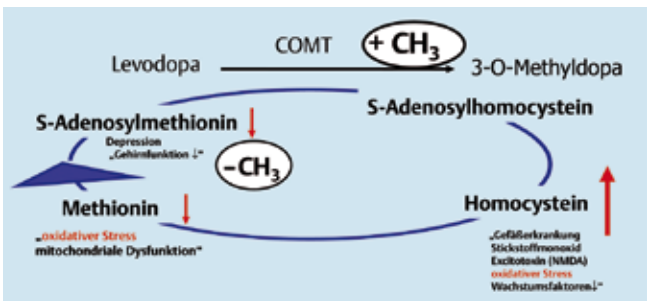


Abb. 1 **Abbau von Levodopa mit Begleitreaktion.** (COMT = Catechol-O-Methyltransferase, O = Sauerstoff, CH_3 = Methylgruppe, NMDA = N-Methyl-D-Aspartat) Quelle: [3, 4]

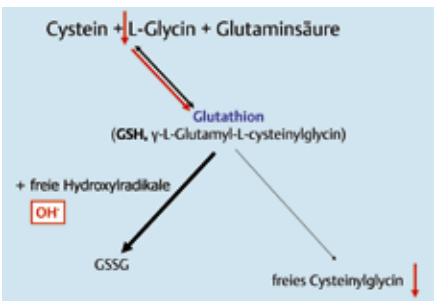


Abb. 2 **Umwandlung von reduziertem Glutathion (GSH) in oxidiertes Glutathion (GSSG).** (GSH = Glutathion, OH = Hydroxylgruppe) Quelle: [1]

Eine chronische Therapie mit Levodopa oder mit Valproinsäure führt zu einem Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut. Homocystein entsteht als Folge einer Sauerstoff-Methylierung (O-Methylierung) – einer durch Sauerstoff getriggerten Übertragung einer Methylgruppe. Diese Methylgruppe stammt von der Aminosäure Methionin, die anschließend über ein kurzlebiges Intermediärsubstrat in Homocystein umgewandelt wird. Beim Abbau von Levodopa über das Enzym Catechol-O-Methyltransferase zu 3-O-Methyldopa findet diese Begleitreaktion statt (Abb. 1). Je höher der Homocysteinspiegel ist, desto niedriger ist das Methylierungspotenzial, da die Verfügbarkeit von Methylgruppen begrenzt ist. Homocystein ist somit nicht nur – wie allgemein bekannt – ein Risikofaktor für Arteriosklerose und ein Verstärker von oxidativem Stress, sondern auch ein Biomarker für die Kapazität von Methylierungsprozessen.

Quelle: PhotoDisc

Verstärkt die Levodopagabe die Vulnerabilität gegenüber der Toxinexposition?

Methylierungsvorgänge sind bei der Entgiftung von endogenen und exogenen Giften essenziell. Bei einer chronischen Levodopagabe in höheren Dosen wird durch den Levodopaabbau via O-Methylierung durch den Methylgruppenverbrauch somit auch das Entgiftungspotenzial verringert. Dies kann für die Pathophysiologie und die Progredienz einer chronischen Neurodegeneration mit entscheidend sein. Eine chronische Gabe von Levodopa verstärkt daher die Vulnerabilität gegenüber der täglich vorkommenden Toxinexposition. Bei Parkinson-Patienten, die jahrelang mit hohen Levodopadosen behandelt werden, zeigt sich klinisch daher häufig eine axonale Polyneuropathie.

Vitamineinnahme als therapeutischer Ansatz

Der therapeutische Ansatz hierfür besteht in der Einnahme von Vitaminen, z. B. Folsäure und Vitamin B_{12}. Diese Vitamine sind Methylgruppendonatoren und fördern daher die reversible Umwandlung von Homocystein zu Methionin. Vitamin B_6 gibt ebenfalls Methylgruppen ab, fördert jedoch die irreversible Umwandlung von Homocystein in Cystein. Diese Aminosäure ist neben Glutamat ein wichtiges Substrat für die Synthese von Glutathion. Glutathion ist neben Vitamin C und E einer der potentesten Radikalfänger und verringert oxidativen Stress.

Oxidativer Stress und chronische Neurodegeneration

Oxidativer Stress spielt eine Schlüsselrolle bei chronischer Neurodegeneration und wird durch den Dopaminabbau in der Glia verstärkt. Katalysiert wird dies überwiegend durch das Enzym Monoaminooxidase B. Dieser Stoffwechselweg führt zu einer Produktion von Wasserstoffperoxid (H_2O_2). H_2O_2 ist stark membrangängig und geht leicht von Gliazellen in benachbarte Neurone über. In Gegenwart von Eisen bildet H_2O_2 hochreaktive Hydroxylradikale. Dementsprechend wurde in vitro eine zytotoxische Wirkung von Levodopa gezeigt, bedingt durch eine vermehrte Synthese freier Sauerstoffradikale einhergehend mit einer mitochondrialen Schädigung [1, 2].

Eine erhöhte Konzentration freier Sauerstoffradikale führt zu einem erhöhten Verbrauch von Glutathion, einhergehend mit einer Induktion des Enzyms Glutathionperoxidase. Dieses wandelt H_2O_2

enten der Gruppe 3 absolvierten lediglich Stretchingübungen. Insgesamt trainierten die Teilnehmer über 6 Monate jeweils 2-mal wöchentlich eine Stunde lang. Dabei verbesserte sich die Balance und die Gangkontrolle bei den Patienten in der Tai-Chi-Gruppe. Zudem reduzierte sich die Sturzhäufigkeit signifikant: Die Autoren der Studie beobachteten in der Tai-Chi-Gruppe insgesamt 62 Stürze, in der Gruppe mit Krafttraining 133 und in der Stretchinggruppe 186.

Tai-Chi und Qigong sollten regelmäßig ausgeübt werden

Allerdings sind weitere Studien notwendig, um die positiven Effekte von Qigong und Tai-Chi bei Patienten mit Morbus Parkinson wissenschaftlich zu sichern. Unabhängig davon sollten aufgrund der bereits gesicherten gesundheitlichen Vorteile dieser asiatischen Methoden Patienten mit Parkinson Tai-Chi und/oder Qigong in ihr regelmäßiges komplementäres Übungsprogramm aufnehmen. Die anzuwendenden Übungen sollten von einem erfahrenen Tai-Chi- und Qigong-Lehrer ausgearbeitet und zusammen mit dem behandelnden Neurologen an die Patienten individuell angepasst werden. Welche Übungen für Patienten mit Parkinson besonders geeignet sind, muss im Einzelfall entschieden werden. Weitere wissenschaftliche Studien hierzu sind jedoch wünschenswert.

Literatur

1 Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update. Mov Disord 2011; Suppl 3: S2–41
2 Schmitz-Hübsch T, Pyfer D, Kielwein K et al. Qigong Exercise for the symptoms of Parkinson's Disease. Mov Disord 2006; 21: 543–548
3 Hass CJ, Waddell DE, Wolf SL et al. The influence of tai-chi training on locomotor ability in Parkinson's disease. Ann Meeting of Amer Soc of Biomechanics (21.09.2006). Im Internet: http://www.asbweb.org/conferences/2006/pdfs/154.pdf (Stand: 20.12.2012)
4 Li F, Harmer P, Fitzgerald K et al. Tai-chi and postural instability in patients with Parkinson's disease. N Engl J Med 2012; 366: 511–519

Prof. Dr. Dr. med. habil. Wilfried Kuhn, Neurologische Klinik, Leopoldina-Krankenhaus der Stadt Schweinfurt GmbH

Mittwoch, 13. März 2013

Komplementäre Parkinson-Therapie
18:00–19:30 Uhr, Saal Barbarossa
(18:00–18:22 Uhr: Tai-Chi und Qigong bei Morbus Parkinson und anderen Bewegungsstörungen)

Biomarkerstudien bei frühem und fortgeschrittenem Morbus Parkinson

Was können wir von ihnen für die prämotorische Phase lernen?

B. Mollenhauer

Die klinische Diagnose des Morbus Parkinson basiert derzeit auf rein motorischen Kriterien der UK Brain Bank. Allerdings wird die Diagnose häufig erst dann gestellt, wenn über 50 % der dopaminergen Neuronen degeneriert sind. Für den Einsatz von neuroprotektiven Substanzen, die in Zukunft zur Verfügung stehen werden, kommt sie somit zu spät. Daher werden zunehmend Studien zur sogenannten prodromalen oder prämotorischen Phase initiiert. Ziel ist die Identifizierung und Charakterisierung der Symptome vor dem Ausbruch der motorischen Symptome und die Etablierung von Biomarkern, die Personen mit einem höheren Risiko für Parkinson identifizieren, berichtet Prof. Dr. Brit Mollenhauer, Kassel.

Quelle: PhotoDisc

Objektivierbare Biomarker werden für die frühe Diagnosestellung und für die Abbildung der Progression (sowie eines möglichen neuroprotektiven Therapieeffekts) untersucht. Derzeit stehen Daten zu objektivierbaren Biomarkern in der prämotorischen Phase noch nicht zur Verfügung. Daher können Biomarkerstudien beim frühen und fortgeschrittenen Morbus Parkinson helfen, auch Biomarker für die prämotorische Phase zu identifizieren. Bisherige klinische Studien zum Nachweis eines möglichen krankheitsmodifizierenden Effekts scheiterten aufgrund der mangelnden Abbildung der biologischen Effekte als Endpunkt [1, 2].

Viele Biomarkerkandidaten in den letzten Jahren getestet

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Biomarkerkandidaten für den Morbus Parkinson in biologischen Flüssigkeiten, in der strukturellen und funktionellen Bildgebung und in weiteren Untersuchungen (z. B. Riechtest) getestet. Untersuchungen zu Markern im Liquor cerebrospinalis und Blut erfolgten meist in Querschnittsstudien. Longitudinale Daten fehlen bislang, werden jedoch derzeit erhoben.

In der unizentrischen DeNoPa-Studie der Paracelsus-Elena-Klinik in Kassel wurde eine Kombination aus Fragebögen bezüglich nichtmotorischer Störungen, einem Riechtest, einer Polysomnografie und einer Hirnparenchymsonografie entwickelt. Anhand dieser ließen sich die aufgenommenen 159 frühen De-novo-Parkinson-Patienten von 110 gesunden Kontrollpersonen zu 95 % abgrenzen [3].

Marker für die Progression des Morbus Parkinson gesucht

Die Rekrutierung von Teilnehmern für eine multizentrische Studie zu Progressionsbiomarkern bei De-novo-Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen der Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research (Parkinson Progression Marker Initiative, PPMI) wird Anfang 2013 abgeschlossen [4]. In der 5-jährigen Studie sollen Marker für die Progression des Morbus Parkinson gefunden werden. Hierfür werden neben klinischen und neuropsychologischen Tests auch nuklearmedizinische (DaTSCAN™) und strukturelle bildgebende Verfahren (MRT) sowie regelmäßige Blut- und Liquorabnahmen durchgeführt. Insgesamt nehmen 400 Patienten mit sehr frühem Beginn des Morbus Parkinson und 200 gesunde Kontrollpersonen an 18 Zentren in den USA und 4 Zentren in Europa teil (2 deutsche Zentren: Universität Tübingen und Paracelsus-Elena Klinik in Kassel/Universität Marburg). Ziel ist die Validierung bereits bekannter Marker (wie α-Synuklein und DJ-1 im Liquor und Blut) und die Bereitstellung von Probenmaterial und von Daten für die weitere weltweite Biomarkerforschung. Zur Validierung und Etablierung weiterer Markerkandidaten für den Morbus Parkinson können sich interessierte Wissenschaftler um Proben bewerben (www.ppmi-info.org).

Fortgeschrittene Biomarkervalidierung bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen

Die Biomarkervalidierung ist bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel dem Morbus Alzheimer bereits einen Schritt weiter. In den frühen 1990er Jahren wurden hier erste Hinweise für Markerkandidaten gefunden und in Studien validiert. In Studien mit Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen („mild cognitive impairment") konnte mit der Kombination aus erniedrigtem β-Amyloid 1–42 und erhöhten Tau-Proteinen für die Vorhersage der Konvertierung in einen Morbus Alzheimer eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 83 % erreicht werden [5]. Die Ergebnisse der kürzlich publizierten DIAN-Studie (Dominantly Inherited Alzheimer Network) zeigten bei Personen mit einem genetischen Risikoprofil eine Veränderung der Liquormarker bereits 15–25 Jahre vor dem Ausbruch der zu erwartenden ersten Symptome [6].

Biomarker bei Personen mit erhöhtem Parkinson-Risiko

Um Biomarkerkandidaten aus den genannten Parkinson-Studien ebenfalls bei Personen mit einem Risiko für einen Morbus Parkinson prämotorisch zu untersuchen, gibt es neue Ansätze wie beispielsweise eine Substudie der oben genannten PPMI-Studie (sog. P-PPMI-Studie; Prodromal Parkinson Progression Marker Initiative). In dieser werden voraussichtlich ab Anfang 2013–2015 rund 100 Personen mit Hyposmie, REM-Schlafverhaltensstörung und/oder LRRK2-Mutation aufgenommen und – ähnlich wie in der PPMI-Studie – longitudinal betrachtet werden. Erste Ergebnisse liegen voraussichtlich frühestens 2015 vor.

Literatur

1 Elm JJ, Goetz CG, Ravina B et al. A responsive outcome for Parkinson's disease neuroprotection futility studies. Ann Neurol 2005; 57: 197–203
2 Wang LH, Johnson EM, Jr. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. Neurology 2008; 71: 462; author reply 462–463
3 Mollenhauer B, Trautmann E, Sixel-Döring F et al. Non-motor symptoms and diagnostic investigations in de novo Parkinson's disease from the DeNoPa Study. Cross sectional analysis of baseline date. 2012 submitted
4 Frasier M, Chowdhury S, Sherer T et al. The Parkinson's progression markers initiative: A prospective biomarker study. Mov Disord 2010; 25 (Suppl. 2): P340
5 Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol 2006; 5: 228–234
6 Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012; 367: 795–804

Prof. Dr. Brit Mollenhauer, Paracelsus Elena-Klinik Kassel

Freitag, 15. März 2013

Diagnostik in der prämotorischen Phase
15:00–16:30 Uhr, Saal Barbarossa
(15:00–15:30 Uhr: Biomarkerstudien bei frühem und fortgeschrittenem M. Parkinson und was wir von ihnen für die prämotorische Phase lernen können)

zu H_2O um und verringert oxidativen Stress. Dabei wird die monomere Form von Glutathion in die Dimervariante Glutathiondisulfid (GSSG) und nicht in den Glutathionmetaboliten Cysteinylglycin umgewandelt (Abb. 2).

Cysteinabfall als Folge einer hochregulierten Glutathionbildung

Dementsprechend wurde bei Patienten mit Parkinson nach einmaliger Gabe von 200 mg Levodopa/Carbidopa ein Abfall des Cysteinylglycins als Hinweis für eine durch freie Sauerstoffradikale ausgelöste Umwandlung von Glutathion in GGSG gezeigt [3]. Zudem konnte ein Cysteinabfall beobachtet werden. Dieser kann als Folge einer hochregulierten Glutathionbildung durch vermehrt aufgetretenen oxidativen Stress unter Levodopagabe interpretiert werden [4].

Ergänzende Vitaminsubstitution bei Levodopagabe vorteilhaft

Vor diesem Hintergrund ist die Gabe von antioxidativen Vitaminen wie zum Beispiel Ascorbinsäure oder Tocopherol bei chronischer Levodopagabe sinnvoll. In der ELLDOPA-Studie (Earlier vs. Later LD in Parkinson's disease) wurden Patienten nach 9-monatiger Levodopatherapie mit Patienten nach analoger Placebotherapie verglichen. Hierbei zeigte sich bei den Patienten der Placebogruppe 2 Wochen nach Behandlungsende eine höhere Dichte des präsynaptischen Dopamintransporters [3]. Dies kann ebenfalls als mögliche Schädigung von präsynaptischen dopaminergen Neuronen durch vermehrten oxidativen Stress nach Levodopatherapie interpretiert werden.

Literatur

1 Müller T. Catechol-O-methyltransferase enzyme: cofactor S-adenosyl-L-methionine and related mechanisms. Int Rev Neurobiol 2010; 95: 49–71
2 Müller T. Motor complications, levodopa metabolism and progression of Parkinson's disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011; 7: 847–855
3 Müller T, Muhlack S. Cysteinylglycine reduction as marker for Levodopa induced oxidative stress in Parkinson's disease patients. Mov Disord 2011; 26: 543–546
4 Müller T, Muhlack S. Cysteine decrease following acute Levodopa intake in patients with Parkinson's disease. Neurosci Lett 2012; 521: 37–39

Prof. Dr. Thomas Müller, Klinik für Neurologie, St. Joseph-Krankenhaus Berlin-Weißensee

Mittwoch, 13. März 2013

Fortbildung für Niedergelassene 2: Komplementäre Parkinson-Therapie
18:00–19:30 Uhr, Saal Barbarossa
(18:45–19:07 Uhr: Ist eine ergänzende Vitaminsubstitution bei Levodopagabe sinnvoll?)

Neurogenese beim Parkinson-Syndrom

Gibt es neue Perspektiven?

J. Winkler

Die sporadische Parkinson-Krankheit ist neben den klassischen motorischen Symptomen sehr früh mit nichtmotorischen Symptomen wie einer Hyposmie, respektiver Angst, Depressionen und kognitiven Defiziten assoziiert. Zusätzlich wird durch zahlreiche Studien deutlich, dass die nichtmotorischen Symptome mehrere Jahre vor dem Beginn motorischer Defizite auftreten, erläutert Prof. Dr. med. Jürgen Winkler, Erlangen.

Die adulte Neurogenese beziehungsweise die Existenz adulter neuraler Stammzellen wurde in der Subventrikulärzone/Bulbus olfactorius und im Hippocampus vor etwa 40 Jahren initial an Nagetieren und später im humanen Gehirn nachgewiesen. In den letzten 10 Jahren untersuchten Wissenschaftler diese Gehirnregionen nicht nur anatomisch, sondern analysierten ebenfalls

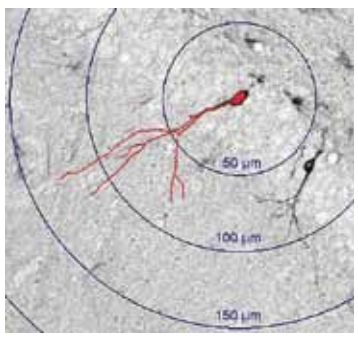


Abb. 1 **Pathologisch veränderte Dendritenverzweigung einer neu gebildeten Doublecortin⁺-Nervenvorläuferzelle im Hippocampus eines transgenen Parkinson-Modells.**
Quelle: Prof. Dr. med. Jürgen Winkler, Universitätsklinikum Erlangen

die physiologische Rolle der adulten Neurogenese respektive im Zusammenspiel mit altersassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen.

Sind nichtmotorische Symptome mit einer gestörten Neurogenese assoziiert?

Adulte neurale Stammzellen sind multipotente Zellen. Ihre Hauptcharakteristika sind die lebenslange Existenz, die Fähigkeit zur Proliferation und Selbsterneuerung sowie die Differenzierung und Integration in neurale Netzwerke.

Die Arbeitsgruppe der Abteilung für Molekulare Neurologie, Universitätsklinikum Erlangen, versucht die Frage zu klären, ob nichtmotorische Symptome beim Morbus Parkinson mit einer gestörten adulten Neurogenese assoziiert sind. Neben den akuten Läsionsmodellen zu präklinischen Aspekten des dopaminergen Defizits führte die Arbeitsgruppe zur Klärung dieser Frage insbesondere Untersuchungen an transgenen Parkinson-Modellen und an postmortalem Hippocampusgewebe von Patienten mit Parkinson durch.

Beeinträchtigte hippocampale Reifung und Integration neu gebildeter Zellen

Für den Bulbus olfactorius wies die Arbeitsgruppe kürzlich in einem transgenen Synukleinmodell nach, dass die eingeschränkte olfaktorische Neurogenese direkt von der Expression des humanen Wildtyp-α-Synukleins abhängig ist [1]. Zusätzlich gelang der Nachweis, dass die Reifung und Integration neu gebildeter Zellen bei Patienten mit Parkinson im Hippocampus beeinträchtigt ist [2]. In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass die afferenten Verbindungen beziehungsweise die Dendriten neu gebildeter Nervenzellen bei Synukleinopathien gestört sind (Abb. 1). In einer weiteren Studie fanden die Autoren Hinweise darauf, dass durch serotonerge Wiederaufnahmeinhibitoren die gestörte hippocampale Neurogenese in transgenen Synukleinmodellen wieder hergestellt werden kann [3].
Diese 3 Studien werden durch die Ergebnisse anderer Gruppen ergänzt, die die subventrikuläre Zone von Patienten mit Parkinson analysierten: Hier konnte belegt werden, dass adulte neurale Stamzellen zur Proliferation und Differenzierung fähig sind.

Mechanismus der gestörten Neurogenese noch nicht vollständig verstanden

Zusammenfassend sind nichtmotorische Symptome beim Morbus Parkinson wahrscheinlich sehr eng mit einer gestörten adulten Neurogenese assoziiert. Bei den Patienten können durch eine etablierte dopaminerge Stimulation nichtmotorische Symptome lediglich sehr begrenzt verbessert werden. Vor diesem Hintergrund scheint die Stimulation dieser endogenen neuronalen Plastizität mittels komplementärer pharmakologischer Ansätze zumindest sehr vielversprechend, obwohl der exakte Mechanismus der gestörten adulten Neurogenese bei der Parkinson-Krankheit noch nicht vollständig verstanden ist.

Literatur

1 May V, Nuber S, Marxreiter F et al. Impairment of olfactory bulb neurogenesis depends on the presence of human wild type alphasynuclein. Neurosci 2012; 222: 343–355
2 Winner B, Regensburger M, Schreglmann S et al. Role of α-synuclein in adult neurogenesis and neuronal maturation in the dentate gyrus. J Neurosci 2012; accepted
3 Kohl Z, Winner B, Ubhi K et al. Fluoxetine rescues impaired hippocampal neurogenesis in a transgenic A53T synuclein mouse model. Eur J Neurosci 2012; 35: 10–19

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler, Abteilung für Molekulare Neurologie/ Bewegungsambulanz, Universitätsklinikum Erlangen

Mittwoch, 13. März 2013

Regenerative Therapien bei neurodegenerativen Erkrankungen 18:00–19:30 Uhr, Salon Echter (19:08–19:30 Uhr: Neurogenese beim Parkinson-Syndrom: neue Perspektiven)

Pathogenese des Morbus Parkinson

Welche Rolle spielt das Neuromelanin?

E. Koutsilieri

Die idiopathische Parkinson-Krankheit ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, deren Auslöser bis heute nicht nachgewiesen ist. Bekannt ist, dass im Erkrankungsverlauf Neuronen absterben, die den wichtigen Botenstoff Dopamin produzieren. Wodurch dies jedoch ausgelöst wird, ist noch immer unklar, betont Prof. Dr. Eleni Koutsilieri, Würzburg.

Auffällig ist, dass die betroffenen Neuronen im Gegensatz zu anderen Neuronen das Pigment Neuromelanin enthalten. Dies legt die Vermutung nahe, dass Neuromelanin der Schlüssel zur Lösung der Frage sein könnte, warum dopaminerge Neuronen bei der Parkinson-Krankheit absterben.

Neuromelanin – das schwarze Pigment im Gehirn

Neuromelanin bildet sich im Zytoplasma dopaminerger Neuronen ab einem Alter von 3–5 Jahren. Die Neuromelaninmenge nimmt bis zu einem Alter von 20 Jahren zu; im weiteren Lebensverlauf intensiviert sich die dunkle Farbe des Pigments [1].

Neuromelanin entsteht aus einer Polymerisationsreaktion von Katecholaminen (zu denen auch Dopamin gehört) und enthält neben dem Melaningerüst ebenfalls Proteine und Lipide [2]. Ob Neuromelanin eine physiologische Funktion hat, ist bisher noch nicht bekannt.

Der immunologische Hintergrund der Parkinson-Krankheit

In einigen Studien konnte ein neuroinflammatorischer Hintergrund für die Parkinson-Krankheit nachgewiesen werden. Zudem wurden in den Gehirnen gestorbener Parkinson-Patienten aktivierte Mikrogliazellen in den Arealen gefunden, die während der Erkrankung absterben [3]. In einer weiteren Post-mortem-Studie stellten die Autoren eine Bindung von Antikörpern gegen dopaminerge Neuronen fest [4]. Des Weiteren wurden bei Patienten mit Parkinson verschiedene Autoantikörper nachgewiesen, die gegen Strukturen wie zum Beispiel α-Synuklein, GM1-Gangliosid oder Melanin gerichtet sind. Diese könnten bei Morbus Parkinson eine wichtige Rolle spielen [3, 5, 6].
Die Autoren einer anderen Studie stellten in Gewebeschnitten aus der Substantia nigra von Parkinson-Patienten eine Bindung von C1q-Komplementfaktoren an extrazelluläres Neuromelanin fest – ein Hinweis auf eine Opsonisierung des Neuromelanins mit Antikörpern [7]. Folglich sind Autoimmunprozesse bei der Parkinson-Krankheit nachweisbar. Doch wodurch werden diese ausgelöst?

Neuromelanin aktiviert dendritische Zellen

Die Arbeitsgruppe des Instituts für Virologie und Immunbiologie, Würzburg, wies nach, dass Neuromelanin in vitro von dendritischen Zellen aufgenommen wird und diese aktiviert, sodass die Zellen zu immunstimulierenden Zellen heranreifen [8]. Dendritische Zellen sind die erste Anlaufstelle bei der Bildung einer adaptiven Immunantwort. Werden die Zellen aktiviert, wandern sie zu Lymphknoten und präsentieren dort die aufgenommenen Antigene. Dadurch können sie eine Immunreaktion auslösen, die sich gegen die erkannten Antigenstrukturen richtet. Demnach kann Neuromelanin selbst zu einer Aktivierung der dendritischen Zellen führen.

Warum ist diese Beobachtung bemerkenswert?

Diese Beobachtung ist bemerkenswert, da ein solcher Kontakt eine Präsentation von Neuromelanin in den Lymphknoten zur Folge hätte. Damit würde das Immunsystem erstmalig Kontakt zu solchen Antigenstrukturen erhalten, die normalerweise hinter der Blut-Hirn-Schranke vor den Komponenten des Immunsystems verborgen sind [4]. In einem derartigen Szenario könnte eine Autoimmunreaktion gegen Neuromelanin selbst oder aber gegen Antigene gebildet werden, die zusammen mit Neuromelanin – gewissermaßen als Trojanisches Pferd – dem Immunsystem präsentiert werden.

Mögliche autoimmunogene Ursache könnte neue Therapieoptionen eröffnen

Die Ursachenforschung der Parkinson-Krankheit ist ein zentraler Bestandteil für die Entwicklung neuer Therapiestrategien, die über die bisher verfügbaren, rein symptomatisch wirksamen Möglichkeiten hinausgehen. Die Aufklärung einer möglichen autoimmunogenen Ursache der Erkrankung könnte damit neue Optionen hinsichtlich der Diagnose und Therapie des Morbus Parkinson eröffnen, die bislang nicht im Fokus der Parkinson-Forschung stand.

Literatur

1 Fedorow H, Halliday GM, Rickert CH et al. Double. 2006. Evidence for specific phases in the development of human neuromelanin. Neurobiol Aging 2006; 27: 506–512
2 Aime S, Bergamasco B, Casu M et al. 2000. Isolation and 13C-NMR characterization of an insoluble proteinaceous fraction from substantia nigra of patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2000; 15: 977–981
3 Vroon A, Drukarch B, Bol JG et al. Neuroinflammation in Parkinson's patients and MPTP-treated mice is not restricted to the nigrostriatal system: microgliosis and differential expression of interleukin-1 receptors in the olfactory bulb. Exp Gerontol 2007; 42: 762–771
4 Orr CF, Rowe DB, Mizuno Y et al. A possible role for humoral immunity in the pathogenesis of Parkinson's disease. Brain 2005; 128: 2665–2674
5 Zappia M, Crescibene L, Bosco D et al. Anti-GM1 ganglioside antibodies in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 2002; 106: 54–57
6 Zecca L, Gallorini M, Schunemann V et al. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. J Neurochem 2001; 76: 1766–1773
7 Depboylu C, Schafer MK, Arias-Carrion O et al. Possible involvement of complement factor C1q in the clearance of extracellular neuromelanin from the substantia nigra in Parkinson disease. J Neuropathol Exp Neurol 2011 70:125–132
8 Oberlander U, Pletinckx K, Dohler A et al. Neuromelanin is an immune stimulator for dendritic cells in vitro. BMC Neurosci 2011; 12: 116
9 Koutsilieri E, Lutz MB, Scheller C. Autoimmunity, dendritic cells and relevance for Parkinson's disease. J Neural Transm 2013; 120: 75–81

Prof. Dr. Eleni Koutsilieri, Institut für Virologie und Immunbiologie, Würzburg

Freitag, 15. März 2013

Neurobiologie von Neuromelanin und dessen mögliche Pathofunktion bei der Parkinson-Krankheit 09:00–11:00 Uhr, Saal Frankonia (09:00–10:00 Uhr: Wird die Parkinson-Krankheit durch eine Neuromelanin stimulierte Immunantwort hervorgerufen?)

Demenz bei Morbus Parkinson

Frühzeitige Erkennung einer Demenz als Chance für eine optimierte Therapie

I. Liepelt-Scarfone

Kognitive Störungen sind bei Patienten mit Morbus Parkinson kein seltenes Phänomen. Das Risiko für eine Demenz ist bei diesen Patienten circa 6-mal höher als bei gesunden Personen vergleichbaren Alters. Allein in Deutschland sind etwa 30 % der Patienten mit Parkinson von einer Demenz betroffen. Es wird angenommen, dass die Zahl der Betroffenen nach 10-jähriger Erkrankungsdauer auf ungefähr 80 % steigt. Neben Bewegungsstörungen erhöht eine Demenz die Stressbelastung für die Patienten und deren Angehörige in einem erheblichen Ausmaß. Ferner steigt die Sterblichkeitsrate. Zur Verbesserung der Lebensqualität ist es daher wichtig, den kognitiven Abbau möglichst frühzeitig zu erkennen und effizient zu behandeln, konstatiert Dr. rer. nat. Inga Liepelt-Scarfone, Tübingen.

Risikofaktoren für eine Demenz bei Parkinson

Das Risiko für eine Demenz steigt mit dem Lebensalter der Patienten sowie der Schwere und der Art der motorischen Beeinträchtigungen. Ein schlechtes Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie ist häufig ebenfalls mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Demenz assoziiert. Psychiatrische Begleiterscheinungen wie Depressionen und Halluzinationen sind bei Parkinson-Patienten mit Demenz erhöht und begünstigen ebenfalls den geistigen Leistungsabbau. Einer der wichtigsten Risikofaktoren sind jedoch leichte kognitive Einschränkungen.

Leichte kognitive Einschränkungen als Vorboten einer Demenz

Metaanalysen zeigen, dass bei durchschnittlich 27 % aller Patienten mit Parkinson leichte kognitive Einschränkungen („mild cognitive impairment“, PD-MCI) vorliegen [1]. Das klinische Bild der PD-MCI ist sehr heterogen: So sind eine Vielzahl unterschiedlicher kognitiver Domänen von Leistungseinbußen betroffen. Bei Patienten mit PD-MCI ist oftmals eine der kognitiven Domänen betroffen; das Gedächtnis ist in den Anfangsstadien nicht zwangsläufig beeinträchtigt. Insbesondere sind Störungen in den visuell-räumlichen Fähigkeiten, den Exekutivfunktionen und in den Gedächtnisleistungen nachweislich mit einem progredienten geistigen Leistungsabbau assoziiert. Eine Expertengruppe der Movement Disorder Society (MDS) schlug kürzlich Kriterien für die Definition der PD-MCI vor [2]. Diese umfassen diagnostische Richtlinien für ein Screening-Assessment (Level I) und eine umfassende neuropsychologische Testung (Level-II). Zukünftige Verlaufsstudien sind jedoch erforderlich, um den Vorhersagewert dieser neuen diagnostischen Kriterien für eine Demenz zu bestimmen.

Verlust der Alltagskompetenz als Kardinalzeichen der demenziellen Entwicklung

Das kognitive Leistungsprofil von Parkinson-Patienten mit und ohne Demenz unterscheidet sich in erster Linie quantitativ – weniger qualitativ – voneinander, da kognitive Einschränkungen bereits früh im Krankheitsprozess auftreten können. Folglich basiert die Klassifikation einer Demenz maßgeblich auf dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigungen.

Für eine frühzeitige Diagnosestellung und somit eine optimale Therapie der Patienten sind daher zuverlässige Angaben über den graduellen Verlust der Alltagskompetenz entscheidend. Hierfür sind Auskünfte von Angehörigen über beobachtbare Einschränkungen im Alltag wesentlich. Ein Problem bei Patienten mit Parkinson ist jedoch, dass die motorischen Schwierigkeiten neben den kognitiven Einschränkungen die Alltagskompetenz ebenfalls beeinflussen. Insbesondere Angehörige führen den Verlust der Selbstständigkeit im Alltag der Patienten häufig auf die Bewegungsstörung zurück und ziehen weniger kognitive Einschränkungen in Betracht. Den Parkinson-Patienten selbst fällt die vermehrte Inaktivität zumeist weniger auf.

Quantitative Verfahren zur frühen Diagnosestellung hilfreich

Für den klinischen Alltag wären daher quantitative Verfahren vorteilhaft, die bereits minimale Einschränkungen detektieren und objektivieren können und somit in sehr frühen Stadien einen Verlust der Alltagskompetenz markieren. Erste Ergebnisse zeigen, dass standardisierte Verfahren zur Abbildung der Alltagsaktivitäten in Ergänzung zu kognitiven Tests für die Diagnosestellung einer Demenz hilfreich sind. Dazu gehört zum Beispiel der „Pill Questionnaire“, der das Patientenwissen zur dopaminergen Medikation erfasst.

Quelle: Thieme Verlagsgruppe

Literatur

1 Litvan I, Aarsland D, Adler CH et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. Mov Disord. 2011; 26: 1814–1824

2 Litvan I, Goldman JG, Tröster AI et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines. Mov Disord. 2012; 3: 349–356

Dr. rer. nat. Inga Liepelt-Scarfone, Zentrum für Neurologie, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen

Donnerstag, 14. März 2013

Demenz bei Morbus Parkinson: Aktuelle Forschung und klinische Praxis
16:30–18:00 Uhr, Salon B. Neumann-Tiepolo
(16:30–17:00 Uhr: Früherkennung von Demenz bei Morbus Parkinson)

Neue Therapieansätze zur Demenz bei Morbus Parkinson?

Von der experimentellen Therapie in die Praxis

R. Dodel

Bei Patienten mit Parkinson können neben motorischen Symptomen auch psychische Symptome und Verhaltenssymptome auftreten. Kognitive Störungen sind häufig und führen im Krankheitsverlauf in vielen Fällen zu einer Demenz. Die Lebensqualität der Patienten wird hierdurch erheblich beeinträchtigt. Zudem sind die Belastung der Angehörigen und die Krankheitsprognose eine wichtige Indikation für eine Heimeinweisung und bringen damit weittragende gesundheitsökonomische Implikationen mit sich, berichtet Univ.-Prof. Dr. Richard Dodel, Marburg.

Derzeit gibt es 2 klinische Demenzsyndrome bei Patienten mit Parkinson: die Lewy-Körper-Demenz (DLK) und die Parkinson-Krankheit mit Demenz (PDD). Diese unterscheiden sich zunächst klinisch aufgrund der zeitlichen Abfolge der Symptome. Inwieweit eine definitive histopathologische Unterscheidung zwischen der Lewy-Körper-Demenz und der Parkinson-Krankheit mit Demenz möglich ist, wird noch diskutiert. Die typischen histopathologischen Veränderungen betreffen Lewy-Körper und Lewy-Neuriten. Zudem ist der Nachweis im Bereich umschriebener Prädilektionsstellen für die pathologische Bestätigung zwingend erforderlich.

Exekutive Störungen sind häufige neuropsychologische Dysfunktionen

Das neuropsychologische Bild einer Demenz unterscheidet sich bei Patienten mit Parkinson von dem, das bei der Alzheimer-Krankheit nachgewiesen werden kann. Exekutive Störungen gehören zu den häufigsten und oft auch ersten neuropsychologischen Dysfunktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson. Sie zeigen sich unter anderem bei der Wortgenerierung und hierbei deutlicher bei semantischen als bei formallexikalischen Aufgaben. Besonders stark treten sie jedoch bei alternierenden Aufgaben mit Kategorienwechsel auf.

In vielen Studien werden bei den Patienten Defizite im verbalen und nonverbalen Arbeitsgedächtnis sowie Defizite bezüglich der Aufmerksamkeitsfunktionen und der Inhibitionskontrolle berichtet. Darüber hinaus treten oft visuell-räumliche Beeinträchtigungen auf – ebenfalls bei solchen Tests mit wenigen motorischen Komponenten. Daher kann eine Demenz bei Patienten mit Parkinson mit einer fundierten neuropsychologischen Testung meist klar von anderen Demenzformen abgegrenzt werden.

Cholinesteraseinhibitoren zur Therapie der Demenz geeignet

Kognitive Veränderungen beim Morbus Parkinson sind Folge von krankheitsbedingten Störungen der dopaminergen, cholinergen und möglicherweise noradrenergen und glutamatergen Aktivität. Somit kann durch transmitterbasierte Behandlungsansätze die Kognition verbessert werden.

Nach der Einschätzung eines Cochrane Reviews von 2012 [1] und der Movement Disorders Society Task Force [2] sind zur Therapie der Demenz Cholinesteraseinhibitoren wie Rivastigmin geeignet und sollten auch bei anderen psychischen Symptomen und Verhaltenssymptomen (z. B. Halluzinationen) zunächst eingesetzt werden. Für andere Cholinesteraseinhibitoren oder Memantin gibt es nach der Movement Disorders Society Task Force derzeit keine ausreichende Evidenz.

Gibt es Medikamente, die den kognitiven Verfall verhindern?

Neuroprotektive und krankheitsmodifizierende Medikamente könnten den kognitiven Verfall bei Patienten mit Parkinson verbessern oder sogar verhindern. Derzeit gibt es jedoch noch keine solchen Medikamente. Eine Vielzahl von unterschiedlichen Ansätzen wird allerdings untersucht: Hierzu gehören neuartige pharmakologische Ansätze, zellbasierte Therapien, Gentransfers und Substanzen, die die Aggregation von β-Amyloid oder α-Synuclein verhindern. Insbesondere werden immuntherapeutische Ansätze bei verschiedenen demenziellen Erkrankungen getestet, die gegen eine Proteinaggregation zielen. Weitere experimentelle Therapieansätze umfassen trophische Faktoren.

Einen Schritt weiter in der Entwicklung sind Antagonisten des Adenosin-A2A-Rezeptors, bei denen bereits ein Effekt auf die Beweglichkeit nachgewiesen werden konnte. Zudem könnten sich diese ebenfalls auf die Kognition positiv auswirken. Allerdings wurden hierzu bislang noch keine Studien publiziert. Kürzlich erschienene Daten zu Antagonisten an Histamin-H3-Rezeptoren (v. a. im Nucleus tuberomamillaris des Hypothalamus; Rolle im Schlaf-Wach-Zyklus) weisen darauf hin, dass sich diese bei Patienten mit Parkinson ebenfalls positiv auf kognitive Störungen auswirken könnten [3].

Aufbau einer Forschungsplattform für die Entwicklung neuer Therapieansätze

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetzes Degenerative Demenzen (www.knd-demenzen.de) wird ein Forschungsverbund für die Untersuchung von Parkinson-Patienten mit Demenz gefördert. In 10 Zentren (Aachen, Bonn, Dresden, Frankfurt, Kassel, Kiel, Köln/Vechta, Marburg, Tübingen, Ulm) wurden bisher mehr als 700 Patienten mit Morbus Parkinson und kognitiven Störungen aufgenommen, die nun longitudinal für 3 Jahre untersucht werden. Neben Forschungsthemen hinsichtlich neuer Erkenntnisse zur Demenz bei Parkinson-Syndromen soll eine Forschungsplattform für die Entwicklung neuer Therapieansätze zur Behandlung der Demenz bei Morbus Parkinson weiterentwickelt werden.

Literatur

1 Rolinski M, Fox C, Maidment I, Mc Shane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD006504

2 Seppi K, Weintraub D, Coelho M et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2011; Suppl 3: S42–80

3 Schwartz JC. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. Br J Pharmacol 2011; 163: 713–721

Univ.-Prof. Dr. Richard Dodel, Neurologische Klinik, Philipps-Universität Marburg

Donnerstag, 14. März 2013

Demenz bei Morbus Parkinson: Aktuelle Forschung und klinische Praxis
16:30–18:00 Uhr, Salon B. Neumann-Tiepolo
(17:30–18:00 Uhr: Von der experimentellen Therapie in die Praxis)

Visuelle Störungen bei Parkinson-Syndromen

Veränderungen der Retina als Ausdruck der Neurodegeneration

E. H. Pinkhardt

Visuelle Störungen bei Morbus Parkinson wurden bereits in den 1970er Jahren beschrieben. Auch bei der Multisystematrophie und der progressiven supranukleären Parese sind Sehstörungen bekannt, die über die okulomotorischen Defizite hinausgehen. Klinisch äußern sich die Beschwerden bei Patienten jedoch meist nicht in einer ausgeprägten Störung der Sehschärfe, sondern führen unter anderem zu einer verminderten Kontrastwahrnehmung im Bereich der Fovea, wie es schon früh bei Parkinson-Patienten – zum Beispiel im Rahmen von auffälligen Ergebnissen bei Untersuchungen der Farbdiskrimination – beschrieben wurde, erläutert PD Dr. Elmar H. Pinkhardt, Ulm.

Sehstörungen bleiben häufig unentdeckt

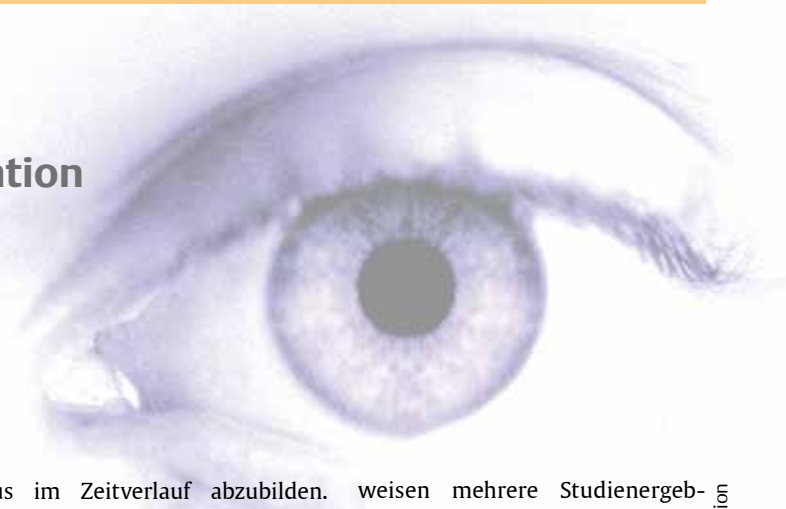
Sehstörungen werden bei Patienten mit Parkinson häufig erst spät erkannt oder bleiben unentdeckt, sodass zuverlässige Daten zum Zeitverlauf der visuellen Störungen in Relation zum Krankheitsverlauf nicht vorliegen. Das neuropathologische Korrelat der visuellen Störungen bei Morbus Parkinson ist ein dopaminerges Defizit der D1- und D2-Rezeptor vermittelten amakrinen Zellen. Diese sind wesentlich an der Modulation der Anordnung der Photorezeptoren in der Retina beteiligt. Der Nachweis eines retinalen Dopaminmangels konnte bisher lediglich neurochemisch in Post-mortem-Analysen geführt werden. Erst seit der Einführung der optischen Kohärenztomografie (OCT) ist eine In-vivo-Darstellung struktureller Veränderungen der Retina möglich.

Optische Kohärenztomografie erzeugt Schnittbild der Retina

Bei der OCT wird der maximale Laufzeitunterschied zweier Lichtstrahlen (Kohärenzlänge) dazu genutzt, die relative Weglänge des Lichts innerhalb eines Gewebeprofils (Retina) zu bestimmen. Insbesondere seit der Einführung der Fourier-Domain-OCT-Technik sind mittlerweile Auflösungen bis zu 3,5 µm möglich (die durchschnittliche Dicke der Retina beträgt etwa 200 µm), da die longitudinale Auflösung in die Tiefe des Materials lediglich von der spektralen Breite des gesendeten Lichts abhängt.
Die OCT wurde in der Neurologie zuerst bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt, um Veränderungen des Nervus opticus im Zeitverlauf abzubilden. Mittlerweile ist die Methode soweit etabliert, dass sie bereits als Verlaufsmarker zum Beispiel im Rahmen von Medikamentenstudien bei Multipler Sklerose eingesetzt werden kann.

Strukturelle Veränderungen der retinalen Schichten als früher Erkrankungsmarker

Hinsichtlich der Parkinson-Syndrome ist mit der OCT-Technik die Hoffnung verbunden, durch einen Dopaminverlust induzierte strukturelle Veränderungen der retinalen Schichten als frühen Erkrankungs- und Verlaufsmarker einsetzen zu können. Zumindest weisen mehrere Studienergebnisse darauf hin, dass bereits in frühen Erkrankungsstadien eine Ausdünnung der Retina und der retinalen Nervenfaserschicht auftreten. Mittels einer immer weiter verbesserten OCT-Technik, die mittlerweile eine nahezu vollständige retinale Einzelschichtanalyse ermöglicht, zeigt sich jedoch eine zunehmend heterogene Datenlage bei Morbus Parkinson: Einerseits konnten in neueren Untersuchungen signifikante Änderungen der Retinadicke nicht durchgehend bestätigt werden, andererseits erschwert eine Vielzahl von unterschiedlichen Auswertealgorithmen die Vergleichbarkeit ist vielmehr die Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkraniellen Ultraschalldiagnostik ein Risikomarker.



Quelle: DigitalVision

Klinische Diagnostik in der prämotorischen Phase

REM-Schlafverhaltensstörung als Marker für die spätere Entwicklung eines Morbus Parkinson?

W. H. Oertel

Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. In der Regel wird sie jedoch nur bei Patienten in einem neuropathologisch fortgeschrittenen Stadium – im Stadium der Degeneration der nigrostriatalen dopaminergen Neuronen (Stadium 3–4, [1]) – diagnostiziert. Erst in diesen Stadien treten die typischen motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit wie Bradykinese, Ruhetremor und Rigor auf, berichtet Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel, Universität Marburg. Allerdings zeigen sich bereits in den ersten beiden neuropathologischen Stadien („prämotorische Phase“) Störungen verschiedener nichtmotorischer Systeme.

Zu den Störungen der nichtmotorischen Systeme gehören unter anderem die Hyposmie, Schlaf-Traum-Regulationsstörungen, ein reduziertes Farbsehen, Depressionen, kognitive Einschränkungen und autonome Dysfunktionen. Viele Betroffene beachten diese Symptome nicht oder nehmen sie nicht wahr. Daher wäre in Zukunft die Durchführung krankheitsmodifizierender Studien mit Patienten im prämotorischen Stadium wichtig, um das Auftreten von Bradykinesie, Rigor oder Tremor zu verzögern. Der erste Schritt hierfür wäre daher die Identifikation von Personen, die sich in der prämotorischen Phase der Parkinson-Krankheit befinden.

REM-Schlafverhaltensstörung als präklinischer Marker

In den ersten beiden Stadien der Parkinson-Krankheit sind unter anderem der Bulbus olfactorius, der nachgeschaltete Nucleus olfactorius und bestimmte Strukturen der Medulla oblongata sowie des pontinem Tegmentum betroffen [1]. Diese Areale sind für die Entstehung einer Hyposmie und einer REM-Schlafverhaltensstörung (REM: sleep behaviour disorder) verantwortlich.
Die REM-Schlafverhaltensstörung ist durch eine Aufhebung der normalerweise im REM-Schlaf vorhandenen Atonie der Muskulatur und ein Ausagieren der Träume gekennzeichnet [2]. Aufgrund von langjährigen Verlaufsstudien ist es akzeptiert, dass die REM-Schlafverhaltensstörung eine Frühform von 3 α-Synukleinopathien (Parkinson-Krankheit, Multisystematrophie und Lewy-Körper-Demenz) ist und als präklinischer Marker die spätere Entwicklung der Parkinson-Krankheit mit einer hohen Spezifität voraussagt. Demnach erscheint die Parasomnie als geeignet, um die prämotorische Phase der Parkinson-Krankheit im Detail zu erforschen.

Identifizierung von Indikatoren und Biomarkern ist erforderlich

Bei einem Großteil, jedoch wahrscheinlich nicht bei allen Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung, wird sich im Verlauf ein Morbus Parkinson entwickeln. Daher ist es erforderlich, solche Indikatoren und Biomarker bei Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung zu identifizieren, die eine Parkinson-Krankheit vorhersagen können und gegebenenfalls eine zeitliche Einschätzung der Dauer der prämotorischen Phase erlauben.

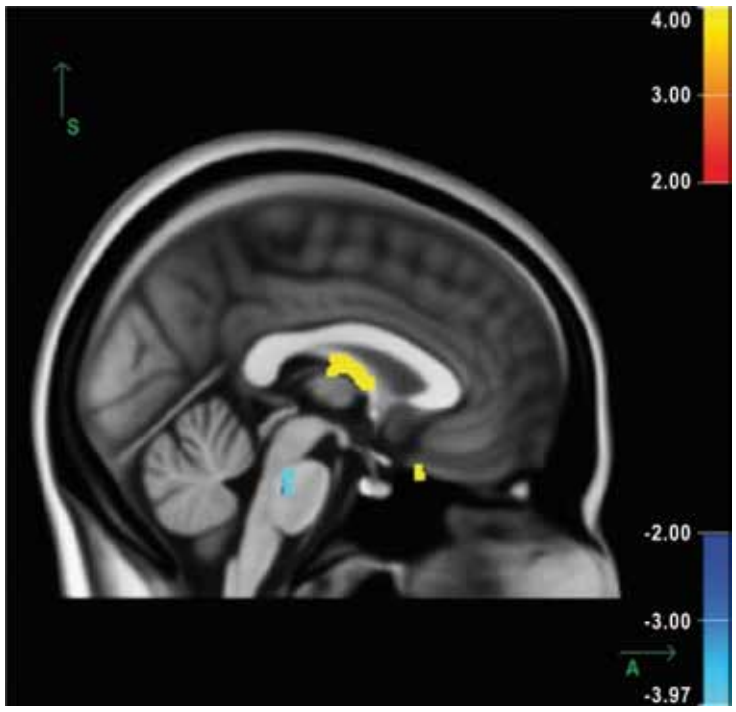


Abb. 1 Diffusion Tensor Imaging MRT (Durchschnittswert) von Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung: Anstieg der radialen Diffusivität in Fornix und olfaktorischer Region (gelb) und Reduktion der axialen Diffusivität im Pons (blau). [7]

Riechtestung ist für prämotorische Diagnostik hochsensitiv

In prospektiven Studien stellte sich die Riechtestung für die prämotorische Diagnostik als eine hochsensitive, jedoch nicht spezifische Untersuchungsmethode hinsichtlich der späteren Entwicklung eines Morbus Parkinson heraus, da etwa ein Drittel der älteren Menschen an einer Hyposmie leidet. Hinsichtlich der REM-Schlafverhaltensstörung ist es eher umgekehrt: Bei einer niedrigen Sensitivität besitzen Personen mit dem Phänotyp einer REM-Schlafverhaltensstörung die derzeit höchste Spezifität für das Risiko, eine Parkinson-Krankheit zu entwickeln [3].
Bezüglich autonomer Symptome gibt es ebenfalls Daten, die eine niedrige Spezifität und eine mäßige bis hohe Sensitivität belegen. Für andere „Biomarker“ (kardiale/autonome Symptome, Depressionen, Visusanomalien, kognitive Einschränkungen) liegen Daten mit nur mäßigem oder niedrigem Evidenzgrad vor. Zudem variieren die Sensitivität und Spezifität zwischen mäßig, niedrig und unbekannt. Für die Parkinson-Krankheit ist vielmehr die Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkraniellen Ultraschalldiagnostik ein Risikomarker.

Nuklearmedizinisches Imaging zeigt Grad der Degeneration des nigrostriatalen Systems an

Das klassische funktionelle Imaging des dopaminergen Systems mittels FP-CIT-SPECT[1] weist den Grad der Degeneration des nigrostriatalen Systems nach und wird daher frühestens im neuropathologischen Stadium 3 pathologisch [1]; nach heutiger Vorstellung bedeutet dies einige wenige Jahre vor der klinischen Manifestation der motorischen Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit [4].

Sympathische Innervation des Herzens ist oft im Frühstadium deutlich gestört

Mithilfe der MIBG-Szintigrafie[2] wird die sympathische Innervation des Herzens abgebildet. Diese ist bei vielen Patienten mit Parkinson bereits im Frühstadium deutlich gestört. Darüber hinaus ist diese Schädigung auch bei Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung in der prämotorischen Phase mit einer hohen Sensitivität nachweisbar [5]. Allerdings ist die Spezifität der MIBG-SPECT-Methode für α-Synukleinopathien derzeit noch nicht ausreichend untersucht.

---

[1] FP-CIT = 123I-N-ω-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) nortropane-; SPECT = Einzelphotonenemissionscomputertomografie
[2] MIBG = Meta-Iodbenzylguanidin
[3] FDG = Fluordesoxyglukose; PET = Positronenemissionstomografie

barkeit der Ergebnisse der einzelnen Arbeitsgruppen.

Bisher existieren nur wenige Studiendaten

Für OCT-Studien bei atypischen Parkinson-Syndromen existieren bisher lediglich 2 veröffentlichte Studien zur Multisystematrophie mit insgesamt 29 Patienten und eine Studie zur progressiven supranukleären Parese mit 15 Patienten. Allerdings ergeben sich bereits jetzt Hinweise darauf, dass bei beiden Krankheitsbildern spezifische Veränderungen einzelner retinaler Schichten vorliegen könnten, die eine Abgrenzung zum Morbus Parkinson und Gesunden ermöglichen. Aufgrund der bisher geringen Patientenzahlen müssen diese Ergebnisse jedoch in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Zusammengefasst hat die OCT jedoch das Potenzial, als Verlaufsmarker und sogar als früher Diagnosemarker bei Morbus Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen eingesetzt werden zu können. Hierfür sind jedoch weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven mit longitudinalem Studiendesign und aufeinander abgestimmten Messverfahren sowie Auswertealgorithmen notwendig. Dieses Ziel sollte auch hinsichtlich der Prävalenz atypischer Parkinson-Syndrome im Rahmen von multizentrischen Studien verfolgt werden.

PD Dr. Elmar H. Pinkhardt, Abteilung Neurologie, Universitätsklinik Ulm

Mittwoch, 13. März 2013

Das Auge als Zugang zu Pathophysiologie und klinischer Differenzialdiagnose bei Parkinson-Syndromen
18:00–19:30 Uhr, Salon B. Neumann-Tiepolo
(18:45–19:08 Uhr: Veränderungen der Retina als Ausdruck der Neurodegeneration bei Parkinson-Syndromen)

Vielversprechend sind die verschiedenen PET-Techniken (z. B. FDG-PET[3]), die unabhängig vom dopaminergen System in der Frühdiagnostik hilfreich sein können [6]. Abgesehen davon arbeiten mehrere Gruppen an der prämotorischen Identifikation der Parkinson-Krankheit mittels Magnetresonanztomografie (Abb. 1) [7].

Welche Fragen sind derzeit noch offen?

Zusammenfassend ist es nach heutigem Stand sehr wahrscheinlich, dass die idiopathische REM-Schlafverhaltensstörung für die spätere Entwicklung der Parkinson-Krankheit hochspezifisch ist. Durch die klinischen Kernsymptome und die international festgelegten polysomnografischen Kriterien ist es möglich, die Diagnose einer REM-Schlafverhaltensstörung korrekt zu stellen.

Allerdings sollten die Forschungsaktivitäten intensiviert werden: Zu klären bleibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit und mit welcher Latenz bei Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung die künftige Manifestation eines „motorischen" Parkinson-Syndroms vorhergesagt werden kann (unter der Berücksichtigung der Ergebnisse anderer Untersuchungen wie der Riechtestung, Untersuchungen des autonomen Nervensystems, neuropsychologischen Untersuchungen, der Farbsehtestung, nuklearmedizinischen Untersuchungen und der transkraniellen Sonografie). Derzeit kann noch nicht differenziert werden, ob sich bei Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung eine Parkinson-Krankheit, eine Multisystematrophie oder eine Lewy-Körper-Demenz entwickeln wird.

Literatur

1 Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24: 197–211
2 American Academy of Sleep Disorders. International Classification of Sleep Disorders – 2. Westchester, Ill: 2005
3 Postuma RB, Aarsland D, Barone P et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson`s disease. Mov Disord 2012; 27: 617–626 und Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. RBD as a Biomarker for neurodegeneration: The past 10 years. Sleep Med 2012; pii: S1389–9457(12)00329–2
4 Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. Lancet Neurol 2011; 10: 797–805
5 Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M et al. Follow-up study of cardiac ^{123}I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. Eur J Neurol 2011; 18: 1275–1278
6 Teune LK, Bartels AL, de Jong BM et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. Mov Disord 2010; 25: 2395–2404
7 Unger MM, Belke M, Menzler K et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. Sleep 2010; 33: 767–773

Dr. David Vadasz, Dr. Vincent Ries, Dr. Karla Eggert, Prof. Dr. Geert Mayer, Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel, Klinik für Neurologie, Philipps Universität Marburg

Freitag, 15. März 2013

Diagnostik in der prämotorischen Phase
15:00–16:30 Uhr, Saal Barbarossa
(15:30–16:00 Uhr: Klinische Diagnostik)

Die Asymmetrie der Parkinson-Krankheit

Ein vernachlässigtes Problem in der Pathogeneseforschung

W. Poewe

Ein einseitiger Symptombeginn und eine persistierende Asymmetrie des Schweregrades der motorischen Symptome zwischen den rechts- und linksseitigen Extremitäten sind ein zentraler Ankerpunkt der klinischen Diagnosekriterien des Morbus Parkinson. Spiegelbildlich weist die symmetrische Symptomausprägung eines Parkinson-Syndroms auf eine sich von der Parkinson-Krankheit unterscheidende Ätiologie hin, erläutert Prof. Dr. Werner Poewe, Innsbruck.

Die neuropathologische Basis für den Ausprägungsgrad der Bradykinese, Rigidität und – wenngleich etwas weniger streng korreliert – des Ruhetremors ist der Funktionsverlust dopaminerger Zellen, die aus der Pars compacta der Substantia nigra in das ipsilaterale Striatum (insbesondere in das Putamen) projizieren. Die gegenwärtigen Hypothesen zur Ursache der Neurodegeneration in der Substantia nigra bei Morbus Parkinson schließen genetische Faktoren und Umweltfaktoren ein, möglicherweise verstärkt durch Effekte des Alterns.

Neurodegeneration der Substantia nigra in beiden Gehirnhälften?

Unabhängig vom relativen ätiologischen Beitrag genetischer und nicht genetischer Faktoren wäre es zu erwarten, dass in der Pathogenese des dopaminergen Zellverlustes bei Morbus Parkinson die Substantia nigra beider Seiten des Mittelhirns gleichermaßen betroffen ist. Bezüglich der Pathogenese bleibt daher eine einfache Frage offen: Weshalb führen genetische, toxische oder andere Faktoren nicht im gleichen Ausmaß und im gleichen zeitlichen Verlauf zur Neurodegeneration der Substantia nigra in beiden Gehirnhälften?

Möglicher Zusammenhang zwischen Hemisphärendominanz und Vulnerabilität

Eine in den letzten Jahren immer wieder diskutierte Möglichkeit bezüglich der Neurodegeneration des Morbus Parkinson ist ein Zusammenhang zwischen Hemisphärendominanz und Vulnerabilität der Substantia nigra. Anatomische und physiologische Hemisphärenasymmetrien, die der Händigkeit und der Sprachdominanz zugrunde liegen, könnten Unterschiede in der Physiologie der rechtsseitigen und linksseitigen Substantia nigra beziehungsweise der von ihr beeinflussten motorischen Regelkreise bedingen. Zudem geht der stärkere Gebrauch der motorisch dominanten Hand möglicherweise mit einer vermehrten Anfälligkeit der kontralateralen motorischen Systeme (insbesondere auch der Substantia nigra) gegenüber einer die Parkinson-Krankheit auslösenden Noxe einher.

Erste Hinweise für eine Korrelation zwischen Händigkeit und Asymmetrie

2005 fanden Uitti et al. erstmals in einem Kollektiv mit mehr als 1000 Parkinson-Patienten Hinweise für eine Korrelation zwischen der Händigkeit und der Asymmetrie der Krankheitssymptomatik [1]. In einer Metaanalyse von insgesamt 10 Querschnitts- und Kohortenstudien mit klinischen Daten zum Beginn von Parkinson-Symptomen und insgesamt 4405 Patienten mit asymmetrischer Symptomatik ergaben sich wiederum deutliche Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Hemisphärendominanz und Asymmetrie der motorischen Symptome: Bei insgesamt etwa 4000 rechtshändigen Patienten traten bei zunächst 52,5 % die Symptome auf der rechten Seite und lediglich bei 40,5 % auf der linken Seite auf. Unter 348 linkshändigen Patienten war dagegen bei 59 % die linke und bei 41 % die rechte Körperhälfte von den ersten Symptomen betroffen. Diese Befunde waren statistisch hochsignifikant [2].

Ein Problem solcher retrospektiv erhobenen Daten zur Asymmetrie des Symptombeginns bei Morbus Parkinson ist jedoch, dass beginnende Symptome in der dominanten Hand subjektiv früher und deutlicher wahrgenommen werden könnten als in der nicht dominanten Hand.

Studie zur Asymmetrie der nigrostriatalen Denervierung

In einer Studie der Medizinischen Universität Innsbruck wurde die Asymmetrie der nigrostriatalen Denervierung untersucht (gemessen mit Dopamintransporter-SPECT mittels ß-CIT), um diesen möglichen subjektiven Verfälschungsfaktor bei der Definition der asymmetrischen Manifestation des Dopaminmangels auszuschließen [3]. Bei einer Serie von 68 Patienten war die Zahl der Patienten mit einem geringeren Dopamintransportersignal im linken Putamen signifikant größer als die Zahl derjenigen mit einer geringeren Traceraufnahme im rechten Putamen (49 vs. 19 Patienten, $p < 0{,}001$). Diese Beobachtung unterstützt die Validität retrospektiver klinischer Studien, die für eine stärkere Involvierung der linksseitigen Substantia nigra mit einer Prädominanz rechtsseitiger motorischer Symptome bei rechtshändigen Parkinson-Patienten sprechen.

Alternative Ursachen müssen weiter erforscht werden

Eine in diesem Zusammenhang diskutierte Hypothese bezieht sich auf mögliche vulnerabilitätssteigernde Effekte einer größeren „Inanspruchnahme" kontralateraler dopaminerger Zellen der Substantia nigra im Rahmen des aktiveren Gebrauchs der rechten oberen Extremität bei Rechtshändern. Dennoch belegt der Befund einer Subgruppe von rechtshändigen Patienten mit dominantem Signalverlust in der Dopamintransporter-SPECT auf der ipsilateralen Seite in der Studie der Medizinischen Universität Innsbruck [3], dass die Asymmetrie der dopaminergen Denervierung bei Morbus Parkinson nicht ausschließlich durch Aspekte der Hemisphärenasymmetrie erklärbar ist.

Daher müssen alternative Ursachen weiter erforscht werden. Hierzu gehört zum Beispiel die Hypothese, dass die Zellzahl in der Substantia nigra zwischen beiden Gehirnhälften unterschiedlich sein könnte. Hierdurch könnte sich möglicherweise ein ätiopathogenetischer Prozess auf einer Seite mit einer geringen Zellzahl früher und stärker ausprägen. Auch die Physiologie und das lokale Milieu bergen Möglichkeiten für funktionelle Asymmetrien zwischen der rechtsseitigen und linksseitigen Substantia nigra. Bislang ist dieses Gebiet jedoch ebenfalls kaum erforscht.

Asymmetrische Symptomausprägung bleibt ungelöstes Rätsel

Trotz aller beachtlicher Fortschritte in der Ätiopathogeneseforschung des Morbus Parkinson in den letzten 10–15 Jahren bleibt das einfache klinische Phänomen der asymmetrischen Symptomausprägung ein ungelöstes Rätsel. Die Aufklärung der asymmetrischen Neurodegeneration zugrunde liegenden Mechanismen dürfte wichtige Hinweise zur Pathogenese der Parkinson-Krankheit und zur Organisation des motorischen Basalgangliensystems liefern [4].

Literatur

1 Uitti RJ, Baba Y, Whaley NR et al. Parkinson's Disease: handedness predicts asymmetry. Neurology 2005; 64: 1925–1930
2 Melamed E, Poewe W. Taking sides: Is handedness involved in motor asymmetry of Parkinson's Disease? Mov Disord 2012; 27: 171–173
3 Scherfler C, Seppi K, Mair KJ et al. Left hemispheric predominance of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's Disease. Brain 2012; 135: 3348–3354
4 van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL et al. Handedness correlates with the dominant Parkinson side: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord 2012; 27: 206–210

Prof. Dr. Werner Poewe, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Donnerstag, 14. März 2013

Klinischer Paradigmenwechsel im Verständnis von Bewegungsstörungen
09:00–11:00 Uhr, Saal Frankonia
(10:30–11:00 Uhr: Die Asymmetrie der Parkinson-Krankheit: Ein vernachlässigtes Phänomen in der Pathogeneseforschung)

Eisen und katecholaminerge Systeme

Welche Rolle spielt die Eisentoxizität bei Morbus Parkinson?

P. Riederer

Viele Spurenelemente spielen als Biokatalysatoren eine wichtige regulatorische Rolle für die Synthese und den Abbau von lebenswichtigen Proteinen (z. B. Tyrosinhydroxylase) oder Aminen (z. B. Dopamin). Das Element Eisen gehört zu der Gruppe der Spurenelemente, die im Zusammenhang mit Erkrankungen des Gehirns besonders bedeutsam sind. Eisen ist in den verschiedenen Regionen des Gehirns unterschiedlich verteilt. Die höchsten Konzentrationen finden sich in den Arealen des extrapyramidalmotorischen Systems. Damit ist nach Ansicht von Prof. Dr. Peter Riederer, Würzburg, ein Zusammenhang zwischen einer gestörten Eisenhomöostase und extrapyramidalmotorischen Erkrankungen wie zum Beispiel Morbus Parkinson wahrscheinlich.

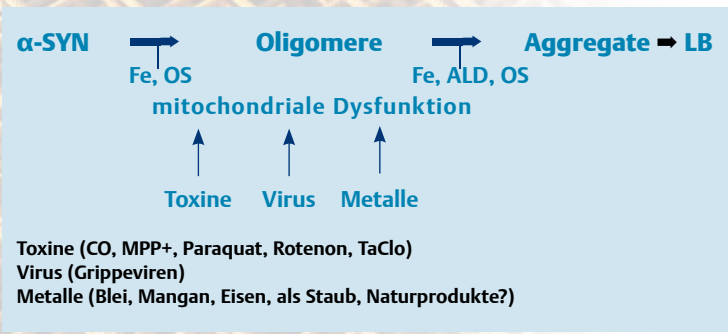


Abb. 1 **Eisen und oxidativer Stress induzieren α-Synukleinaggregation.**
(α-SYN = α-Synuklein, Fe = Eisen, OS = oxidativer Stress, ALD = Aldehyd, LB = Lewy-Körperchen, CO = Kohlenmonoxid, MPP+ = 1-Methyl-4-Phenylpyridinium-Ion, TaClo = 1-Trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolin)
Quelle: Prof. Dr. Peter Riederer, Universitätsklinikum Würzburg

Eisen ist ein sehr reaktionsfähiges Metall, das Oxidations- und Reduktionsvorgängen unterliegt. Derartige unkontrollierte Vorgänge sollten daher im Organismus vermieden beziehungsweise so gesteuert werden, dass sie an „physiologisch sinnvollen" Orten ablaufen. Eisen liegt daher in gebundener Form vor: Insbesondere ist es für die Speicherung und den Transport an Proteine wie Ferritin, Transferrin, Hämosiderin, Hämoglobin, Lactoferrin, Ferroportin oder das zweiwertige Metalltransportprotein 1 (DMT1) gebunden.

Neuromelanin enthaltende Nervenzellen im Fokus der Forschung

Die Arbeitsgruppe der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg, konnte zeigen, dass das Pigment Neuromelanin im Gehirn des Menschen Eisen sehr gut binden kann. Daher rücken katecholaminerge, Neuromelanin enthaltende Nervenzellen immer mehr in den Mittelpunkt der Erforschung der Eisentoxizität [1]. Die Neuromelanin enthaltenden Nervenzellen befinden sich hauptsächlich in der Substantia nigra und im Locus coeruleus.

Was ist die Ursache der Eisentoxizität?

Als Ursache der Eisentoxizität gilt primär „freies" (labiles) und somit reaktionsfähiges Eisen. Diese Form beträgt allerdings lediglich 0,05 % der gesamten Eisenkonzentration und ist ein Pool von instabilen redoxaktiven Eisenkomplexen. Das Eisen wird aus diesen Komplexen rasch freigesetzt und steht damit für Reaktionen im zellulären Eisenmetabolismus zur Verfügung [2]. Die zwei- und dreiwertigen Formen von ionischem Eisen binden an anorganische und organische Anionen (z. B. Phosphate, Carboxylate) sowie Polypeptide und membranständige Komponenten (z. B. Phospholipide).

Oxidativer Stress ist ein nicht zu unterschätzender pathobiochemischer Vorgang

Zweiwertiges Eisen muss gut komplexiert sein, da es leicht oxidiert wird. Liegt es in ungeschützter Form vor, katalysiert es im Rahmen der Fenton-Reaktion Wasserstoffperoxid zu Hydroxylionen und Hydroxylradikalen. Letztere reagieren rasch mit Membranbestandteilen und Proteinen mit hohem Tyrosingehalt (Oxidation von Tyrosin zu Dihydroxyphenylalanin) und leiten damit die Proteinaufspaltung und/oder Veränderung der α-Helixstruktur und der β-Faltblattstruktur ein, gefolgt von Oligomerisierung und Proteinverklumpung beziehungsweise -aggregation.

Diese unphysiologischen Proteinkonstrukte können nicht vom Ubiquitin-Proteasom-System erkannt oder lysosomal abgebaut werden. Oxidativer Stress ist daher ein nicht zu unterschätzender pathobiochemischer Vorgang der zur Initiierung und Progression neurodegenerativer Erkrankungen beiträgt. Tatsächlich wurden gestörte Proteinfaltungen, mitochondriale Atmungskettendefekte (Komplex I), DNA-Fragmentationen, Lipidperoxidationen, Störungen der Calciumhomöostase sowie die Reduktion von Glutathion und andere Vorgänge bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson reproduzierbar nachgewiesen [3].

Störung der Eisenregulation als Trigger der Pathologie des Morbus Parkinson

Die Eisenaufnahme kann durch eine gestörte Eisenregulation bedingt sein: Bei der späteren Form des Morbus Parkinson wurde beispielsweise eine hohe Frequenz des G258-Transferrin-Polymorphismus nachgewiesen [4]. Zudem war eine erhöhte Expression einer Isoform des DMT1 in der Substantia nigra bei Patienten mit Parkinson feststellbar [5, 6].

Bei der Parkin defizitären Parkinson-Krankheit (PARK2) ist eine verstärkte Eisenfärbung belegt [7]. Dies könnte darauf beruhen, dass das Parkindefizit über DMT1 die Eisenaufnahme fördert, da die 1B-Subspezies des DMT1 posttranslational durch den Abbau über das Ubiquitin-Proteasom-System gesteuert wird. Die E3-Ligase Parkin ist für die Ubiquitinierung der 1B-Spezies des DMT1 verantwortlich [8]. Das Parkindefizit verstärkt somit die Eisenaufnahme über eine gesteigerte DMT1-Aktivität.

Oxidativer Stress führt zu einem Funktionsverlust des Ubiquitin-Proteasom-Systems

Mutationen von Enzymproteinen, die bei der Ubiquitinierung eine Rolle spielen (z. B. Parkin), verändern die Funktion des Ubiquitin-Proteasom-Systems. Zudem führt oxidativer Stress zu einem Funktionsverlust des Systems.

Aus Ferritin oder Neuromelanin freigesetztes Eisen induziert oxidativen Stress. Dieser verursacht mitochondriale Atmungskettenaktivitätsverluste (Komplex I) und einen ATP-abhängigen 26S-Proteasom-Aktivitätsverlust. Bedingt durch diese Reduktion des Ubiquitin-Proteasom-Systems steigt die Aggregationsrate von Proteinen in Nervenzellen [9]. Die durch oxidativen Stress gestörte mitochondriale Aktivität führt in der inneren und äußeren Mitochondrienmembran zu veränderten Aldehyddehydrogenaseaktivitäten [10, 11]; die Akkumulation des Lipidperoxidaseproduktes Acrolein – ein Aldehyd in dopaminergen Nervenzellen der Substantia nigra – löst Modifikationen und Aggregationen von α-Synuklein aus (Abb. 1) [12].

Alternativ könnten auch nicht genetische Gründe für eine Anreicherung von Eisen in der Substantia nigra verantwortlich sein: Oestreicher et al. beschrieben eine erhöhte Konzentration von Eisen in der Substantia nigra im 6-OHDA-Modell (OHDA: Hydroxydopamin) der Ratten und führten dies auf eine „offene" Blut-Hirn-Schranke zurück [13].

Eisen und oxidativer Stress verändern die α-Synukleinstruktur

Erhöhte Eisenkonzentrationen und oxidativer Stress können die α-helikale Konformation von α-Synuklein in die β-Form konvertieren. Hierdurch werden die Bildung der β-Faltblattstruktur und von Protofibrillen sowie die Oligomerisierung begünstigt, nicht jedoch die Filamentbildung. Die α-Synukleinaggregate reagieren anschließend zu glykosylierten Endprodukten (AGE) [14]; hierbei nimmt das Eisen eine Promoterrolle ein [15, 16].

Atmungskettentoxin Rotenon setzt α-Synuklein frei

Die Autoren einer weiteren Arbeitsgruppe konnten nachweisen, dass das mitochondriale Atmungskettentoxin Rotenon nach peripherer Verabreichung in Mäusen α-Synuklein aus enterischen Nervenzellen freisetzt [17]. Anschließend wird α-Synuklein in präsynaptische sympathische Neuriten aufgenommen. Nach retrogradem transsynaptischen axonalen Transport akkumuliert es im Soma und löst die Symptomatik des Morbus Parkinson aus.

Anstieg der Eisenkonzentration bei gleichzeitigem Glutathionverlust

Die Hemmung des mitochondrialen Komplex I durch Rotenon führt zur Reduktion der mitochondrialen Eisen-Schwefel-Clusterkonzentration, gefolgt von einer erhöhten Bindungsaktivität des eisenregulatorischen Proteins (IRP) und der mRNA sowie einem gesteigerten zytoplasmatischen Eisenpool [18].

1-Methyl-4-Phenylpyridinium-Ion (MPP+) induziert einen Verlust des mitochondrialen Komplex I. Dies führt zu einem Anstieg der Eisenkonzentration bei einem gleichzeitigen Glutathionverlust. Als Folge vermindert sich der dendritische Baum noch vor dem Zelltod dopaminerger Neuronen [19]. Die Oligomerisierung von α-Synuklein kann durch Quinone mit einer Katecholstruktur ausgelöst werden [20].

Wie sehen die Therapiemöglichkeiten aus?

Eisenchelatoren können erhöhte Eisenkonzentrationen verhindern. Dabei ist zu berücksichtigen, dass physiologisch wichtiges Eisen nicht entfernt wird. Eisen sollte lediglich in der Substantia nigra reduziert werden, da die Eisenanreicherung bei Morbus Parkinson nur in dieser Region nachweisbar ist. Zentral wirkende, die Blut-Hirn-Schranke überwindende Eisenchelatoren, wie die Neuentwicklungen M30 oder HLA20, binden und entfernen Eisen in allen Regionen des Gehirns [21]. Ob sie nur „pathologisch aktives" Eisen entfernen, ist jedoch nicht bekannt.

Wann passieren periphere Eisenchelatoren die Blut-Hirn-Schranke?

Periphere Eisenchelatoren wie Deferrioxamin passieren die Blut-Hirn-Schranke nur, wenn diese in bestimmten Hirnarealen gestört und daher durchlässig ist. Ein peripher wirkender Eisenchelator würde daher selektiv nur an diesen Stellen des Gehirns wirksam werden. Ob dies die Substantia nigra bei Morbus Parkinson ist, bleibt offen. Kontrollierte klinische Studien zu dieser Therapiemöglichkeit liegen derzeit nicht vor, sind jedoch in Planung.

Eisentoxizität bei Morbus Parkinson am besten untersucht

Eisen und oxidativer Stress spielen bei Morbus Parkinson eine wichtige pathologische Rolle. Die Auslöser der Eisentoxizität sind nicht bekannt; mitochondriale Störungen sind jedoch bei der Generierung von oxidativem Stress und der α-Synukleinpathologie wesentlich. Zusammenfassend ist die Eisentoxizität nicht nur auf die Parkinson-Krankheit beschränkt. Allerdings ist sie bei dieser am besten untersucht. Die Therapiemöglichkeiten bestehen in der Entwicklung von zentral wirksamen Eisenchelatoren.

Literatur

1 Gerlach M, Double KL, Ben-Shachar D et al. Neurotox 2003; 5: 35–44
2 Hare DJ, Gerlach M, Riederer P. J Neural Transm 2012; 119: 1515–1521
3 Sian-Hülsmann J, Mandel S, Youdim MBH et al. J Neurochem 2011; 118: 939–957
4 Borie C. J Neurol 2002; 249: 801–804
5 Salazar J, Mena N, Hunot S et al. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 18578–18583
6 Qian ZM, Wang Q. Brain Res Brain Res Rev 1998; 27: 257–267
7 Takanashi M, Mochizuki H, Yokomizo K et al. Parkinsonism Relat Disord 2001; 7: 311–314
8 Roth JA, Singleton S, Feng J et al. J Neurochem 2010; 113: 454–464
9 Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Akao Y et al. J Neural Transm 2004; 111: 1253–1265
10 Grünblatt E, Mandel S, Jacob-Hirsch J et al. J Neural Transm 2004; 111: 1543–1573
11 Michel TM, Käsbauer L, Gsell W et al. Increased activity of mitochondrial Aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the putamen of patients with Parkinson's disease (PD). 2013; in preparation
12 Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Hashizume Y et al. J Neural Transm 2007; 114: 1559–1567
13 Oestreicher E, Sengstock GJ, Riederer P et al. Brain Res 1994; 660: 8–18
14 Munch G, Luth HJ, Wong A et al. J Chem Neuroanat 2000; 20: 253–257
15 Jellinger KA. Transl Neurosci 2012; 3: 75–122
16 Natale G, Pasquali L, Paparelli A et al. Neurogastroenterol Motil 2011; 23: 1056–1065
17 Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C et al. Scientific Reports 2012; 2: Article number 898
18 Mena NP, Bulteau AL, Salazar J et al. Biochem Biophys Res Commun 2011; 409: 241–246
19 Gómez FJ, Aguirre P, Gonzalez-Billault C et al. J Neural Transm 2011; 118: 421–431
20 Takeda A, Sugeno N, Hasegawa T et al. Rinsho Shinkeigaku 2008; 48: 984–985
21 Gal S, Zheng H, Fridkin M et al. Neurotox Res 2010; 17: 15–27

Prof. Dr. Peter Riederer,
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie,
Universitätsklinikum Würzburg

Freitag, 15. März 2013

Eisen und katecholaminerge Systeme
13:00–14:30 Uhr, Salon B. Neumann-Tiepolo
(13:00–13:30 Uhr: Morbus Parkinson)

Würzburg

Alte Mainbrücke

Dom

Rathaus

Residenz mit Hofgarten

Kulturspeicher

Alte Mainbrücke mit Festung Marienberg

Fotos: Congress-Tourismus-Wirtschaft Würzburg

Sehenswertes

Alte Mainbrücke

Die 185 Meter lange Bogenbrücke mit 8 Öffnungen ist die älteste Brücke über den Main in Würzburg. Zum Bau der aus Naturstein bestehenden Brücke wurden Steine aus Muschelkalk verwendet. Bevor die erste Steinbrücke an dieser Stelle um 1120 errichtet worden sein soll, wurde für die Überquerung des Flusses eine Fähre genutzt. Aufgrund zunehmender Schäden erfolgte der Neubau der alten Mainbrücke ab 1476. Zwölf Jahre später waren die Steinpfeiler aus Muschelkalk fertiggestellt. Die Verbindung zwischen den Pfeilern bestanden zu Beginn aus Holz. Erst später wurden die bogenförmigen Brückenüberbauten durch Stein ersetzt. Im 18. Jahrhundert ergänzten schließlich die Statuen von Heiligen und Herrschern das Gesamtbild der Brücke.

Dom Sankt Kilian

Der Sankt Kiliansdom ist die viertgrößte romanische Kirche Deutschlands mit angebauter Schönbornkapelle – der Grabkammer für die Fürstbischöfe aus dem Hause Schönborn. Der Bau des Doms wurde ab 1040 von Bischof Bruno begonnen; Pietro Magno stuckierte den Innenraum im Jahr 1701 im barocken Stil aus. Aufgrund eines Brandes nach einem Bombenangriff auf Würzburg stürzten große Teile des Domes 1946 zusammen. Bis 1967 wurde das Äußere des Doms in alter Form wieder aufgebaut. Der „Neubau“ zeigt heute eine Kombination aus zum größten Teil romanischen, modernen und barocken Elementen. Öffnungszeiten: Mo–Sa 10–17 Uhr, Sonn- und Feiertag 13–18 Uhr.

Rathaus

Das Würzburger Rathaus ist kein einheitlicher Komplex, sondern eine Gruppe von Gebäuden. Der Grafeneckart ist der älteste und herausragendste Teil. Das Gebäude verfügt über einen romanischen Turm und mit dem Wenzelsaal über den ältesten weltlichen Raum der Stadt. In den Jahren 1659/60 wurde der Rote Bau an der Westseite des Grafeneckart und an der Nordseite das Karmeliterkloster angefügt. Nachdem das Kloster im 19. Jahrhundert von der Stadt gekauft wurde, gehört es heute ebenfalls zum Rathaus.

Residenz mit Hofgarten

Die Würzburger Residenz ist eines der bedeutendsten Schlösser Europas und das Hauptwerk des süddeutschen Barocks. Bereits seit 1981 zählt das Bauwerk samt Residenzplatz und Nebengebäude zu den Weltkulturerbe-Stätten der UNESCO. Der Bau des Schlosses wurde 1720 am Rande der Innenstadt von Würzburg nach den Plänen von Balthasar Neumann begonnen. 1744 stand der Rohbau, den viele Künstler bis 1780 fertig ausstatteten. Für das weltberühmte Treppenhaus schuf der Venezianer Giovanni Battista Tiepolo 1752/53 das größte einteilige Fresko der Welt. Der Hofgarten der Residenz erhielt seine endgültige Gestalt unter Fürstbischof Adam Friedrich von Seinsheim (Amtszeit 1755–1779).

Kulturspeicher

Der Kulturspeicher, ein ehemaliger Getreidespeicher, befindet sich am alten Winterhafen von Würzburg. 1904 wurde das 128 Meter lange Gebäude ursprünglich für die bayerischen Staatshäfen errichtet, bevor es zwischen 1996 und 2002 zu einem Kulturzentrum von den Architekten Brückner & Brückner umgebaut wurde. Auf 3500 Quadratmetern Ausstellungsfläche wird heute Kunst auf 3 Stockwerken präsentiert. Öffnungszeiten: Di 13–18 Uhr; Mi 11–18 Uhr; Do 11–19 Uhr; Fr–So und feiertags 11–18 Uhr; montags geschlossen.

Festung Marienberg

Die Festung Marienberg ist eines der eindruckvollsten Baudenkmäler aus alter Zeit. Ihre Geschichte lässt sich 3 Jahrtausende zurückverfolgen. Auf der linken Seite des Mains liegt die Festung inmitten von Weinreben nur einen Katzensprung von der alten Mainbrücke entfernt, etwa 100 Meter über dem Main. Im Laufe der Zeit erfolgten mehrere Umbauten. Der Kern der späteren Burganlage mit Bergfried und tiefem Brunnen ist die 706 geweihte Marienkirche. Zwischen 1253 und 1719 war die Festung Marienberg die Residenz der Würzburger Fürstbischöfe.

Genießenswertes

Bronnbach

Bronnbachergasse 43
97070 Würzburg
Tel.: 0931/51300
Fax: 0931/56903
Öffnungszeiten: Mo–Sa 09:30–00:00 Uhr, So und feiertags 11:30–23:00 Uhr

Jahnterrasse

Dreikronenstrasse 2
97082 Würzburg
Tel.: 0931/26079909
Fax: 0931/26081984
Öffnungszeiten: Wintersaison vom 16.10.2012–14.04.2013; Di bis Sa 17:00–23:00 Uhr, So und feiertags 12:00–20:00 Uhr, Mo Ruhetag

Destino

Martinstrasse 21
97070 Würzburg
Tel.: 0931/45254292
Fax: 0931 / 3539291
Öffnungszeiten: täglich ab 18 Uhr

Gaststätte Hobelbank

Dürerstraße 6
97074 Würzburg
Tel.: 0931/32942060
Fax: 0931/56903
Öffnungszeiten: Mo, Mi, Do und Fr 10:00–14:00 Uhr und 17:00–23:00 Uhr, Sa, So und feiertags 10:00–23:00 Uhr, Di Ruhetag

Dolce Vita

Am Sonnenhof 8
97076 Würzburg
Tel.: 0931/273474
Öffnungszeiten: Mo–Di 17:30–23:00 Uhr, Mi–Fr 11:30–14:00 und 17:30–23:00 Uhr, Sa 17:30–23:00 Uhr, So und feiertags 11:30–14:00 und 17:30–22:00 Uhr

Fuego

Juliuspromenade 7
97070 Würzburg
Tel.: 0931/3598307 (tagsüber), 0931-3598306 (abends)
Öffnungszeiten: Mo–Do 08:00–02:00 Uhr, Fr–Sa 08:00–03:00 Uhr, So 08:00–1:00 Uhr

Gasthaus zum Adler

Versbacher Straße 199
97078 Würzburg
Tel.: 0931/283241
Fax: 0931/29578
Öffnungszeiten: Mo–Mi, Fr, Sa ab 09:30 Uhr, So und feiertags ab 09:00 Uhr

Erlebenswertes

Kunst im Schröder-Haus: KONKRET – Konkrete Kunst von Elmar Döll

14.01.–15.03.2013; Mo–Fr 08:30–12:30 Uhr und 13:30–17:30 Uhr
Rudolf-Alexander-Schröder-Haus, Wilhelm-Schwinn-Platz 3

Tradition und Propaganda. Eine Bestandsaufnahme.

28.02.–12.05.2013; Di 13:00–18:00 Uhr, Mi 11:00–18:00 Uhr, Do 11:00–19:00 Uhr, Fr, Sa, So, feiertags 11:00–18:00 Uhr, Mo geschlossen
Museum im Kulturspeicher Würzburg, Oskar-Laredo-Platz 1

Frühjahrsmesse & Frühjahrsvolksfest 2013

09.03.–24.03.2013
Marktplatz und Talavera

Torsi 2012 – Holzskulpturen

13.–15.03.2013
Architekturbüro Stahl-Lehrmann, Am Schloss 3, Rottenbauer

Internationales Filmwochenende 2013

14.03.–17.03.2013
Cinemaxx; Veitshöchheimer Straße, Kabarettbühne Bockshorn

Die Sammlung Peter C. Ruppert – Konkrete Kunst in Europa nach 1945

Dauerausstellung; Di 13:00–18:00 Uhr, Mi 11:00–18:00 Uhr, Do 11:00–19:00 Uhr, Fr, Sa, So, feiertags 11:00–18:00 Uhr, Mo geschlossen
Museum im Kulturspeicher Würzburg, Oskar-Laredo-Platz 1

Die städtische Sammlung mit Nachlass Emy Roeder

Dauerausstellung; Di 13:00–18:00 Uhr, Mi 11:00–18:00 Uhr, Do 11:00–19:00 Uhr, Fr, Sa, So, feiertags 11:00–18:00 Uhr, Mo geschlossen
Museum im Kulturspeicher Würzburg, Oskar-Laredo-Platz 1

UNESCO-Weltkulturerbe Residenz, Führung durch die ehemals fürstbischöfliche Residenz

Mo–Fr 10:00–16:00 Uhr
Schloss- und Gartenverwaltung Würzburg, Residenzplatz 2

Krankheitsmodifizierende Therapie des Morbus Parkinson

Gibt es neue Behandlungsoptionen?

G. U. Höglinger

Die Entwicklung einer wirksamen neuroprotektiven Therapie zählt zu den wichtigsten Zielen in der Parkinson-Forschung. Eine effektive Methode zur klinisch relevanten Verzögerung der Krankheitsprogression würde ein deutliches Plus an Lebensqualität für Patienten und Angehörige und eine massive Ressourcenersparnis für die Gesellschaft ermöglichen, konstatiert Prof. Dr. med. Günter U. Höglinger, München.

In den letzten Jahren wiesen die Ergebnisse klinischer Studien auf ein krankheitsverzögerndes Potenzial der Monoaminooxidase-B-Inhibitoren (MAO-B-Inhibitoren) Selegilin und Rasagilin hin. Die Aussagekraft der Studien blieb jedoch uneindeutig und umstritten.

Die Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol führten in nuklearmedizinischen Untersuchungen im Vergleich zu Levodopa zu einer eindeutig langsameren Krankheitsprogression, zeigten allerdings keine begleitende Verzögerung hinsichtlich der Progression klinischer Parameter. Daher bleibt auch hier die Interpretation bislang uneindeutig.

Aussagekraft vieler Studien bislang uneindeutig

Verbesserungen im Studienprotokoll zur sensitiven Erfassung klinischer Unterschiede und biologischer Surrogatmarker können zukünftig helfen, positive Effekte eindeutiger zu identifizieren. Ebenso sollte das Konzept von klinischen Machbarkeitsstudien („futility trials“) weiter verbessert werden, um Medikamente aus der präklinischen Entwicklungsphase für große Effizienzstudien zu präselektionieren. Insbesondere sind jedoch Erfolg versprechende Interventionen notwendig.

Neue therapeutische Wirkprinzipien dringend notwendig

Derzeit werden biologisch sehr unterschiedliche Interventionen zum pathophysiologischen Konzept der Parkinson-Krankheit klinisch getestet. Hierzu zählen Untersuchungen mit einem Eisenchelator, einem Anti-Synuklein-Antikörper, einer antiaggregatorischen Substanz (Epigallocatechingallat, EGCG), einer neurotrophinartigen Substanz (Cogane), einer uratsteigernden Substanz (Inosin), einem Calciumkanalblocker (Isradipin), einem Radikalfänger (N-Acetylcystein) und bioenergetischen (Kreatin, Koenzym Q10) sowie antiinflammatorischen Substanzen (Pioglitazon, AZD3241).

Neben der Klärung der pathophysiolgischen Relevanz dieser Mechanismen lassen sich anhand dieser Studien hoffentlich auch die dringend benötigten neuen therapeutischen Wirkprinzipien ableiten.

Quelle: Fotolia, ktdesign

Prof. Dr. med. Günter U. Höglinger, MD,
Dt. Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Technische Universität München (TUM)

Donnerstag, 14. März 2013

Medikamentöse Innovationen der Parkinson-Therapie
16:30–18:00 Uhr, Saal Frankonia
(17:30–18:00 Uhr: Krankheitsmodifizierende Therapie)

Impressum

Redaktionsleitung
Stephanie Schikora (V.i.S.d.P.)
Tel. 0711/8931-440

Redaktion
Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout
Wolfgang Eckl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme.media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter (Anzeigenleitung)
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
oder
Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel. 0711/8931-509
Fax. 0711/8931-563
Conny.Winter@pharmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 11, gültig seit 1.10.2012

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums.