

26. bis 29. 9. 2012

85. Kongress der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie
mit Fortbildungs-
akademie

CCH Congress Center
Hamburg

Willkommen zur größten Neurologenkonferenz in Europa

„Grenzen erkunden – neue Wege gehen“

Unter diesem Motto darf ich Sie im Namen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) auf dem 85. Jahreskongress unserer Fachgesellschaft im CCH – Congress Center Hamburg – begrüßen!

Das diesjährige Motto soll Ihre Aufmerksamkeit darauf lenken, dass sich die Grenzen zwischen den klassischen Erkrankungen immer mehr auflösen. Um neue Therapiestrategien zu entwickeln, müssen wir über die Grenzen einzelner Fachdisziplinen hinweg neue Zusammenhänge erkennen – etwa zwischen Herz und Hirn, Gefäßen und Demenz, psychischen Störungen und Immunsystem. Beim Schlaganfall geht es heute nicht mehr nur um einen mechanischen Gefäßverschluss und dessen Rekanalisation. Es geht auch darum, dass die Invasion von Immunzellen eine Bedeutung für die Größenentwicklung der ischämischen Läsion hat, und dass langfristig möglicherweise neurodegenerative Prozesse angeschoben werden und zur Demenz führen. Im Hinblick auf diese neueren Aspekte sind unsere Therapiekonzepte lange noch nicht ausgereizt.

Besonders fesselnd sind Entwicklungen im Bereich der Neuroimmunologie. So hat sich eine Gruppe von Krankheiten herauskristallisiert, die aufgrund des Leitsymptoms „Psychose“ bislang rein symptomatisch mit Neuroleptika behandelt wurden, die aber autoimmun verursacht sind und auf immunsuppressive Therapien gut ansprechen – Heilung einer „Psychose“ durch Immunmodulation bei NMDA-Rezeptor-Antikörper-vermittelter Enzephalitis! Dies richtig zu diagnostizieren und zu behandeln setzt eine intensive Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Psychiatrie voraus.

Dem steigenden Vernetzungsgrad zwischen systemischen Neurowissenschaften, Neuropsychologie, Neuroimaging und klinischer Neurologie soll auch das Präsidentensymposium am Donnerstagnachmittag Rechnung tragen, in dem einige besonders spannende „Grenzgänge“ von international renommierten Sprechern vorgetragen werden. Das Kongressprogramm selbst deckt die Neurologie in ihrer ganzen Breite und Komplexität ab. Im Zentrum stehen die versorgungsrelevanten Schwerpunkte wie Schlaganfall, Demenzen und Parkinson. Angesichts der demografischen Entwicklung werden diese für die Neurologie zu den größten wissenschaftlich-therapeutischen Herausforderungen der kommenden Jahrzehnte zählen.

Im Herz des neurologischen Arbeitens liegen immer auch spannende „Spezialitäten“ – ohne diese wäre die Neurologie nur halb so faszinierend. Daher hat die Programmkommission neben den großen Schwerpunkten auch kleinere Bereiche angemessen berücksichtigt, zum Beispiel in Form von Symposien zu den klinischen Facetten des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms oder zur Bedeutung von autoantikörperassoziierten neurologischen Erkrankungen, die jeweils mit hochkarätigen, zum Teil auch internationalen Sprechern besetzt sind. Übrigens: Mit etwa 5000 Teilnehmern ist unsere Jahrestagung die größte Neurologenkonferenz in Europa.

Neben den inhaltlichen Herausforderungen der Neurologie sehen wir unser Fachgebiet in den nächsten Jahren vor einem vielleicht noch größeren Auftrag: der Gewinnung und Ausbildung exzellenten Nachwuchses. Daher haben wir insbesondere auch den „Mediziner-Nachwuchs“ auf den Kongress eingeladen und erstmals 100 Kongressstipendien für Medizinstudierende ausgeschrieben. Wir wollen den jungen Medizinerinnen zeigen, dass die Neurologie mehr ist als eine rein beobachtende Disziplin, wie zahlreiche Kongresshighlights aus den Themenbereichen der modernen Schlaganfallneurologie, der Intensivneurologie, der Neurostimulationstherapie und der immunmodulatorischen Behandlung eindrücklich belegen. „Kongressnovizen“ können den Kongressguide der „Jungen Neurologen“ am Donnerstag- und Freitagvormittag besuchen. Es handelt sich dabei um eine Plattform für den Start in den Kongressstag. Veranstaltungen wie ein „State of the art für Berufseinsteiger“, ein Mentorenprogramm, ein Karrierecoach, „Junge Neurologen International“ oder „JuNos@ work“ komplettieren das Angebot. Die Posterpräsentationen junger Forscher haben wir mit der Platzierung in Halle 3 topografisch mehr ins Zentrum gerückt.

Ausbildung und Weiterbildung ist in jeder Phase eines „neurologischen Lebens“ der Schlüssel zum Erfolg. So darf ich Sie ebenfalls ganz ausdrücklich zur Fortbildungsakademie der DGN einladen, die einmal mehr ein bewährtes Programm zu den häufigsten Fragestellungen, zu schwierigen Fällen und Innovationen präsentiert. Und wir werden uns Zeit nehmen, in einem eige-



© Vertigo Signs - Fotolia.com

nen Workshop am späten Mittwochnachmittag im Classroom der „Jungen Neurologen“ speziell der Frage nachzugehen, was Studierende und junge Ärzte der „Generation Y“ heute und in Zukunft interessiert und motiviert. Nachwuchsförderung wird also auf dem diesjährigen „Neurologenkongress“ besonders großgeschrieben.

Unterstützt werden wir dieses Jahr in Hamburg tatkräftig durch einige sehr prominente und engagierte Persönlichkeiten. So wird der Arzt und Kabarettist Eckart von Hirschhausen die Eröffnungsveranstaltung am Donnerstagvormittag moderieren und uns Impulse zum Thema Kommunikation geben. Die Gehirngesundheit hat höchste Bedeutung für unsere Gesellschaft und es ist Eckart von Hirschhausen, der früher selbst in der Kinderneurologie gearbeitet hat, ein wichtiges Anliegen, dass wir Ärzte ein positives Bild vom lernenden, reifenden und alternden Hirn kommunizieren. Die bekannte Moderatorin von „NDR Visite“ Vera Cordes wird am Samstagvormittag eine wichtige Patientenveranstaltung für uns moderieren. Dies wird einer der Schlusssakkorde des Kongresses sein und es wird darum gehen, wie man sich nach den modernsten Erkenntnissen der Forschung am besten vor einem Schlaganfall schützen kann. Denn es gilt nach wie vor: Die beste „Therapie“ des Schlaganfalls ist Prävention.

Mit einem der bekanntesten Neurologen der Welt, Professor Mark Hallett von den National Institutes of Health in Washington DC, und einem Weltumsegler und Teamcoach, Tim Kröger aus Hamburg, der weiß, wie man Extremsituationen und Grenzgänge im Team erfolgreich meistert, wird das Programm des diesjährigen DGN-Kongresses angereichert und abgerundet.

Auf nach Hamburg!

Ihr

Prof. Dr. Christian Gerloff
Kongresspräsident



Prof. Dr.
Christian Gerloff
Kongresspräsident

INHALT



2 Neurochemie und Schrankensysteme Die Blut-Hirn Schranke – von Modellsystemen bis zur Beeinflussung mit Nano-Tools

Gert Fricker

3 Darstellung in-vivo mit Hilfe hochauflösender struktureller MRT Cholinerge Systemdegeneration bei der Alzheimer Krankheit

Michel Grothe, Stefan Teipel

4 Leicht erkennbar, doch häufig übersehen: Schlafassoziierte Atemstörungen beim Schlaganfall

Dirk Hermann

4 Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern Bis zu welchem Alter kann man antikoagulieren?

Manfred Kaps, Björn Misselwitz, Sonja Milde,
Christian Tanislav

5 Joint Meeting der Deutschen Sepsis Gesellschaft und der DGN Neurologische Manifestationen der EHEC-Infektion

Tim Magnus

5 Pharmakoresistenz von Epilepsien Definition und Rolle der neuen Antiepileptika

Christian G. Bien

6 WAKE-UP – eine randomisierte kontrollierte Studie zur MRT-basierten Thrombolysen bei Wake-up Stroke Schlaganfall im Schlaf: Was tun bei unbekanntem Zeitfenster?

Götz Thomalla

7 Ist eine Rückbildung des Perfusionsdefizits möglich?

No-Reflow-Phänomene als
Sekundärschaden nach Wieder-
eröffnen zerebraler Gefäßstrom-
gebiete

Max Nedelmann

8 Grundlagen der Wirkung nicht-invasiver Hirnstimulation Effekte von tDCS auf den systemischen Glukosestoffwechsel und neuroendokrine Mediatoren

Ferdinand Binkofski, Kerstin M. Oltmanns

8 Update 2012 Neuromodulation bei Kopfschmerz

Tim P. Jürgens

9 Vom Gen zur Funktion: Aktuelle Aspekte der Neurogenetik

Christine Klein, Holger Lerche

10 Buchtipps · Kalender · Impressum

Neurochemie und Schrankensysteme

Die Blut-Hirn Schranke – von Modellsystemen bis zur Beeinflussung mit Nano-Tools

Gert Fricker, Heidelberg

Die Blut-Hirn Schranke besteht aus einem dichten Netz kleinster Blutkapillaren, welches das zentrale Nervensystem vom zirkulierenden Blut separiert, es mit Nährstoffen versorgt und gleichzeitig sicherstellt, dass keine Giftstoffe die empfindliche Homöostase des Gehirns stören. Im letzten Jahrzehnt erfährt die Blut-Hirn Schranke zunehmendes Interesse der Pharmaindustrie und der akademischen Forschung, stellt sie doch eine fast unüberwindliche Barriere für viele Wirkstoffe und Wirkstoffkandidaten zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Alzheimer Krankheit, Infektionen, Stoffwechselerkrankungen oder Gehirntumoren und -metastasen dar.

Die Schranke besteht aus den Gefäßendothelzellen, die durch extrem dichte Tight-Junctions miteinander verbunden und zusätzlich von Perizyten und Astrozyten umgeben sind. Sie stellt damit zunächst eine sehr dichte physikalische Barriere dar, die zusätzlich durch aktive Abwehrmechanismen verstärkt wird. Dazu zählen vor allem verschiedene Exportproteine wie p-Glykoprotein (ABCB1), verschiedene MRP-Proteine (MRP1,2,4) sowie das Breast Cancer Resistance Proteine (ABCG2), die überlappend eine Vielzahl von Substraten erkennen und

biert werden, und deren Akkumulation im Gefäßlumen kann als Funktion der Konzentration und Zeit verfolgt werden. Dieses Verfahren lässt sich auch zur Untersuchung der Wirkstoffaffinität zu bestimmten Transportproteinen nutzen, indem Wirkstoffe gleichzeitig mit dem Fluoreszenzmarker gegeben werden und dessen verringerte Sekretion ins Gefäßlumen gemessen wird. Abb. 1 zeigt die Sekretion eines fluoreszierenden p-Glykoprotein-Substrats in Gehirnkapillaren der Ratte in Abwesenheit und Anwesenheit eines p-Glykoprotein-Inhibitors (Abb. 1).

ähnlichen Rezeptoren in der Blut-Hirn Schranke erkannt, durch Endozytose aufgenommen und mittels Transzytose durch die Barriere hindurch transportiert. Mittels konfokaler Mikroskopie konnte in Gehirnschnitten der Ratte zweifelsfrei nachgewiesen werden, dass wirkstoffbeladene Nanopartikel auf diese Weise durch die Blut-Hirn Schranke geschleust werden. (Abb. 2) In einem Gehirntumormodell der Ratte wurde gezeigt, dass Doxorubicin nur dann bei Glioblastomen einen Effekt zeigt, wenn es in solche Partikel verpackt verabreicht wird, nicht aber, wenn es



Abb. 1 Sekretion eines fluoreszierenden p-Glykoprotein-Substrats in Gehirnkapillaren der Ratte in Abwesenheit und Anwesenheit eines p-Glykoprotein-Inhibitors.

diese aktiv in den Blutkreislauf zurücktransportieren.

Da die Blut-Hirn Schranke morphologisch sehr komplex und nicht ohne weiteres zugänglich ist, stellt ihre Untersuchung eine große Herausforderung dar. Heute gibt es verschiedene in vitro Modelle auf der Basis frisch isolierter Kapillarendothelzellen aus Schweine-, Rinder- oder Rattehirn, die als konfluente Monolayer auf Filtern entweder allein oder als Ko-Kultur mit Astrozyten angezüchtet und für Permeationsmessungen genutzt werden können. Neben diesen Primärzellen sind mehrere (auch humane) Zelllinien verfügbar, jedoch zeigen bisherige Arbeiten, dass sich diese Zellen hinsichtlich Transporterexpression und Dichtigkeit deutlich von Primärzellen unterscheiden, wodurch eine Vergleichbarkeit mit der in vivo-Situation schwierig wird. Weitergehende Untersuchungen, insbesondere zur Funktion der Exportproteine, erlauben frisch isolierte und funktionell intakte Gehirnkapillaren. Diese können z. B. mit fluoreszenzmarkierten Substraten der Exportproteine inku-

Möglichkeiten, die Blut-Hirn Schranke zu überwinden

Eine Möglichkeit besteht in der Hemmung der Exportproteine [1]. Als ebenfalls erfolgversprechend haben sich die Entwicklung Redox-gesteuerten Prodrugs oder die Ausnutzung Rezeptor-vermittelter zytotischer Wege durch die Endothelzelle erwiesen. Bei letzterem Ansatz werden oberflächenmodifizierte Nanocarrier (Liposomen oder Polymernanopartikel) eingesetzt, um darin eingepackte Wirkstoffe an den Exportproteinen vorbei durch die Endothelzellen zu schleusen [2,3]. Die Oberflächendotierung der kolloidalen Carriersysteme kann in zielsuchenden Strukturen wie Antikörpern (z. B. gegen den Transferrin-Rezeptor) oder Lipoproteinfragmenten (z. B. ApoE-Fragmente) oder aber auch in der Behandlung mit Surfactants bestehen. Werden z. B. Poly-Butylcyanoacrylatpartikel mit Tween-80 gecoated, so führt das zur Oberflächenbindung von Apolipoproteinen während der Zirkulation im Blutplasma. Die so modifizierten Nanopartikel werden von LDL- und



Prof. Dr. Gert Fricker

als freier Wirkstoff gegeben wird, der die Blut-Hirn Schranke nicht überwindet.

LITERATUR

- 1 Fellner S, Bauer B, Miller DS et al. Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 2002;110:1309-18.
- 2 Reimold I, Domke D, Bender J et al. Delivery of nanoparticles to the brain detected by fluorescence microscopy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;627-632.
- 3 Hülsermann U, Hoffmann MM, Massing U, Fricker G. Uptake of apolipoprotein E fragment coupled liposomes by cultured brain microvessel endothelial cells and intact brain capillaries. *J Drug Target.* 2009; 610-618.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Gert Fricker
Institut für Pharmazie und Molekulare
Biotechnologie
INF 366
69120 Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 366
69120 Heidelberg
gert.fricker@uni-hd.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 26. Sept. 2012
10.00–10.20 Uhr
Saal 7

Symposium Neurochemie
und Schrankensysteme –
Symposium der DGLN

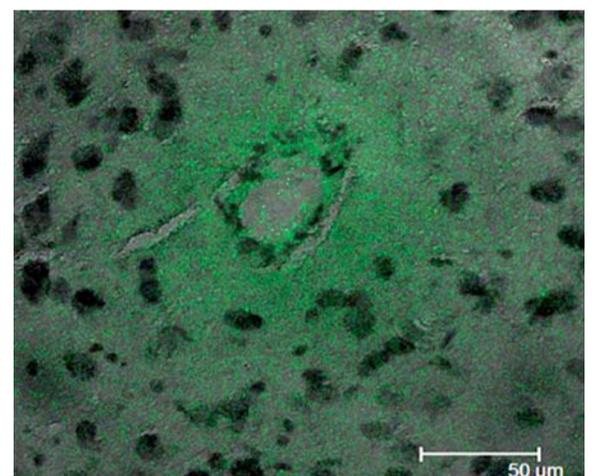


Abb. 2 Permeation Doxorubicin-beladener Polymernanopartikel durch die Blut-Hirn Schranke der Ratte.

ALLGEMEINE HINWEISE

26. bis 29. 9. 2012

85. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
mit Fortbildungsakademie

VERANSTALTUNGSORT

Congress Center Hamburg, Am Dammtor/Marseiller Straße, 20355 Hamburg

VERANSTALTER

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V., Geschäftsstelle
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin
info@dgn.org, www.dgn.org

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Christian Gerloff
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20251 Hamburg

WISSENSCHAFTLICHES SEKRETARIAT

Dr. Friedhelm Hummel
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

KONGRESS- UND AUSSTELLUNGSORGANISATION

Congrex Deutschland GmbH
Joachimstaler Str. 12, 10719 Berlin
dgn@congrex.com, www.congrex.de

PROGRAMMHINWEIS

27.09.2012
11.00–13.00 Uhr, Saal 2

Eröffnungsveranstaltung

27.09.2012
15.00–18.00 Uhr, Saal 2

Präsidentensymposium

28.09.2012
19.30–21.00 Uhr, Saal A

Mitgliederversammlung der DGN

Darstellung in-vivo mit Hilfe hochauflösender struktureller MRT Cholinerge Systemdegeneration bei der Alzheimer Krankheit

Michel Grothe, Stefan Teipel, Rostock

Durch die Vermessung des cholinergen basalen Vorderhirns (bV) können altersassoziierte Veränderungen des präsynaptischen cholinergen Systems nachgewiesen werden, die die Untersuchung der pathogenetischen Rolle des cholinergen Vorderhirns bei der Entstehung der AD ermöglicht und gleichzeitig einen Biomarker in frühen Stadien der AD generiert, der auch für die Vorhersage des Ansprechens auf eine cholinerge Therapie von Bedeutung sein kann. Wir stellen ein neu entwickeltes Verfahren zur differenzierten Vermessung der Integrität cholinergischer Kerngebiete des bV in der MRT vor.

Der spezifische Untergang kortikalprojizierender cholinergischer Neurone im basalen Vorderhirn (bV) und einhergehender Verlust cholinergischer Aktivität im Kortex bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ (AD) ist durch zahlreiche autopsische Studien weitreichend belegt worden. Der konsistente Befund, dass die Abnahme der cholinergen Innervation des Kortex deutlich mit der Ausprägung kognitiver Störungen assoziiert ist, lieferte schließlich auch die Rationale für die antidementive Behandlung von Alzheimer Patienten mit (Acetyl-)Cholinesterase-Hemmstoffen [1]. Untersuchungen zur Pathogenese der AD konnten desweiteren zeigen, dass der Untergang der cholinergen Neurone des bV mit degenerativen und Amyloidpathologischen Veränderungen in kortikalen Projektionsarealen einhergeht [2,3]. Die Mehrzahl der autopsischen Studien ist allerdings auf relativ kleine Fallzahlen und fortgeschrittene Demenzstadien beschränkt. Aufbauend auf ersten manuellen Methoden zur Vermessung von Teilgebieten des Nucleus basalis Meynert (NBM) [4], entwickelten wir ein automatisiertes Verfahren zur differenzierten Vermessung der Integrität cholinergischer Kerngebiete des bV in der MRT [5] und evaluierten es in präklinischen, prädementiellen und dementiellen Stadien der AD.

Ergebnisse

Bei den Untersuchungen an bisher sechs mono- und multizentrischen Probandenkollektiven mit insgesamt über 400 gesunden Kontrollpersonen

und über 300 Patienten in verschiedenen Stadien der AD konnten wir folgende Ergebnisse erzielen:

1. Cholinerge Vorderhirn-Atrophie über das erwachsene Lebensalter und im Verlauf der AD

Das Volumen des bV nimmt vom jungen Erwachsenenalter bis zum mittleren Alter mit einer moderaten Abnahmerate von etwa 0,1 % weitgehend linear ab, während fortgeschrittenes Alter ab ca. 70 Jahren mit einer deutlichen Akzeleration der Volumenabnahme assoziiert ist. Im Demenzstadium der AD lässt sich eine deutliche Atrophie des bV über den Alterseffekt hinaus nachweisen, die alle cholinergen Kerngebiete umfasst, jedoch von anterioren Nuclei zu posterioren Gebieten des NBM zunehmend stärker ausgeprägt ist [6, Kilimann et al., in Vorbereitung]. Bei Patienten in prädementiellen Stadien, wie der leichten kognitiven Störung (LKS), lässt sich eine signifikante Atrophie konsistent nur im NBM und hier besonders in posterior gelegenen Abschnitten nachweisen [7,6,8]. In longitudinalen intra-individuellen Untersuchungen über den Zeitverlauf von drei Jahren lag die Ausprägung der Atrophie bei 1 % pro Jahr für kognitiv stabile gesunde Kontrollpersonen, 2 % pro Jahr für Personen mit einer stabilen LKS und 3 % pro Jahr für die Personen mit LKS, die in der Folge eine Verschlechterung der kognitiven Leistung erfuhren. Dabei zeigten letztere bereits zu Beginn der Untersuchung eine beginnende Atrophie anteriorer Kerngebiete [Grothe et al., eingereicht].

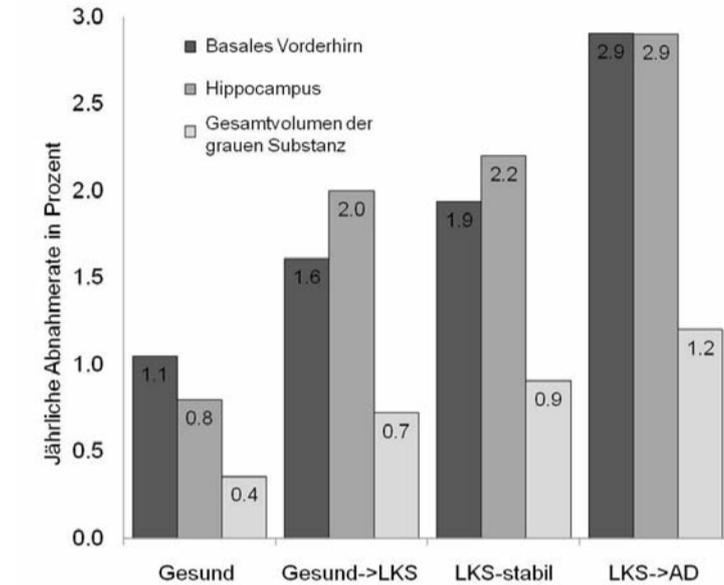


Abb. 2: Longitudinale Abnahmeraten regionaler und globaler Hirnvolumina Verlaufsdaten von 69 gesunden älteren Probanden, 13 gesunden älteren Probanden, die im Verlauf eine LKS entwickelten, 37 Probanden mit einer stabilen LKS über den Beobachtungszeitraum und 13 Probanden mit einer LKS, die im Verlauf eine leichte Demenz vom Alzheimer Typ entwickelten. Jährliche Abnahmeraten der Volumina des basalen Vorderhirns, des Hippocampus und der globalen grauen Substanz sind gemittelt über den Beobachtungszeitraum von durchschnittlich drei Jahren.

2. Diagnostischer Nutzen

In einer monozentrischen Studie erreichte die Messung des bV Volumens im Stadium der leichten Demenz vom Alzheimer Typ eine Genauigkeit von 81 % und war damit identisch mit der diagnostischen Aussage der Hippocampusvolumetrie. Demgegenüber war bei der LKS die Reduktion des Gesamtvolumens des bV mit 72 % diagnostischer Genauigkeit der Messung des Hippocampusvolumens mit 78 % Genauigkeit unterlegen [6]. In einer großangelegten multizentrischen Analyse zur MRT-basierten Diagnose von Alzheimer Patienten war die Messung der posterioren Subregion des NBM der Messung des Hippocampusvolumens mit einer Genauigkeit von 90 % gegenüber 87 % überlegen [Kilimann et al., in Vorbereitung].

3. Assoziation der cholinergen Vorderhirn-Atrophie mit anderen in-vivo Markern der Alzheimer Pathologie

Mittels voxel-basierten Regressionsmethoden konnten wir zeigen, dass die Volumenabnahme der cholinergen Kerngebiete im bV signifikant mit der Abnahme der grauen Substanz in diskreten kortikalen Arealen assoziiert ist [5, 7]. Die Atrophie der verschiedenen cholinergen Nuclei sowie deren assoziierter kortikaler Arealen scheint dabei mit der Beeinträchtigung unterschiedlicher kognitiver Domänen einherzugehen [7]. In einer MRT-DTI Kombinationsstudie konnten wir zudem zeigen, dass die Abnahme des NBM Volumens signifikant

mit der Abnahme der Integrität kortikal projizierender Fasersysteme assoziiert ist [8]. Zusammen demonstrieren diese Befunde erstmalig die Kortikotopie und die Fasertopografie des cholinergen Systems im lebenden menschlichen Gehirn. Durch die kombinierte Erfassung von hochauflösender MRT sowie Amyloid-(AV45)PET fanden wir zudem eine signifikante Assoziation zwischen der Ausprägung cholinergischer Atrophie und der Zunahme kortikaler globaler Amyloidbelastung in älteren Personen mit präsymptomatischer und prädementieller Amyloidpathologie [Grothe et al., in Vorbereitung].

tischer und prädementieller Amyloidpathologie [Grothe et al., in Vorbereitung].

Ausblick

In der Zusammenschau sprechen die von uns bislang durchgeführten Studien dafür, dass wir durch die Vermessung des cholinergen bV in der hochauflösenden MRT altersassoziierte Veränderungen des präsynaptischen cholinergen Systems nachweisen können, auf die sich die Alzheimer-assoziierten neurodegenerativen Veränderungen aufsetzen. Neben der Aufklärung der pathogenetischen Rolle des cholinergen Vorderhirns bei der Entstehung der AD gewinnen wir mit der Volumetrie des bV auch einen wichtigen Biomarker in frühen Stadien der AD, der auch für die Vorhersage des Ansprechens auf eine cholinerge Therapie von Bedeutung sein kann. In zukünftigen longitudinal angelegten Studien werden in-vivo Marker

der verschiedenen Aspekte der Alzheimer Pathologie erstmalig die Untersuchung der neurobiologischen Wirksamkeit von therapeutischen Behandlungsansätzen ermöglichen und signifikant zur Aufklärung der Mechanismen der Alzheimer Pathogenese beitragen.

REFERENZEN

- Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* 2000;163: 495 - 529.
- Arendt T, Bigl V, Tennstedt A, Arendt A. Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis is related to neuritic plaque formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1985; 14: 1 - 14.
- Cullen KM, Halliday GM, Double KL et al. Cell loss in the nucleus basalis is related to regional cortical atrophy in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1997; 78: 641 - 52.
- Hanyu H, Asano T, Sakurai H et al. MR analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer disease, and other types of dementia. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 27 - 32.
- Teipel SJ, Flatz WH, Heinsen H, Bokde AL, Schoenberg SO, Stockel S, Dietrich O, Reiser MF, Moller HJ, Hampel H. Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain* 2005; 128: 2626 - 2644.
- Grothe M, Heinsen H, Teipel SJ. Atrophy of the cholinergic Basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 805 - 813.
- Grothe M, Zaborszky L, Atienza M et al. Reduction of basal forebrain cholinergic system parallels cognitive impairment in patients at high risk of developing Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 2010; 20: 1685 - 1695.
- Teipel SJ, Meindl T, Grinberg L, Grothe M, Cantero JL, Reiser MF, Moller HJ, Heinsen H, Hampel H. The cholinergic system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an in vivo MRI and DTI study. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 1349 - 1362.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Stefan Teipel
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)
Standort Rostock/Greifswald
Sitz am Zentrum für Nervenheilkunde
Gehlsheimer Str. 20
18147 Rostock
Stefan.teipel@med.uni-rostock.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 28. September 2012
16.25–16.45 Uhr
Saal 4

Perspektiven der klinischen Neurodegenerationsforschung
Multicenter multimodal imaging in neurodegenerative disorders

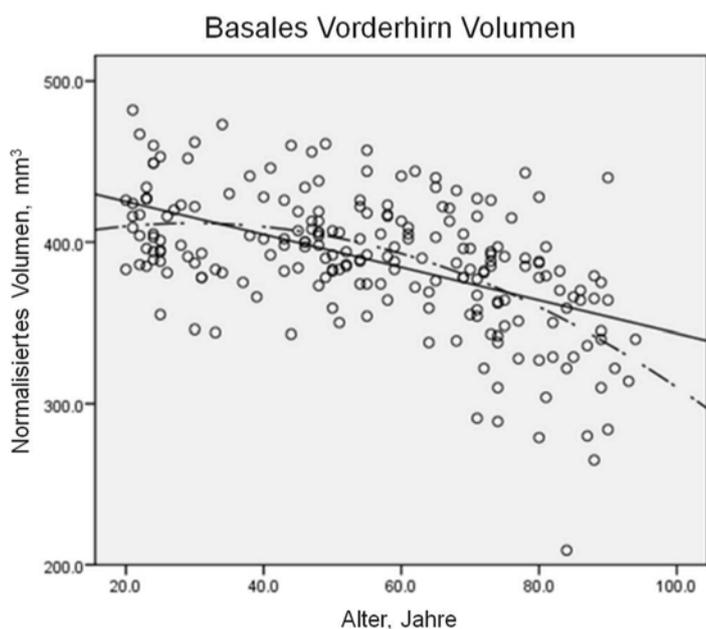


Abb. 1: Abnahme des basalen Vorderhirn Volumens über das erwachsene Lebensalter Querschnittsdaten von 211 gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 94 Jahren. Basale Vorderhirnvolumina wurden auf totales intrakraniales Volumen normalisiert. Geschlossene Linie: Linearer Trend; Unterbrochene Linie: Quadratischer Trend.

INFO



Das umfangreiche
MedReport-Archiv
im Internet:
www.medreports.de

Leicht erkennbar, doch häufig übersehen: Schlafassoziierte Atemstörungen beim Schlaganfall

Dirk Hermann, Essen



Prof. Dr.
Dirk M. Hermann

Schlafassoziierte Atemstörungen sind ein unabhängiger Schlaganfallprädiktor [1]. Namentlich die obstruktive Schlafapnoe führt zur Entwicklung einer sekundären arteriellen Hypertonie, induziert endotheliale Dysfunktion und Gefäßinflammation, stimuliert die Blutgerinnung, aktiviert das Sympathikussystem und fördert kardiale Rhythmusstörungen, namentlich das Vorhofflimmern [1]. Infolge einzelner Apnoen kommt es im Gefäßsystem zu massiven Druckerhöhungen mit systolischen Blutdruckwerten deutlich oberhalb 200 mmHg. Die ausgeprägten Blutdruckanstiege dürften ein wesentlicher Grund für die vielfältigen pathophysiologischen Effekte der obstruktiven Schlafapnoe sein.

Schlafassoziierte Atemstörungen sind bei Gefäßrisikopatienten häufig und leicht erkennbar. Sie fallen beim akuten Schlaganfallpatienten bereits auf der Stroke Unit auf. Mehr als 50 % aller Schlaganfallpatienten erfüllen die Kriterien eines Schlafapnoesyndroms, das durch mehr als 10 Apnoen oder Hypopnoen mit einer Dauer von jeweils mehr als 10 Sekunden gekennzeichnet ist (Abb. 1) [2]. Infolge der Apnoen und Hypopnoen kommt es über die gesamte Nacht hinweg zu wiederkehrenden Sauerstoffsättigungen mit nachfolgenden Arousalreaktionen [2]. Trotz der einfachen Diagnosestellung ist die Schlafapnoe bei Schlaganfallpatienten unterdiagnostiziert. Dabei gibt es einfache und sehr effiziente Therapien. Die Behandlung des Schlafapnoesyndroms mit Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) reduziert die Häufigkeit obstruktiver Apnoen sehr wirkungsvoll und beseitigt die

ungünstigen Effekte der Apnoen und Hypopnoen auf den arteriellen Blutdruck, die endotheliale Gefäßfunktion, die Gefäßentzündung, die Blutgerinnung, die Sympathikusaktivierung und den Herzrhythmus, was mit der Normalisierung von Surrogatmarkern subklinischer Gefäßschädigung einhergeht. Trotz methodologischer Herausforderungen zeigen inzwischen erste kontrollierte Studien, dass die CPAP-Therapie günstige Einflüsse auf die Schlaganfallerholung hat. Dennoch bereitet die routinemäßige Umsetzung der CPAP-Behandlung in die ärztliche Praxis Schwierigkeiten. Tatsächlich ist die CPAP-Compliance bei Schlaganfallpatienten mäßig, was einerseits mit fehlendem Gesundheitsbewusstsein, andererseits aber auch mit krankheitsbedingten neurologischen Beeinträchtigungen (insbesondere Facialisparesen, Schluckstörungen und höhergradige

Extremitätenparesen, die zu Atemmaskendyscomfort und Unfähigkeit der Bedienung der Atemmaske führen) zusammenhängt. Aus diesen Gegebenheiten resultiert für den klinisch tätigen Neurologen die Notwendigkeit, sich mit Faktoren, die die CPAP-Compliance beeinträchtigen, vertraut zu machen. Die geeignete Auswahl der Patienten vor Beginn einer CPAP-Therapie beeinflusst die Behandlungsdhärenz.

Weitere Fragen stellen sich hinsichtlich des geeignetsten Zeitpunkts einer diagnostischen Respirographie oder Polysomnographie und des nachfolgenden Therapiebeginns. Das praktische Vorgehen hängt hierbei meist von Infrastrukturen der unmittelbaren Umgebung ab, an welche die Patienten zur Schlafdiagnostik und CPAP-Therapie angebunden werden. Vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage ist die Sensibilisierung von Neurologen für das

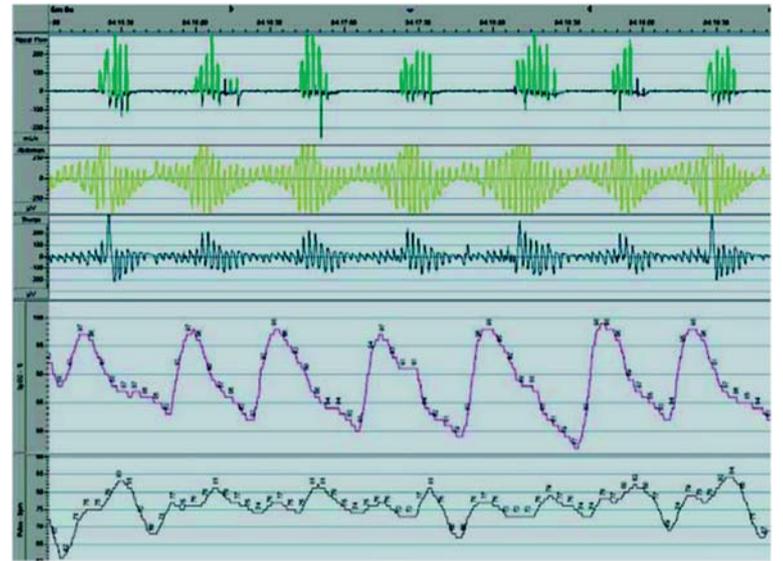


Abb. 1: Obstruktive Schlafapnoe beim ischämischen Schlaganfall. Beachte, dass die Sauerstoffsättigung während der respiratorischen Ereignisse auf bis zu 77 % sinkt (zweite Spur von unten; aus: Hermann et al. [2] mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags, Stuttgart).

Problem der Schlafapnoe als Schlaganfall-Risikofaktor sinnvoll und wichtig. Das diesjährige DGN-Symposium zum Thema 'Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen' soll hierzu einen Beitrag leisten. Neben der Rolle der Schlafapnoe beim Schlaganfall werden in diesem Symposium schlafmedizinische Aspekte anderer neurologischer Erkrankungen in praxisrelevanter Weise präsentiert.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dirk M. Hermann
Lehrstuhl für vaskuläre Neurologie und Demenz
Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Dirk.Hermann@uk-essen.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 28. September 2012
14.55–15.15 Uhr
Saal A

Schlafstörungen bei
neurologischen Erkrankungen

REFERENZEN

- Hermann DM, Bassetti CL Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*. 2009; 73: 1313-22.
- Hermann DM, Teschler H, Bassetti CL. Schlafassoziierte Atmungsstörungen. In: Hermann DM, Steiner T, Diener HC: *Vaskuläre Neurologie*. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2010, S. 74-76.

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern Bis zu welchem Alter kann man antikoagulieren?

Manfred Kaps, Björn Misselwitz, Sonja Milde, Christian Tanislav, Gießen



Prof. Dr. Manfred Kaps

Für die Beurteilung von klinischen Studien ist ausschlaggebend, ob und in welchem Maß die Ergebnisse zu verallgemeinern und auf den individuellen neurologischen Patienten anzuwenden sind. Mit anderen Worten, die Relevanz einer klinischen Studie hängt von der „externen Validität“ ab. Wir haben die Altersstruktur von Patienten, die in der täglichen Klinikroutine behandelt werden mit denjenigen verglichen, die in Zulassungsstudien für die neuen oralen Antikoagulantien eingeschlossen wurden. Dabei zeigt sich, dass Patienten in der realen Versorgungssituation durchschnittlich sieben Jahre älter sind. Wie sich dieser signifikante Unterschied auf das Nutzen/Risiko Verhältnis von Antikoagulantien im Alter auswirkt ist noch nicht genau vorherzusagen.

Antikoagulation ist die wirkungsvollste Schlaganfallprävention bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (VHF). Mit Einführung der neuen Antikoagulantien wurde der Tod des Königs (Warfarin) und der Kampf der Diadochen ausgerufen [1]. Seit in Leitlinien zur Primär- und Sekundärprävention des Hirninfarktes bei Vorhofflimmern die Empfehlung zur Antikoagulation ergeht, wird immer wieder gezeigt, dass diese Behandlung nur unzureichend in der Praxis umgesetzt wird. Diese Zurückhaltung betrifft insbesondere ältere Menschen.

Wir haben die Altersstruktur von Patienten mit Vorhofflimmern auf



Abb. 1: Das Hirnblutungsrisiko steigt altersabhängig und nimmt insbesondere nach dem 75. Lebensjahr deutlich zu.

der Basis von Daten der Qualitätssicherung Schlaganfall Hessen (GQH) und anhand von hessischen AOK-Daten analysiert. Diese Kohorten haben repräsentativen Charakter, da alle hessischen Kliniken gesetzlich verpflichtet sind, an der Qualitätssicherung teilzunehmen. Im Ergebnis zeigt sich, dass Patienten mit einem Schlaganfall im Versorgungsalltag durchschnittlich sieben Jahre älter sind (77 Jahre +/- 9) als Patienten, die in die klinischen Zulassungsstudien eingeschlossen wurden. Dieser Unterschied ist insofern relevant als bekannt ist, dass das Hirnblutungsrisiko altersabhängig steigt und insbesondere nach dem 75. Lebensjahr deutlich zunimmt [2,3].

Unsere Ergebnisse weisen auf die Bedeutung von Versorgungsdaten hin, mit denen in den kommenden Jahren gezeigt werden kann, welche Effekte durch die neuen Antikoagulantien in der realen Versorgungssituation bewirkt werden. Aktuell gibt es demnach wenig belastbare Daten, mit denen man das präventive Potenzial der Antikoagulation bei alten Schlaganfallpatienten genauer vorhersagen könnte. Die in diesem Zusammenhang häufig zitierte BAFTA Studie mit Vorhofflimmerpatienten über 75 Jahre [4] ist nur begrenzt aussagekräftig. Hier konnten von 4639 identifizierten Patienten

ten nach Anwendung der Ausschlusskriterien nur noch 973 Fälle randomisiert werden, von denen wiederum zuvor nur 13 % einen Schlaganfall oder eine TIA hatten.

LITERATUR

- Diener HC et al. *Intern J. of Stroke* 2012; 7:139-141
- Hart RG, *Stroke* 2012; 43:1511-1517
- Kirchhof et al. *European Heart Journal* (2009) 30, 2969–2980
- Mant J et al. *Lancet* 2007; 370: 493–503

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Manfred Kaps
Direktor der Neurologischen Klinik
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Klinikstr.33
35392 Gießen
Manfred.Kaps@neuro.med.uni-giessen.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 29. September 2012
12.55–13.15 Uhr
Saal 6

Sind die Ergebnisse
randomisierter klinischer
Studien auf Patienten im
neurologischen Versorgungs-
alltag übertragbar?

Joint Meeting der Deutschen Sepsis Gesellschaft und der DGN

Neurologische Manifestationen der EHEC-Infektion

Tim Magnus, Hamburg

Von Mai bis Juli 2011 kam es vor allem in Norddeutschland zu einem fulminanten Ausbruch von Erkrankungsfällen des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) und blutiger Diarrhoen im Zusammenhang mit Infektionen durch enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC) des Serotyps O104:H4 und dessen Produktion von Shigatoxin. Insgesamt wurden 855 Erkrankungen an HUS und 2 987 Fälle von akuter Gastroenteritis erfasst, die dem Ausbruch zugerechnet werden. Auffällig war ein hoher Anteil an neurologischen Komplikationen.

Der Anteil der Frauen lag sowohl bei den HUS-Fällen (68 %) als auch bei den EHEC-Fällen (58 %) deutlich über dem der Männer. Erwachsene waren im Gegensatz zu anderen EHEC-Ausbrüchen die Haupterkrankten. Unter den HUS-Patienten verstarben 35 (4,1 %) und unter den EHEC-Patienten mit Gastroenteritis 18 (0,6 %, RKI Abschlussbericht 2011).

Insgesamt entwickelten 104 der insgesamt im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Asklepiosklinik Altona und Asklepiosklinik Barmbek behandelten 217 HUS-Patienten neurologische Auffälligkeiten. Diese bestanden primär aus Einschränkungen kognitiver Leistung (Desorientierung, verminderte Aufmerksamkeit und Gedächtnisstörungen in 49 % der Patienten),

aber auch Aphasien (46 %), epileptische Anfälle (36 %), Paresen (18 %), Myoclonien (6 %) oder Hirnnervenausfälle (10 %). Der Verlauf der Krankheit war in vielen Fällen so dramatisch, dass bei mehr als einem Drittel der Patienten eine Intensivstationsüberwachung und eine Intubation notwendig wurden. Auch die rasche antiepileptische Therapie war notwendig, um das Auftreten von wiederholten Anfällen (bei 16 Patienten) zu verhindern. Wir setzten hauptsächlich zur antiepileptischen Therapie Keppra, bei erneuten Anfällen Phenytoin oder Valproat ein. Die tägliche Kontrolle des Serumspiegels war insbesondere bei den notwendigen Dialysen wichtig. Die Therapie des HUS bestand initial aus Plasmapherese und dann zunehmend aus Eculizumab.

In den seriell durchgeführten MRT-Untersuchungen fanden sich häufig bilateral symmetrische Veränderungen des Thalamus und im Bereich des N. abducens Kernes. Diese Läsionen



Abb. 1: Die Diagnostik von EHEC ist für das Patientenmanagement, aber auch für die epidemiologische Bewertung des Ausbruchs essentiell.



Priv.-Doz. Dr. Tim Magnus

ließen sich in der DWI und in der Flair-Wichtung beobachten. Die häufigsten Veränderungen im EEG waren schwere bis mittelschwere Allgemeinveränderungen, teilweise mit Zeichen einer epileptischen Erregbarkeitssteigerung. Lumbalpunktionen blieben ohne diagnostischen Wert.

Fünf Patienten verstarben und konnten neuropathologisch untersucht werden. Dabei fanden sich keine Ischämien oder Einblutungen, wohl aber mikrogliale und astrozytische Aktivierungszeichen, die besonders prominent im Bereich des Thalamus und des Kernes des 6ten Hirnnerven waren. Gb3, der Rezeptor an den Shigatoxin binden kann, findet sich ubiquitär im Gehirn und erklärt damit vermutlich die unterschiedlichen neurologischen Manifestatio-

nen von kortikalen Ausfällen (z. B. Aphasien) oder Überstimulationen (epileptische Anfälle) bis hin zu Hirnstammsymptomen (z. B. Okulomotorikstörungen). Auch im Langzeitverlauf waren neuropsychologische Testungen bei 20 Patienten unauffällig.

Fazit

Wir sahen ein dramatisches Krankheitsbild mit in großen Teilen guter Erholung trotz häufig notwendiger intensivmedizinischer Behandlung. Die MR und neuropathologische Untersuchungen lassen eine toxische Ursache vermuten.

LITERATUR

Magnus et al. 2012, Brain.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Tim Magnus
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
t.magnus@uke.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 26. Sept. 2012
15.55–16.15 Uhr
Saal 6

Neurologische Aspekte der Sepsis - Joint Meeting der Deutschen Sepsis Gesellschaft und der DGN

Pharmakoresistenz von Epilepsien

Definition und Rolle der neuen Antiepileptika

Christian G. Bien, Bielefeld

Seit der Aufnahme des Phenobarbitalins in das therapeutische Armamentarium der Neurologie vor 100 Jahren ist die medikamentöse Therapie die zentrale Säule der Epilepsiebehandlung. Es gibt nahezu keine Epilepsiepatienten mehr, die nicht pharmakotherapeutisch behandelt werden.

Das Erreichen von Anfallsfreiheit (nicht jedoch eine bloße Anfallsreduktion) ist einer der stärksten Prädiktoren für höhere Lebensqualität und ein überlegenes berufliches und familiäres Outcome. Daher ist eine geläufige Dichotomisierung von Epilepsiepatienten nur naheliegend: in solche, die auf die medikamentöse Behandlung hin anfallsfrei wurden, versus diejenigen, bei denen die Anfälle trotz Pharmakotherapie persistierten. Für die letztere Gruppe sind verschiedene Adjektive in Gebrauch. Man bezeichnet die Patienten als „pharmakoresistent“, „medikamentenresistent“, „therapieresistent“, „refraktär“ o. ä. Im angelsächsischen Schrifttum scheint sich der Begriff „drugresistant“ durchzusetzen.

Was ist Pharmakoresistenz überhaupt?

Bis vor kurzem existierte keine verbindliche oder breit akzeptierte Defi-

nition von Pharmakoresistenz. Eine ad hoc Task Force der Internationalen Liga gegen Epilepsie, hervorgegangen aus der Kommission „Therapeutic Strategies“, hat erst 2010 eine solche Definition vorgelegt (Kwan P et al., Epilepsia 2010; 51: 1069-1077; deutsche Übersetzung von Günter Krämer in Akt Neurol 2010; 37: 372-381). Der Task Force ging es dabei um eine klinisch-praktische Definition, die vor allem einen Zeitpunkt anzeigt, zu dem eine Diagnose- und Behandlungsüberprüfung, vorzugsweise in einem Epilepsie-Zentrum erfolgen sollte. Zunächst legte die Task Force fest, was überhaupt eine verwertbare oder aussagekräftige therapeutische Intervention ist, und anschließend, wie viele solcher Interventionen gescheitert sein müssen, damit Medikamentenresistenz diagnostiziert werden kann. Die Autoren gelangen schließlich zu folgender Definition: „Keine anhaltende Anfallsfreiheit trotz geeigneter Be-

handlungsversuche mit zwei vertrauten und angemessen ausgewählten und eingesetzten Antiepileptika-Anwendungen (Mono- oder Kombinationstherapien).“

Unter „anhaltend“ wird verstanden: für ≥ 1 Jahr oder $\geq 3x$ das längste anfallsfreie Intervall vor der Intervention. Ob ein Behandlungsversuch „geeignet“ (adequate) ist, wird durch die Anfalls- bzw. Epilepsieform des Patienten bestimmt (nicht geeignet wäre z. B. Carbamazepin gegen generalisierte myoklonische Anfälle). Die „Angemessenheit“ (appropriateness) bestimmt sich danach, ob eine ausreichende Dosishöhe und Behandlungsdauer bestanden haben. Die Autoren stützen sich bei ihrem Vorschlag, die Grenze bei zwei gescheiterten Antiepileptika festzulegen, auf die Ergebnisse etwa einer Handvoll epidemiologischer Studien zur Mittelfristprognose medikamentös behandelter Epilepsien bei Kindern wie bei Erwachsenen. Diese Stu-



Prof. Dr. Christian Bien

dien zeigen recht übereinstimmend, dass die Chance auf Anfallsremission nach zwei erfolglosen Therapien bestenfalls mäßig ist. Die Autoren der ILAE-Studie betonen, dass mit dieser Festlegung nicht mehr als eine Hypothese aufgestellt worden ist, die in nachfolgenden prospektiven Studien überprüft werden kann und überprüft werden sollte, um gegebenenfalls korrigiert zu werden.

Die Rolle der neuen Antiepileptika

Die Definition von Pharmakoresistenz stützt sich im Wesentlichen auf Studien, die zwischen 2000 und 2009 publiziert wurden und die daher nur zum Teil die neuen oder neuesten Antikonvulsiva berücksichtigen konnten. Daher fanden vor allem zwei „back to back“ in einer führenden neurologischen Zeitschrift publizierte Arbeiten ein starkes Echo: Beide stellten die pessimistische Aussicht für Patienten mit zwei gescheiterten Therapieversuchen infrage (Luciano AL & Shorvon S., Ann Neurol 2007; 4: 375-381; Callaghan BC et al., Ann Neurol 2007; 4: 382-389). Sie fanden nämlich bei „pharmakoresistenten Patienten“ einen Anteil von Remissionen von 28 bzw. 19 % über einen Zeitraum von ≥ 12 bzw. ≥ 6 Monaten. In der Callaghan-Studie gehörten dabei vier der fünf Substanzen, deren Zudosierung zu „Anfallsfreiheit“ führte, zu den neuen Antikonvulsiva.

Dieselbe Gruppe dämpfte aber später den durch diese Beobachtungen aus-

gelösten Optimismus wieder (Callaghan B et al., Epilepsia 2011; 3: 619-626): Bei weiterer Beobachtung ihrer Kohorte zeigte sich nämlich bei den anfallsfrei gewordenen Patienten ein 5-Jahres-Rückfallrisiko von 71 %. Anfallsfreie Zeiträume von 6 (-12) Monaten sind also zu kurz, um eine verlässliche Remission anzuzeigen. Insofern gibt es gegenwärtig keine belastbaren Argumente dafür, dass die neuen AED die Zahl pharmakoresistenter Patienten entscheidend vermindert hätten. Insofern liegt das Potential neuer Antikonvulsiva eher auf anderen Feldern wie zum Beispiel der Verbesserung der Verträglichkeit (der Substanzen selbst, aber auch der Kombination der Substanzen mit anderen Antikonvulsiva, etwa durch Verminderung pharmakokinetischer Interaktionsrisiken).

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Christian Bien
Krankenhaus Mara gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Münster
Epilepsie-Zentrum Bethel
Maraweg 17-21
33617 Bielefeld
Christian.Bien@mara.de

Dieser Vortrag wurde gehalten im Rahmen der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. am 14.9.2012 in Hamburg.

WAKE-UP – eine randomisierte kontrollierte Studie zur MRT-basierten Thrombolyse bei Wake-up Stroke

Schlaganfall im Schlaf: Was tun bei unbekanntem Zeitfenster?

Götz Thomalla, Hamburg

Bei ca. 20 % aller Schlaganfälle werden die Symptome mit dem Erwachen bemerkt. Patienten mit einem solchen „Wake-up Stroke“ stellen Schlaganfall-Neurologen dabei vor besondere Herausforderungen. Wie das Behandlungsangebot für diese Patienten, die von der spezifischen Akutbehandlung wegen fehlender Information über den Symptombeginn ausgeschlossen sind, verbessert werden kann, soll die WAKE UP-Studie zeigen, die von einem europäischen Konsortium aus klinischen und wissenschaftlichen Experten in der Erforschung und Behandlung des akuten Schlaganfalls durchgeführt wird.

Nach Studienlage sowie gemäß den Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien kommt als einzige verfügbare effektive Akutbehandlung des Hirninfarkts eine Thrombolyse nur in Frage, wenn sie innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet werden kann. Patienten mit „Wake-up Stroke“ sind daher aufgrund der fehlenden Information über das Zeitfenster von vornherein von der einzig verfügbaren spezifischen Akutbehandlung ausgeschlossen. In der Europäischen Union betrifft dies bei

geschätzt zwei Millionen Schlaganfallpatienten pro Jahr somit ca. 400.000 Patienten pro Jahr.

MRT-basierte Thrombolyse bisher ohne Evidenz

Aufgrund dieser unbefriedigenden Situation wird schon länger die Verwendung moderner bildgebender Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bestimmung des Alters von Schlaganfallläsionen diskutiert. Aktuelle Arbeiten zeigen, dass mittels MRT durch typische Befundmuster das Alter einer

ischämischen Läsion eingeschätzt werden kann [1,2]. In einer großen internationalen Studie wurde gezeigt, dass bei Sichtbarkeit einer akuten ischämischen Läsion im diffusionsgewichteten Bild (DWI) und fehlender Sichtbarkeit im Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Bild, dem sogenannten „DWI-FLAIR Mismatch“ (Abb. 1), der Symptombeginn mit etwa 90%iger Wahrscheinlichkeit weniger als 4,5 Stunden zurück liegt [3]. Damit bietet dieser Ansatz die Möglichkeit, Schlaganfallpatienten zu identifizie-



Priv.-Doz. Dr.
Götz Thomalla

ren, welche nach der bestehenden Datenlage wahrscheinlich von einer intravenösen Thrombolyse mit Alteplase (rtPA) profitieren. Allerdings gibt es für diesen Behandlungsansatz bisher weder Evidenz aus randomisierten klinischen Studien, positive Empfehlungen nationaler oder internationaler Leitlinien, noch eine Zulassung. Die Effektivität und Sicherheit der MRT-basierten Thrombolyse bei diesen Patienten kann damit nur in einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie nachgewiesen werden. Vor diesem Hintergrund wurde die Studie mit Titel „Efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (WAKE-UP)“ initiiert.



WAKE-UP: Nachweise von Effektivität und Sicherheit der Thrombolyse

WAKE-UP ist eine europäische multizentrische, nicht-kommerzielle Studie zur MRT-basierten Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns, z. B. Bemerkten der Schlaganfallsymptome beim Erwachen. Ziel der Studie ist es, Effektivität und Sicherheit der Thrombolyse bei mittels MRT ausgewählten Patienten mit „Wake-up Stroke“ nachzuweisen. Es sollen insgesamt 800 Patienten (400 je Gruppe) in 40–60 Studienzentren in sechs europäischen Ländern eingeschlossen werden.

Randomisiert werden Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns, welche ansonsten die Zulassungskriterien für eine Thrombolyse bei akutem Schlaganfall erfüllen, aber aufgrund der fehlenden Information über den Symptombeginn in der klinischen Praxis von einer Thrombolyse ausgeschlossen sind. Es werden nur Patienten eingeschlossen, bei denen mittels Schlaganfall-MRT Untersuchung ein „DWI-FLAIR Mismatch“ als Hinweis für ein Läsionsalter <4,5 Stunden nachgewiesen wurde. Eingeschlossene Patienten werden 1:1 zu einer Behandlung Alteplase oder Placebo randomisiert. Nach 22–36 Stunden erfolgt eine Kontrollbildgebung

mittels MRT zum Nachweis möglicher intrakranieller Blutungen. Das klinische Ergebnis wird 90 Tage nach Schlaganfall anhand etablierter neurologischer Skalen beurteilt. Primärer Endpunkt ist ein „gutes neurologisches Outcome“, definiert als kein oder nur minimales neurologisches Defizit (Punktwert 0-1 auf der Modified Rankin Scale).

Ein positives Ergebnis von WAKE-UP wird eine deutliche Verbesserung des Behandlungsangebots für akute Schlaganfallpatienten bedeuten und einer großen Patientenpopulation eine bisher nicht bestehende effektive und sichere Therapieoption verfügbar machen.

WAKE-UP wird von einem europäischen Konsortium aus klinischen und wissenschaftlichen Experten in der Erforschung und Behandlung des akuten Schlaganfalls durchgeführt und von der Europäischen Kommission im 7. Rahmenprogramm (FP7) gefördert (Koordinator: Prof. Dr. C. Gerloff, Hamburg). Leiter der klinischen Prüfung ist Priv.-Doz. Dr. med. Götz Thomalla, Hamburg.

LITERATUR

- 1 Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol* 2009;65:724-732.
- 2 Ebinger M, Galinovic I, Rozanski M et al. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock? *Stroke* 2010;41:250-255.
- 3 Thomalla G, Cheng B, Ebinger M et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:978-986.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Götz Thomalla
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Kopf- und Neurozentrum
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
thomalla@uke.de
<http://www.wakeup-stroke.eu>

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 28. September 2012
10.50–11.15 Uhr
Saal 1

**Schlaganfall im Schlaf:
Was tun bei unbekanntem
Zeitfenster?**

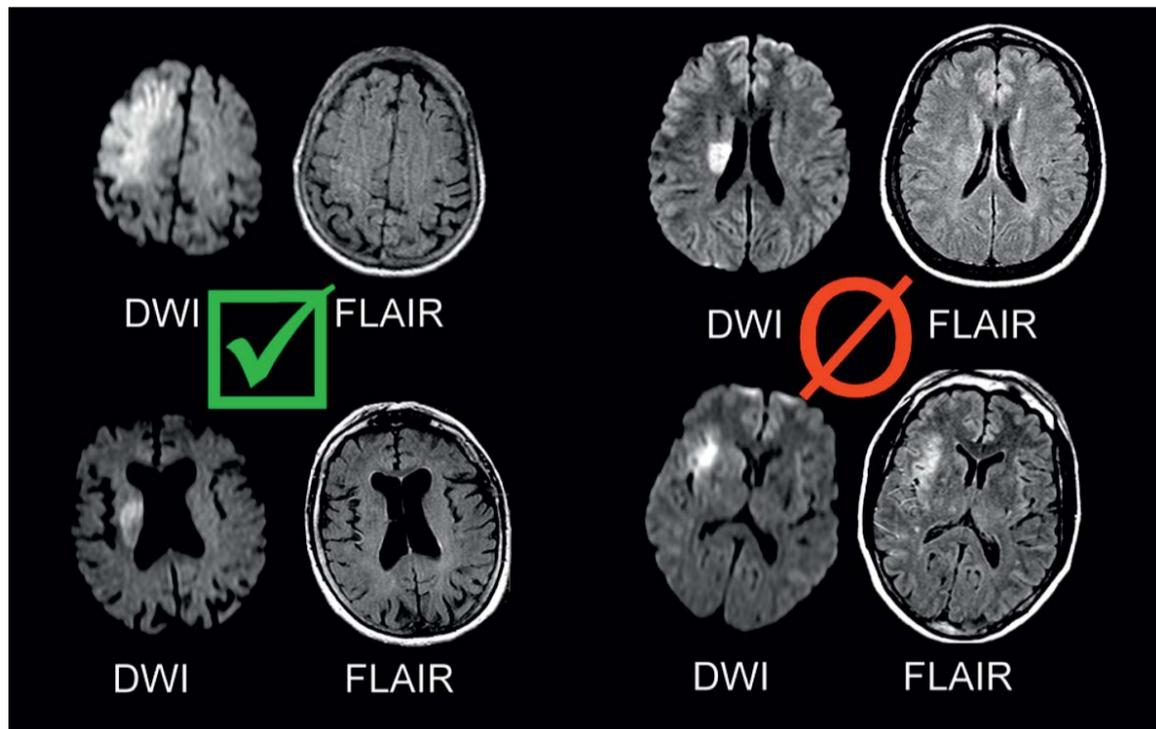


Abb. 1: MRT-Beispiele. Linke Seite: Beispielbilder von zwei Patienten mit typischem Befund eines DWI-FLAIR Mismatch (sichtbare akute Schlaganfallläsion im DWI, aber keine eindeutige Hyperintensität in der korrespondierenden Region im FLAIR); rechte Seite: Beispielbilder von zwei Patienten mit klar sichtbarer Hyperintensität im FLAIR in der Region der akuten DWI-Läsion – kein DWI-FLAIR Mismatch. Abkürzungen: DWI = Diffusion Weighted Imaging; FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery.

MEDINFO

Worauf Epilepsiepatientinnen mit Kinderwunsch achten sollten

Klinische Neurophysiologen warnen vor Fehlbildungen

Heftige epileptische Krampfanfälle können während der Schwangerschaft das Kindeswohl gefährden. Worauf Epileptikerinnen mit Kinderwunsch achten sollten, um das Risiko von Fehlbildungen zu mindern, erklärt Professor Dr. med. Soheyl Noachtar, Neurologe am Münchner Universitätsklinikum Großhadern und Experte der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN).

Um negative Folgen durch epileptische Anfälle während der Schwangerschaft zu vermeiden, ist es wichtig, diese Anfälle bei werdenden Müttern durch die Behandlung mit speziellen Medikamenten zu verhindern.

Allerdings können Epilepsiemedikamente dem ungeborenen Leben auch schaden. Neugeborene können ein geringeres Geburtsgewicht haben und das Risiko für Fehlbildungen verdoppelt sich im Vergleich zu Kin-

dern gesunder Mütter. Nahmen die Mütter z. B. Valproinsäure, so hatte ihr Kind im Alter von drei Jahren einen um neun Punkte niedrigeren IQ als Kinder, die dem nicht ausgesetzt waren.

Diese Risiken können minimiert werden durch:

- die Wahl zuverlässiger Verhütungsmethoden, um ungewollte Schwangerschaften bei Epilepsiepatientinnen zu vermeiden, ggf. Umstellung der Antiepileptika
- die tägliche Einnahme von 5 mg Folsäure, um Neuralrohrdefekte zu verhindern
- die Umstellung der Epilepsie-Medikamente vor der Schwangerschaft – niedrigste wirksame Dosis nur eines Medikamentes, Kombi-

nationen und Valproinsäuretherapie vermeiden

- die Entbindung im Schwerpunkt-Krankenhaus, bei häufig auftretenden Anfällen Kaiserschnitt.

LITERATUR

- Pirker S. „Frauen mit Epilepsie: 7 wichtige Aspekte“, *Klinische Neurophysiol* 2012; 43: 138-143
Sabine Weil, Charlotte Deppe, Soheyl Noachtar: *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 107, Heft 45, 12. November 2010

Quelle: Presseinformation der DGKN vom 30.8.2012

Ist eine Rückbildung des Perfusionsdefizits möglich? No-Reflow-Phänomene als Sekundärschaden nach Wiedereröffnen zerebraler Gefäßstromgebiete



Prof. Dr. Max Nedelmann

Max Nedelmann, Gießen

Nach erfolgreicher Rekanalisation thrombembolisch verschlossener intrakranieller Arterien kann es zu anhaltenden Verschlüssen in den Arterien des distal gelegenen Stromgebietes kommen. Diese Reperfusiondefizite („no-reflow“-Phänomen) lassen sich z. B. MR-tomographisch darstellen und sind mitunter noch Tage nach der Rekanalisation nachweisbar [2].

Ziele dieses Versuchsvorhabens sind die Entwicklung eines Rattenmodells mit Nano-CT-basierter Auswertung zum Nachweis des „no-reflow“-Phänomens und die Entwicklung geeigneter therapeutischer Verfahren zur Verbesserung der Reperfusion.

Um diese Ziele zu erreichen, wurde bei Ratten die rechte Arteria cerebri media (ACM) mit dem Fadenmodell verschlossen und nach einer 90-minütigen Ischämiezeit durch Entfernen des Fadens die ACM rekanalisiert. Regions of interest im Mediastromgebiet wurden anschließend Nano-CT-angiographisch untersucht. Dieses bildgebende Verfahren ermöglicht eine Darstellung des Gefäßsystems bis auf kapilläre Ebene. Gewebeprobe werden zunächst in vivo mit einem bleihaltigen Kontrastmittel perfundiert, entnommen und anschließend ex vivo analysiert. Die Auswertung kann qualitativ (Abb. 1) sowie quantitativ (Abb. 2) anhand einer Berechnung des vaskulären Volumens innerhalb der definierten Region of interest erfolgen.

Die Ergebnisse zeigen, dass nach Rekanalisation der ACM die Darstellung des „no-reflow“-Phänomens im

Nano-CT zuverlässig gelingt, mit zum Teil ausgedehnten Verschlüssen der kleinen perforierenden Arterien und einer signifikanten Abnahme des vaskulären Volumens (im Vergleich

zur linken Kontrollhemisphäre). Im Vergleich zu unbehandelten Tieren führt eine einstündige intravenöse Behandlung mit rt-PA zu einer partiellen Verbesserung der Perfu-

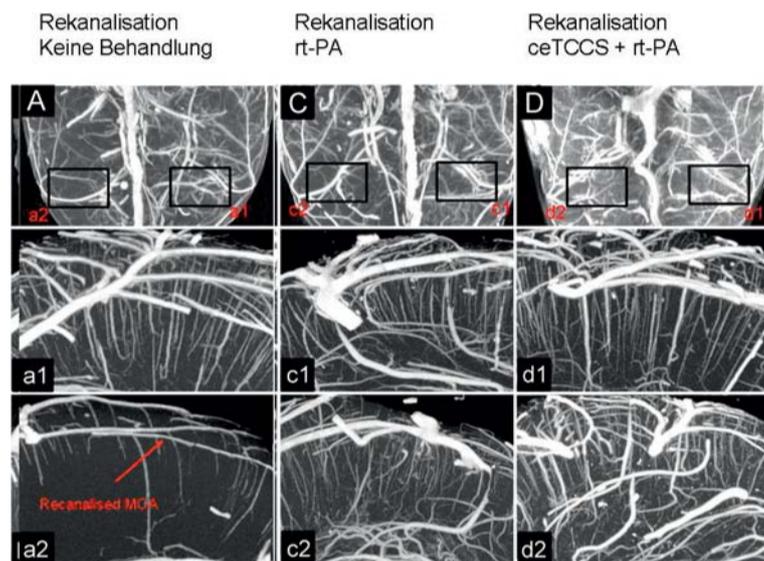


Abb.1: „Maximum intensity projection“ (MIP) von Mikro- und Nano-CT-Angiographien ausgewählter Versuchstiere. Obere Reihe: Axialer Blick auf Mikro-CT Darstellungen beider Hemisphären. Für die Nano-CT-Evaluation wurden Regions of interest im Mediastromgebiet herausgeschnitten und erneut gescannt. Mittlere Reihe (linke Kontrollhemisphäre) und untere Reihe (rechte rekanalisierte Hemisphäre) zeigen die Ergebnisse des Nano-CT in koronarer Schnittführung. A: Kontrolltier ohne Therapie, 60 min nach Rekanalisation. Der rote Pfeil zeigt die rekanalisierte ACM, es findet sich ein ausgedehnter Verschluss der perforierenden Arterien. C: Die Behandlung mit rt-PA führt zu einer partiellen Verbesserung des Perfusionsdefizits (c2). D: Komplette Rückbildung der Minderperfusion nach sonothrombolytischer Behandlung.

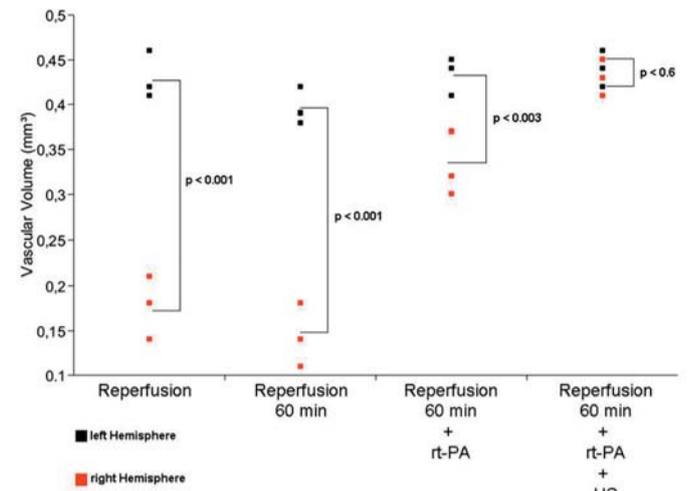


Abb.2: Quantifizierung des vaskulären Volumens im Nano-CT. Signifikante Minderungen des vaskulären Volumenanteils zwischen rechter und linker Hemisphäre finden sich bei unbehandelten Tieren unmittelbar nach und 60 Minuten nach Rekanalisation sowie in geringerer Ausprägung nach Behandlung mit rt-PA. Nach Behandlung mit rt-PA in Kombination mit signalverstärktem Ultraschall finden sich seitengleiche vaskuläre Volumina.

sion, wobei sich auch nach dieser Behandlung noch eine signifikante Differenz zur linken Hemisphäre nachweisen lässt. Eine kombinierte Behandlung mit rt-PA, transkraniell Ultraschall und einem Signalverstärker (SonoVue®, Fa. Bracco) hingegen führte in diesen Versuchsreihen zu einer kompletten Rückbildung des Perfusionsdefizits [1].

Fazit

Das Verfahren der Nano-CT-Angiographie erlaubt eine direkte Darstellung von Reperfusiondefiziten nach erfolgter Rekanalisation der ACM. Die Behandelbarkeit mit rt-PA spricht für eine thrombotische Genese des „no-reflow“-Phänomens. Die Behandlungsergebnisse mit Ultraschall (Sonothrombolyse) sprechen für einen gewinnbringenden Einsatz dieser therapeutischen Methode bei Gefäßverschlüssen auch jenseits der großen Hirnbasisarterien.

LITERATUR

- 1 Nedelmann M, Ritschel N, Marhoffer S et al. Combined microbubble-enhanced ultrasound and rt-PA treatment is safe and

improves impaired microcirculation after reperfusion of middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1712-1720.

- 2 De Silva DA, Fink JN, Christensen S, Ebinger M et al. Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators. Assessing reperfusion and recanalization as markers of clinical outcomes after intravenous thrombolysis in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET). *Stroke* 2009;40:2872-2874.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Max Nedelmann
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Gießen
Klinikstraße 33
35392 Gießen
Max.Nedelmann@neuro.med.uni-giessen.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 26. Sept. 2012
11.30–13.00 Uhr
Saal 7

Nicht-arteriosklerotische Erkrankungen der cerebralen Mikrozirkulation

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Epilepsie: Neue Sicht auf Therapieprozesse

Das Primat, der ersten unzureichenden Monotherapie eine alternative Monotherapie folgen zu lassen, stammt aus der Zeit mit interaktionsbelasteten Antikonvulsiva. Daten und Erfahrungen mit interaktionsarmen Antiepileptika der neuen Generation führen zum Umdenken, zumal es für das Dogma der zweiten Monotherapie wenig Evidenz gibt.

Studien, die eine alternative Monotherapie mit einer alternativen Kombinationstherapie vergleichen, zeigten bei 248 Epilepsie-Patienten, die aufgrund anhaltender Anfallsaktivität unter der ersten Monotherapie umgestellt wurden, dass 17 % unter der alternativen Monotherapie und 26 % unter der Kombinationstherapie anfallsfrei wurden [1]. Nicht tolerable Nebenwirkungen traten bei 26 % unter der Mono- und bei 12 % unter der Kombinationstherapie auf. Auch die Studie von Beghi et al. mit 157 Patienten zeigte keine relevanten Vorteile für die alternative Monotherapie, vielmehr vergleichbare Erfolgsraten (anfallsfrei Mono: 14 % vs. Kombi: 16 %) [2]. Per se sieht die Praxisrealität so aus, dass der Weg zur alternativen Monotherapie nach Scheitern der Ersten zwingend über die Kombinationstherapie führt, da

ein zweiter Wirkstoff hinzugefügt wird. Nicht selten werden Patienten in dieser Phase anfallsfrei und die Kombinationstherapie beibehalten. Kombinationstherapien tragen wahrscheinlich dazu bei, dass auch Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien eine bessere Chance haben, anfallsfrei zu werden. Antikonvulsiva der neuen Generation wie z. B. Lacosamid belegten in Zulassungsstudien und Studien aus der klinischen Praxis, dass durch die gute Kombinierbarkeit bei vielen Patienten Anfallsfreiheit zu erzielen war. Daher gilt: Nicht aufgeben, keine Angst vor der Kombination mit einem wirksamen, verträglichen und interaktionsarmen Medikament. Empfehlungen für die Kombinationstherapie geben die aktuellen Leitlinien in Bezug auf die zu bevorzugenden Kombinationspartner. Es

sollten inerte Antikonvulsiva eingesetzt werden, um Interaktionen aufgrund enzym-induzierender oder -hemmender Wirkungen zu vermeiden [3]. Aus den Erkenntnissen der Praxis zeigt sich zudem, dass Nebenwirkungen nicht nur vom Kombinationspartner, sondern oftmals von der bestehenden Basismedikation herrühren. Mit der 1 1/2-Therapie, so die Erfahrungen, lassen sich Nebenwirkungen, die durch die Basismedikation auftreten, reduzieren und die Wirksamkeit der neu eingesetzten Substanz voll ausschöpfen. Nach Hinzufügen des neuen Antikonvulsivums wird bei dieser Strategie die Dosis der bestehenden Basismedikation bei Auftreten von Nebenwirkungen bis zu 50 % abgesenkt. Ob die Kombination verschiedener Wirkmechanismen einen rationalen Ansatz zur Optimierung von Thera-

piestrategien darstellt, ist Thema von Untersuchungen. Hinweise ergaben sich u.a. aus der post-hoc Analyse der Zulassungsstudien mit Lacosamid zur Kombination mit Na⁺- und Nicht-Na⁺-Kanalblockern [4, 5]. Lacosamid zeigte eine gute Wirksamkeit und Kombinierbarkeit mit einer Vielzahl verschiedener Antiepileptika. Mit klassischen Na⁺-Kanalblockern wie Lamotrigin und Oxcarbazepin konnte eine Responderate von 40 % erreicht werden; mit Nicht-Na⁺-Kanalblockern wie Levetiracetam und Valproat sogar 62,3 %. Die Verträglichkeit war unabhängig vom Kombinationspartner gut mit Schwindel, Übelkeit und Diplopie als den häufigsten Nebenwirkungen. Im Unterschied zu klassischen Na⁺-Kanalblockern verstärkt Lacosamid selektiv die langsame, nicht jedoch die schnelle Inaktivierung von Na⁺-Kanälen. Dadurch kann die neuronale Übererregbarkeit normalisiert werden, ohne die normale physiologische Funktion der Nervenzellen zu beeinflussen. Die hohe Effektivität konnte tendenziell durch erste Inte-

rimsdaten aus der Beobachtungsstudie VITOBA ebenfalls gezeigt werden [5]. Nach sechs Monaten waren 43,4 % der 109 Patienten unter der Kombination mit Lacosamid anfallsfrei. Insbesondere Patienten, die Lacosamid bereits nach der ersten Monotherapie in Kombination erhielten, profitierten: 66,7 % wurden anfallsfrei.

- 1 Kwan P et al. *Seizure*, 2000
- 2 Beghi E et al. *Epilepsy Res* 2003
- 3 Diener HC et al. (Hrsg). DGN-Leitlinien, 2008
- 4 Sake J-K et al. *CNS Drug* 2010
- 5 Noack-Rink M et al. Poster, American Epilepsy Society, 2011

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 27. Sept. 2012
13:00 – 14:30 Uhr
Saal C, OG

Neue Leitlinien Epilepsie – Praxisrelevanz in Fallbeispielen
Vorsitz: C.E. Elger, Bonn

Grundlagen der Wirkung nicht-invasiver Hirnstimulation

Effekte von tDCS auf den systemischen Glukosestoffwechsel und neuroendokrine Mediatoren

Ferdinand Binkofski, Aachen und Kerstin M. Oltmanns, Lübeck*

Kontrollierte transkranielle Stimulation des Gehirns gehört zu den klinischen Behandlungsstrategien bei neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen, Schlaganfall oder Morbus Parkinson. Die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) ist eine anerkannte Methode, mit der es möglich ist auf viele Hirnfunktionen modulierend einzuwirken. Wir haben untersucht, ob durch anodale tDCS der Energieverbrauch im Gehirn moduliert werden kann und dadurch die systemische Glukose-Homöostase und die verwandten neuroendokrinen Mediatoren beeinflusst werden können.

Aus tierphysiologischen Befunden ist bekannt, dass eine anodale tDC-Stimulation die Feuerungsraten von Nervenzellen erhöht, während eine kathodale tDC-Stimulation diese drosselt. Manipulation der Hirnaktivität durch tDCS beeinflusst auch Schaltzentren verschiedener neuronaler und neurohumoraler Rückkopplungsschleifen und kann daher gleichzeitig die systemische metabolische Regulierung beeinflussen. Dabei sind die Adenosintriphosphat(ATP)-sensitiven Kaliumkanäle im Hypothalamus, die als lokale Energie-Sensoren fungieren, in die zentralnervöse Regulation der Glukose-Homöostase eingebunden. Wir haben untersucht, ob durch anodale tDCS der Energieverbrauch im Gehirn moduliert und dadurch die systemische Glukose-Homöostase sowie relevante neuroendokrine Mediatoren beeinflusst werden können. Frühere Untersuchungen mittels der ³¹Phosphor-Magnetresonanz(MR)-Spektroskopie haben gezeigt, dass adipöse Personen einen insgesamt niedrigeren Energiegehalt im Gehirn als Normalgewichtige haben. Diese

Personengruppe hat auch Veränderungen in der Gehirnmorphologie, wie Befunde mit der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) zeigen. Vor diesem Hintergrund wollten wir auch untersuchen, ob bei adipösen Personen die Modulation des Energiestoffwechsels physiologisch wie bei Normalgewichtigen abläuft und ob die bekannten morphologischen Veränderungen einen Einfluss auf die Energieregulation haben.

In einem Crossover-Design (15 normalgewichtige und 15 adipöse (BMI > 30) männliche Versuchspersonen) haben wir nach einem Standard-Protokoll die neuronale Erregung über dem primären motorischen Kortex mit Hilfe der anodalen tDCS gesteigert und den Energielevel im Gehirn und dessen Modulation mit Hilfe von seriellen Messungen von ³¹Phosphor-MR-Spektren erfasst. Mit der ³¹Phosphor-MR-Spektroskopie können energiereiche Phosphatverbindungen, wie ATP, und Phosphokreatin (PCr), semiquantitativ gemessen werden. Die systemische Glukoseaufnahme wurde durch einen euglykämischen-hyperinsulinämischen

Glukose-Clamp quantifiziert und die Konzentration der Stressachsen-Hormone im Verlauf gemessen. Jeder Proband erhielt zusätzlich eine hoch aufgelöste 3D-MRT-Messung, um VBM-Berechnungen und eine Korrelation zwischen den morphologischen und spektroskopischen Daten durchführen zu können. Die Ergebnisse der anodalen Stimulation haben wir mit denen der Sham-Stimulation verglichen. Gleichzeitig wurden die Daten der Normalgewichtigen denen der Adipösen gegenübergestellt.

Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es bei Normalgewichtigen nach der tDC-Stimulation zu einem verstärkten Verbrauch der Hochenergiephosphate ATP und PCr im Gehirn kommt, und zwar nicht nur nahe der Stimulationsstelle, sondern auch in der kontralateralen Hemisphäre. Nach ca. 60-80 Minuten erreicht die Konzentration der Hochenergiephosphate wieder die Ausgangswerte und es kommt sogar zu einem leichten Überschuss. Der erhöhte Ener-



Prof. Dr. Ferdinand Binkofski



Prof. Dr. Dipl. Päd. Kerstin M. Oltmanns

Fazit

Aus unseren Ergebnissen kann man schließen, dass tDCS nicht nur lokal neuronale Prozesse beeinflusst, sondern auch einen signifikanten Effekt auf den Energieverbrauch, nicht nur im Gehirn, sondern auch in der Peripherie, hat. Offenbar beeinflusst tDCS auch die nachgeschalteten metabolischen Systeme, die vom Gehirn reguliert werden.

In adipösen Personen ist die Modulation der lokalen neuronalen Prozesse durch tDCS und deren Einfluss auf nachgeschaltete metabolische Systeme dramatisch verändert. Die unzureichende Regulierung des Energieverbrauchs im Gehirn der Übergewichtigen könnte die Ursache für den generell erniedrigten zentralen Energielevel und die fehlgeleitete Energiezufuhr sein. Eine Schlüsselrolle in diesem Prozess könnte die Insel spielen.

* Prof. Dr. med. Dipl. Päd. Kerstin M. Oltmanns, Universität zu Lübeck

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Ferdinand Binkofski, Aachen Universitätsklinikum Aachen Neurologische Klinik Pauwelsstraße 30 52074 Aachen fbinkofski@ukaachen.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 27. Sept. 2012
8.20–8.35 Uhr
Saal 8

Grundlagen der Wirkung nicht-invasiver Hirnstimulation und Implikationen für neue Therapieansätze: metabolische Modulation und Induktion plastischer Veränderungen

Update 2012

Neuromodulation bei Kopfschmerz

Tim P. Jürgens, Hamburg

Primäre Kopfschmerzen sind im klinischen Alltag ein bedeutsames Problem, da sie knapp die Hälfte der Bevölkerung betreffen und eine relevante sozioökonomische Belastung sowohl für den Betroffenen als auch die gesamte Bevölkerung darstellen. Auch wenn eine Heilung nicht möglich ist, kann den meisten Patienten gut geholfen werden. Bei Nonrespondern auf medikamentöse Therapien sind nach einem Vorherrschen vorwiegend irreversibler destruktiver Eingriffe am peripheren und zentralen Nervensystem die letzten 10 Jahre von einem zunehmenden Einsatz der meist reversiblen neuromodulierenden Verfahren geprägt.

Mittels entsprechender prophylaktischer Therapien können Ansprechraten von bis zu 50 % erreicht werden. Patienten mit chronischen Verlaufsformen sprechen jedoch häufig nicht auf medikamentöse Mono- oder Kombinationstherapien an, so dass sie gemäß den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Migräne und Kopfschmerz als therapierefraktär angesehen werden. In den letzten Jahren wurden zunehmend neuromodulierende Verfahren eingesetzt. Diese können in inva-

sive und nicht invasive Verfahren einerseits und periphere und zentrale Ansatzpunkte andererseits untergliedert werden (Tab. 1). Die meisten invasiven Verfahren werden prophylaktisch mit dauerhafter Stimulation eingesetzt.

Nichtinvasive Verfahren

Bislang werden die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) vor allem für experimentelle Schmerzstudien verwendet,

relevante akute oder prophylaktische Effekte konnten bislang für kein nichtinvasives Verfahren belegt werden. Einzelpuls TMS war zwar in der akuten Migräneattacke wirksamer als Scheinbehandlung, falls sie innerhalb einer Stunde nach Beginn einer visuellen Aura gegeben wurde, war aber weniger effektiv als Triptane.

Invasive Verfahren

Tiefe Hirnstimulation (DBS)

Die bislang meisten Studien liegen zur prophylaktischen DBS bei chro-

nischen refraktären Clusterkopfschmerzen vor. Basierend auf bildgebenden Studien für die Stimulation des posterioren Hypothalamus wurden bislang mehr als 60 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 1,6 Jahren behandelt. Die mittlere Ansprechrate (definiert als mindestens 50%ige Schmerzreduktion) liegt bei über 60 %. In der bislang einzigen randomisierten plazebokontrollierten doppelblinden Studie wurde in einem Überkreuzdesign vier Wochen nach Elektrodenimplantation zunächst eine Verum- oder Scheinstimulation verabreicht. Nach einer einwöchigen Pause erhielten die Patienten die jeweils andere Stimulationsart gefolgt von zehn Monaten offener Behandlung. Während der verblindeten Phase mit festen Stimulationsparametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der wöchentlichen Attackenfrequenz, im unverblindeten Abschnitt sank sie um 48 %. Das negative Ergebnis ist am ehesten der zu kurzen verblindeten Phase zuzuschreiben. Andere positive Fallberichte beschreiben relevante Effekte der hypothalamischen DBS in anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen wie dem

SUNCT-Syndrom und der paroxysmalen Hemicranie. Relevante Nebenwirkungen traten in Form von einer tödlich verlaufenden intrazerebralen Blutung, ansonsten als Infektionen mit nachfolgender Elektrodenexplantation, Synkopen und Okulomotorikstörungen auf.

Okzipitalisstimulation (ONS)

Neben kleineren Studien mit hoher Wirksamkeit bei therapierefraktärer Okzipitalisneuralgie wurden bislang Daten zu mehr als 90 Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz und einer mittleren Ansprechrate von über 60 % veröffentlicht, darunter jedoch keine kontrollierte randomisierte Studie. In zwei größeren Studien an insgesamt 22 Patienten zeigten sich im Langzeitverlauf über bis zu fünf Jahre anhaltende positive Effekte. Als relevante Nebenwirkungen traten in bis zu 60 % der Patienten Komplikationen (Batteriedepression, Elektrodenmigration bzw. -kabelbruch und implantatbedingte Infektionen) mit Notwendigkeit häufiger Revisionen auf. Parästhesien sind prädiagnostisch für ein gutes Ansprechen, erschweren aber auch die Ver-



Dr. Tim Jürgens

Vom Gen zur Funktion: Aktuelle Aspekte der Neurogenetik

Christine Klein, Lübeck und Holger Lerche, Tübingen



Prof. Dr.
Christine Klein

Prof. Dr.
Holger Lerche

Die Neurogenetik ist eines der jüngsten und zugleich am schnellsten wachsenden Gebiete der Neurologie, was sowohl den Inhalt als auch den methodischen Wissenszuwachs betrifft.

Bei genetisch bedingten Krankheiten bestehen meist Veränderungen der genomischen DNA, die in allen Zellen des Körpers, auch der Keimbahn, vorhanden sind und damit vererbt werden. Selten treten Mosaik auf, die durch Mutationen während der Entwicklung zustande kommen und nur einen Teil der Körperzellen betreffen. Zudem kann die mitochondriale DNA betroffen sein. Man unterscheidet monogenetische Ursachen, die allein ausreichend sind, um die entsprechende Krankheit hervorzurufen, von genetischen Suszeptibilitätsfaktoren, die in unterschiedlichem Maß die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass die/die Betroffene erkrankt. Monogenetisch verursachte Formen von häufigen neurologischen Erkrankungen sind selten (z. B. 1–2 % der Epilepsien), während die häufigsten primär genetischen Formen neurologischer Erkrankungen oder solche, bei denen ein wichtiger Anteil genetisch bedingt ist, einem komplex-genetischen Erbgang folgen. Darunter wird verstanden, dass mehrere genetische Ursachen, die unterschiedlich stark für die Erkrankung verantwortlich sind, zusammenkommen müssen, damit die entsprechende Erkrankung entsteht. Der Übergang von monogenetischen Ursachen über sog. Hauptge-

neffekte (mit einer großen Auswirkung einer Mutation auf den Phänotyp, die aber nicht alles erklärt) bis hin zu Suszeptibilitätsfaktoren, die die Wahrscheinlichkeit, zu erkranken, nur wenig erhöhen, ist sehr wahrscheinlich fließend.

Seltene Mutationen mit großem Effekt

Die meisten bisher bekannten genetischen Veränderungen wurden bei monogenetischen neurologischen Erkrankungen gefunden, weil sie dort am einfachsten über klassische Kopplungsanalysen und anschließende Kandidatengensequenzierung zu entdecken sind. Die zunehmende Verfügbarkeit genomweiter Sequenzieretechniken, v.a. die jetzt großflächig verfügbare Sequenzierung der gesamten codierenden DNA („whole exome sequencing“) und auch die genomweite Sequenzierung, erlaubt die annähernd komplette Entschlüsselung der genomischen DNA. Hier stehen wir am Beginn einer neuen Epoche. Fragestellungen, deren Klärung vor Kurzem noch Jahre gedauert hätte, lassen sich heute durch direkte Sequenzierung in Monaten bearbeiten. Allerdings bergen die neuen Techniken auch Ungenauigkeiten, die noch nicht alle gelöst sind und manche Gendefekte werden

übersehen. Jüngst wurden bei der paroxysmalen kinesiogenen Dyskinesie und den benignen familiären infantilen Anfällen ursächliche Mutationen im Gen *PRRT2* in der Zentromer-Region von Chromosom 16 gefunden, die mit herkömmlichen Sequenzieretechniken von vielen Gruppen zuvor über Jahre nicht entdeckt wurden. Manche der Mutationen wurden durch die neuen Techniken gefunden, die häufigste Mutation, die bei über der Hälfte der sequenzierten Fälle beider Erkrankungen ursächlich vorhanden ist und die in einem Mutations-Hotspot in einer instabilen DNA-Sequenz liegt, konnte jedoch damit nicht verlässlich detektiert werden. Hier ist noch Optimierungsbedarf, wie auch bei Insertionen und Deletionen jeder Art.

Diagnostik

Klinisch sehr wichtig ist die Anwendung der neuen Sequenzieretechniken im diagnostischen Bereich. Für das gleiche Geld, für das mit herkömmlichen Methoden 1–2 mittelgroße Gene sequenziert und analysiert werden können, können mehrere hundert Gene mit den neuen Techniken durchgeschleust werden. Allerdings muss die Technik für jedes Gen gut angepasst werden, damit keine Mutationen übersehen werden. Für gene-

tisch bedingte Epilepsien konnte der Nutzen eines solchen Assays kürzlich erstmals nachgewiesen werden. Bei z. T. jahrzehntelang diagnostisch unklaren Fällen wurde dadurch die Ätiologie geklärt.

Häufige Varianten mit kleiner Effektstärke

Häufige genetische Varianten werden als Suszeptibilitätsfaktoren hingegen mit sog. Assoziationsstudien auch genomweit detektiert (GWAS). Meist werden bei krankheitsmitverursachenden Varianten kleine Effektstärken gefunden, die das Krankheitsrisiko im ein- bis niedrigzweistelligen Prozentbereich erhöhen, entsprechend sind sehr hohe Fallzahlen notwendig. Dennoch haben GWAS Analysen zu bedeutenden Fortschritten bei häufigen Erkrankungen geführt, wie z. B. bei Migräne, Restless-legs Syndrom oder Morbus Parkinson.

Funktionsanalyse

Für das Verständnis der Pathophysiologie ist es bei allen genetischen Veränderungen essentiell, die resultierenden Funktionsveränderungen zu erfassen. Dies kann zunächst in einfachen Zellkulturmodellen erfolgen, um einen Eindruck über die Auswirkungen zu gewinnen, sollte aber auch in Organismen überprüft werden. Hierfür eignen sich je nach Fragestellung sowohl kleinere Organismen, wie *Drosophila* oder Zebrafische, oder Nagermodelle. Ein gutes Beispiel für den sehr erfolgreichen Nachweis von pathophysiologisch relevanten Funktionsänderungen sind Ionenkanalstörungen bei erregbaren neurologischen Erbkrankheiten (den sog. Ionenkanalerkrankungen), für die sowohl in Zellkultur- als auch in Mausmodellen die funktionellen Konsequenzen aufgedeckt werden können. Aber auch bei neu-

rodegenerativen Prozessen und mitochondrialer Dysfunktion werden zunehmend bedeutsame Funktionsassays etabliert. Eine spannende Möglichkeit, pathophysiologische Auswirkungen auch in humanen Modellen zu untersuchen bieten induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC), die aus Fibroblasten oder Keratinozyten von betroffenen Patienten gewonnen werden können. Aus ihnen können in Zellkultur neuronähnliche Zellen hergestellt und funktionell getestet werden. Sie eignen sich auch für Hochdurchsatz („-omics“-)methoden und für die Testung pharmakologischer Substanzen. Ihnen wird ein hohes Potenzial bei der Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen zugesprochen und erste konkrete Ergebnisse tauchen in der Literatur auf.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Holger Lerche
Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Hertie Institut für Klinische Hirnforschung
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
Holger.lerche@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Christine Klein
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck, Klinik für Neurologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 27. Sept. 2012
8.00–11.00 Uhr
Saal 4

Vom Gen zur Funktion: aktuelle Aspekte der Neurogenetik

FORTSETZUNG VON SEITE 8 Neuromodulation bei Kopfschmerz

blindung. Aufgrund von häufigem Seitenwechsel bei einseitiger Stimulation sollte grundsätzlich eine bilaterale ONS angestrebt werden. Für die Indikation der chronischen Migräne wurden einschließlich der bislang nur als Abstract veröffentlichten Studien 500 Patienten behandelt, allerdings ist auch die Wirksamkeit in den vollständig veröffentlichten Studien geringer als beim Clusterkopfschmerz. In der multizentrisch randomisierten und plazebokontrollierten ONSTIM-Studie erhielten 16 Patienten eine fest voreingestellte kurze tägliche Stimulation, 29 Patienten eine adjustierbare ONS und 17 Patienten eine rein medikamentöse Therapie. Nach drei Monaten zeigte sich ein Ansprechen (mehr als 50%ige Reduktion der Kopfschmerzstage) bei 39 % der Patienten mit adjustierbarer ONS und nur 6 % der Patienten mit voreingestellter ONS bzw. keinem der Patienten mit konservativer Behandlung.

Auch für das SUNCT- bzw. SUNA-Syndrom, die Hemicrania continua, den neu aufgetretenen täglichen Kopfschmerz und hochzervikale neuropathische Schmerzen wurde über gute Ansprechraten berichtet.

Hochzervikale Rückenmarksstimulation

(*Spinal cord-Stimulation, SCS*) Die hochzervikale SCS zeigte bei sieben Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz eine hohe Response von 86 % bei meist dauerhafter Stimulation. Aufgrund der Notwendigkeit von Revisionen bei fünf der sieben Patienten bei Dislokation der Elektroden, Kabelbrüchen und Batteriedepletion kann dieses Verfahren in der jetzigen Form nicht empfohlen werden.

Stimulation des Ganglion sphenopalatinum

Die Stimulation des extrakraniellen Ganglion sphenopalatinum (SPG) als parasymphatische Schaltstelle stellt gerade beim Clusterkopfschmerz einen interessanten Ansatz dar, da Attacken vermutlich parasympa-

tisch unterhalten oder sogar ausgelöst werden. In kleinen Pilotstudien führte eine attackenweise Stimulation des Ganglion sphenopalatinum bei 50 % der Migränepatienten zu einer mindestens 50%igen Besserung und bei Patienten mit Clusterkopfschmerz in 61 % der Attacken zur kompletten Schmerzfreiheit.

Derzeit läuft eine multizentrische randomisierte plazebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit der attackenweisen SPG-Stimulation mittels eines implantierbaren Mikrostimulators bei chronischen Clusterkopfschmerzen. Erste Zwischenanalysen von 20 der 28 eingeschlossenen

Patienten legen sowohl eine akutherapeutische, aber auch prophylaktische Wirksamkeit nahe. Die häufigste Komplikation war eine Hypästhesie des 2. Trigeminusastes, zudem waren drei Explantationen aufgrund von fehlenden Effekten oder Elektroden-dislokation notwendig.

Fazit

Derzeit stellt die ONS das neuromodulierende Mittel der Wahl insbesondere beim chronischen Clusterkopfschmerz dar, mit Einschränkungen auch der chronischen Migräne. Aus pathophysiologischer Sicht zukunfts-trächtig könnte das Konzept der

intermittierenden SPG-Stimulation gerade beim Clusterkopfschmerz sein. Wesentlich für den Erfolg ist die Einbettung in eine interdisziplinäre, kompetente Versorgungsstruktur, zumal nicht die Implantation selbst, sondern die postoperative Betreuung die eigentliche Herausforderung darstellt.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Tim Jürgens
Inst. für Systemische Neurowissenschaften
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf (UKE)
Martinistraße 52
20246 Hamburg
t.juergens@uke.de

Tab. 1: Übersicht über neuromodulierende Verfahren in der Behandlung von Kopf- und Gesichtsschmerzen. TENS: transkutane elektrische Nervenstimulation; rTMS: (repetitive) transkranielle Magnetstimulation; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation.

	Nichtinvasiv	Invasiv
Peripher	TENS	Okzipitale Nervenstimulation Sphenopalatinumstimulation Vagusstimulation
Zentral	rTMS tDCS	Tiefe Hirnstimulation Spinal cord-Stimulation Motorkortexstimulation

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 27. Sept. 2012
8.35–8.50 Uhr
Saal D

Primäre Kopfschmerzen – Aktuelles aus der Forschung

BUCHTIPPS

Kumar Abhinav, Richard Edwards, Alan Whone

Rapid Neurology and Neurosurgery

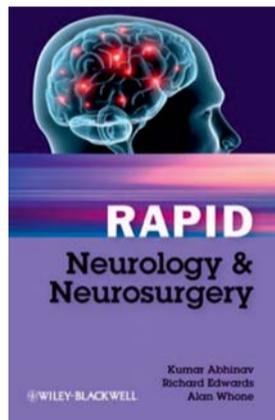
Verlag: John Wiley & Sons
1. Auflage (10. Aug. 2012), 208 Seiten
Sprache: Englisch
ISBN-10: 0470654430
Preis: 26,99 €

Rapid Neurology and Neurosurgery is a must for all medical students and junior doctors - it is a quick and easy on-the-ward or clinic reference and the perfect revision tool for those approaching finals, undergraduate neurology and neurosurgery examinations, and the Membership of Royal College of Surgeons (MRCS) examinations.

It provides a concise, structured approach to neurology and neurosurgery learning, covering key facts in a simple and memorable way:

Part I - The Basics - features the basic principles and facts essential for a good understanding of neurology and neurosurgery.

Part II - Complaints: face to face with the patient - features OSCE-style and the viva-voce examination preparation. Part III - Conditions: applying the basics - presents important clinical conditions and a list of differential diagnoses usually in a table with general clinical information and distinguishing information to exclude the alternative diagnoses.

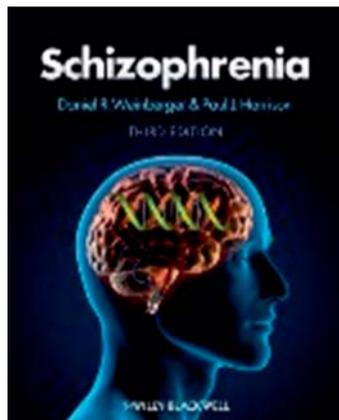


Daniel R. Weinberger, Paul Harrison

Schizophrenia

Verlag: John Wiley & Sons
3. Auflage (4. Feb. 2011), 736 Seiten
Sprache: Englisch
ISBN-10: 1405176970
Preis: 160,70 €

Schizophrenia is one of the most complex and disabling diseases to affect mankind. In the past decade there has been an explosion of new research, with dramatic discoveries involving genetic etiology and epidemiological risk factors. There has also been a catalog of new drugs coming to market, and controversy about the relative advantages and disadvantages of newer compared with older therapies. In addition, developing technologies in genomics, molecular biology and neuroimaging provide streams of new information. This book represents a definitive, essential, and up-to-date reference text on schizophrenia. It extensively and critically digests and clarifies recent advances and places them within a clinical context. The Editors (one American and one British), highly respected clinical psychiatrists and researchers and acknowledged experts on schizophrenia. It will be of value to practising psychiatrists and to trainees, as well as to clinical and neuroscience researchers interested in keeping up with this field or coming into it.



Edward Manno

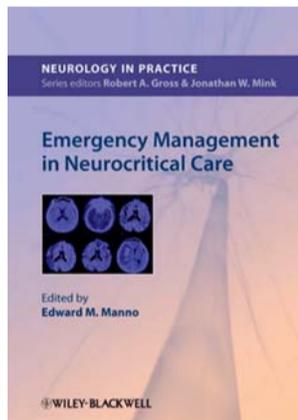
Emergency Management in Neurocritical Care

Verlag: John Wiley & Sons
1. Auflage (11. Mai 2012), 254 Seiten
Sprache: Englisch
ISBN-10: 0470654732
Preis: 70,99 €

Rapid response, assessment and management are crucial for neurocritical situations

Emergency Management in Neurocritical Care gives you the tools you need to perform under pressure in the neurocritical or emergency care unit. The no-nonsense approach corresponds to the attitude needed in both acute emergencies and in the neurocritical care unit. Packed with handy tips to improve your care of patients, and written by internationally renowned experts, the book covers:

- Acute Management of Neurological Emergencies
- Cerebrovascular Critical Care
- Infections of the Nervous System
- Neuromuscular Complications Encountered in the Intensive Care Unit
- Neurological Complications and Consultations in General Intensive Care Units
- Acute Neuroimaging and Neuro-monitoring in Neurocritical Care



Arneborg Ernst, Dietmar Basta

Gleichgewichtsstörungen: Diagnostik und Therapie beim Leitsymptom Schwindel

Verlag: Thieme, Stuttgart
1 (14. Dezember 2011), 156 Seiten
ISBN-10: 3131545313
Preis: 89,99 €

Als Schwindel bezeichnet man entweder eine unangenehme Störung der räumlichen Orientierung oder die fälschliche Wahrnehmung einer Bewegung des Körpers wie Drehen und Schwanken und/oder der Umgebung.

Es umfasst multisensorische und sensorische Syndrome unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese und somit gehört der Schwindel zu den häufigsten Leitsymptomen nicht nur in der Neurologie. Die Patienten haben oft eine Odyssee von Arztbesuchen hinter sich, bis die korrekte Diagnose gestellt und eine adäquate Therapie eingeleitet wird. Die Autoren dieses Buches sind ausgewiesene Experten zum Thema Gleichgewichtsstörungen. Profitieren Sie von den Erfahrungen der Spezialisten aus der Praxis für die Praxis und bringen Sie Ordnung in die vielfach möglichen Ursachen des Symptoms Schwindel.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Elke Klug

ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. Mwst.
Abonnement: € 238,- zzgl. Mwst.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 25/36. Jahrgang
Berlin, im September 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

KALENDER NEUROLOGIE

04. – 06.10. 2012

Alzheimer Europe 22nd Conference 2012
Wien, Österreich
<http://www.alzheimer-europe.org/EN/Conferences/Vienna-2012>

09. – 10.10. 2012

20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie (DGSB) 2012
Hannover
www.dgsb-2012.de

10. – 13.10. 2012

8th World Stroke Congress, organized by the World Stroke Organization (WSO)
Brasilia, Brasilien
<http://www2.kenes.com/stroke/pages/home.aspx>

11. – 13.10. 2012

53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie – Lübeck
www.dg-h.de/Kongresse_2012.aspx

11. – 13.10. 2012

neuroRAD 2012 – 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie
Köln
www.neurorad.de

13.– 17.10. 2012

25th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology – ECNP
Wien, Österreich
www.ecnp.eu

18. – 20.10. 2012

7. Kongress der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V.: „Zusammen leben – voneinander lernen“
Hanau
www.kukm.de/alzheimer2012

29. – 31.10. 2012

5th Clinical Trials Conference on Alzheimer's Disease – CTAD 2012
Monte Carlo, Monaco
www.ctad.fr

01. – 02.11. 2012

Gemeinsame Jahrestagung Schweizerische Gesellschaft für Neuroradiologie (SGNR), Schweizerische Gesellschaft für Neuropädiatrie (SGNP) & MTRA Weiterbildung
Bern, Schweiz
www.imk.ch

21.– 24.11. 2012

DGPPN Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde – Kongress
Berlin
www.dgppn.de

22.– 24.11. 2012

22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR)
Fürth
www.conventus.de/dgnr2012

05.– 07.12. 2012

12. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
Hamburg
www.divi2012.de

