

10. bis 12. 3. 2011

7. Deutscher
Parkinson-Kongress

Kiel, Kieler Schloss



Die Deutsche Parkinsongesellschaft im Aufschwung

Günther Deuschl & Jan Raethjen, Kiel

Die Parkinsonforschung und -behandlung hat in Deutschland einen Standard erreicht, der auch im Vergleich zu anderen europäischen Ländern als besonders gut bewertet werden kann. Hierfür sind zahlreiche Entwicklungen in der Krankenversorgung wie auch in der Forschung verantwortlich.

Die Forschung profitiert entscheidend davon, dass in Deutschland wie auch in anderen Ländern mit großem Erfolg an neuen Behandlungsmethoden der Parkinson-Erkrankung geforscht wird. Dies ist attraktiv für junge Kolleginnen und Kollegen, die sich an den Universitäten mit Forschungsfragen beschäftigen wollen. Die vielen Innovationen sind aber auch im Bereich der Anwendung der Neurologie von großem Interesse. Mit so hoher Frequenz werden neue Behandlungen in die Parkinson-Therapie eingeführt, dass Kollegen in freier Praxis oder neurologischen Kliniken gerne diese Innovationen aufnehmen und in Spezialambulanzen Parkinson-Patienten versorgen.

Zweijähriger Kongress ist wichtige Diskussionsplattform

Eine Besonderheit sind die Fachkliniken in Deutschland, die in aller Regel ein besonders breites Angebot für die Parkinson-Patienten bieten und durch ihre Spezialisierung auf rehabilitative Aspekte eine besondere Bedeutung bei der Behandlung der Erkrankung haben. Dies ist der Hintergrund, vor dem die Deutsche Parkinsongesellschaft einen großen Aufschwung in den letzten Jahren genommen hat. Die Zahl der Mitglieder hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Besonders wichtig aber ist der Gesellschaft der zweijährige Kongress, der die Fortschritte auf dem Gebiet der Parkinson-Erkrankung und der Bewegungsstörungen vorstellt und damit ein Diskussionsforum schafft, das diese Fortschritte auch bewertet.

Auch 2011 in Kiel erwarten wir diesen lebhaften Austausch zu den drängenden Fragen bei den verschiedenen Bewegungsstörungen. Den Rahmen dafür bietet das wissenschaftliche Programm, bei dem naturgemäß aktuelle Themen zum Morbus Parkinson die dominierende Rolle spielen. Es wird um Diagnostik und Therapien im frühen Krankheitsstadium gehen und dabei werden molekulare bildgebende und klinische Aspekte abgedeckt. Darüber hinaus werden bereits etablierte und in nächster Zeit absehbare Therapieoptionen ausführlich behandelt und in einer Pro-Contra-Sitzung life diskutiert. Es wird jedoch in diesem Jahr besonders auch dem Tremor viel Raum gewidmet und darunter spielen neuere Entwicklungen beim Essentiellen Tremor eine besondere Rolle.

Was erwartet Sie in Kiel 2011?

Ein besonderes Highlight sind unsere Gäste. Allen voran Prof. Christopher Goetz aus Chicago, der den diesjährigen Festvortrag über klinische Skalen beim Morbus Parkinson halten wird. Er war langjähriger Co-Editor-in-chief des international wichtigsten Journals auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen (Movement Disorders) und ist ein sehr erfahrener Kliniker und Wissenschaftler, der sich sehr intensiv mit der Weiterentwicklung und Validierung der Skalen bei Morbus Parkinson beschäftigt hat. Solche Skalen sind der Schlüssel zu erfolgreichen klinischen Studien und spiegeln sehr gut das zunehmende Detailwissen über die verschiedenen klinischen Phänomene bei der Erkrankung wider. Weitere Schwerpunktthemen sind die Huntingtonsche Erkrankung, die Ataxien und alle wichtigen neu entdeckten Erkrankungen auf unserem Arbeitsgebiet.

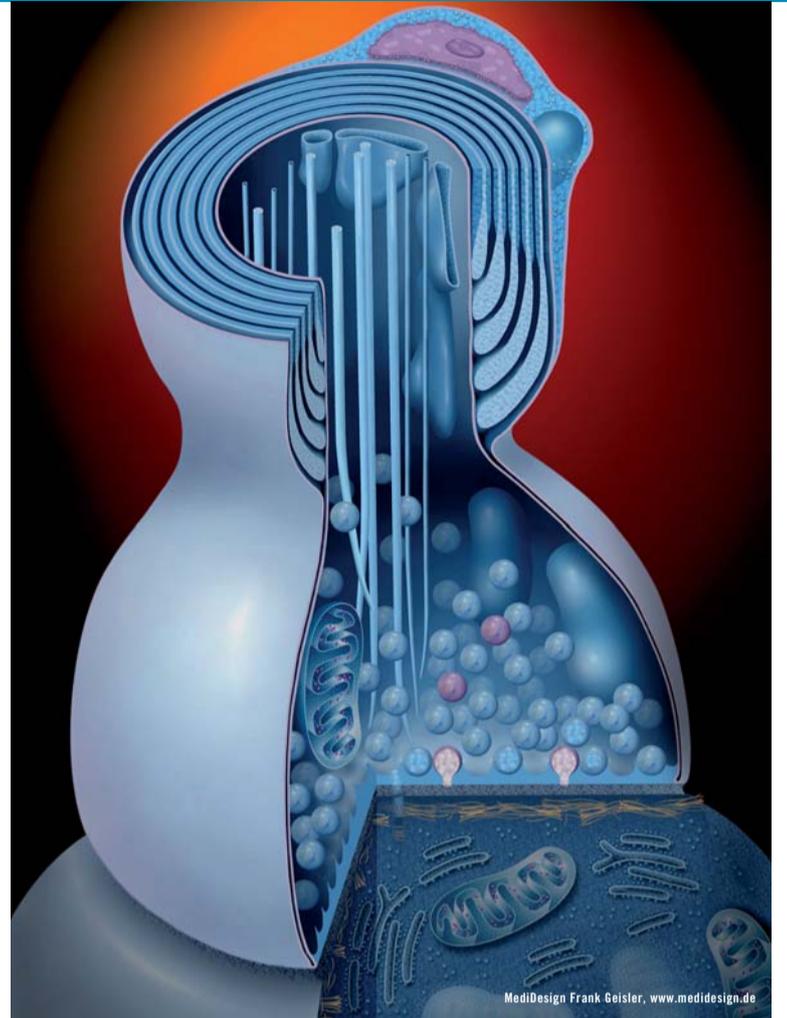


Prof. Dr.
Günther Deuschl
Kongresspräsident



Priv.-Doz. Dr.
Jan Raethjen
Kongresssekretär

Die Fortbildungskurse reichen vom praktischen Umgang mit transgenen Tiermodellen über Okulomotorik und Bildgebung bis zu praktischen Tipps bei der Botulinumtoxin-Therapie und zu Kursen zur Stimulatoreinstellung bei der Tiefen Hirnstimulation. Damit werden Spezialangebote für ein breites Publikum vom Wissenschaftler bis hin zum Kliniker geschaffen. Die Poster werden wie jedes Mal



MediDesign Frank Geisler, www.medidesign.de

ein besonderes Highlight des Kongresses darstellen, denn hier werden die aktuellsten Ergebnisse der in Deutschland arbeitenden Gruppen dargestellt. Die Postersitzungen werden thematisch geordnet in kleinen Gruppen organisiert und es wird ein breiter zeitlicher Rahmen eingeräumt, so dass ausführlich diskutiert werden kann. In jeder der zehn Themengruppen wird das beste Poster gekürt und ein Preis vergeben. Ausgewählte Poster werden in den freien Vortragsitzungen präsentiert.

Wir wünschen den Besuchern des Kongresses drei anregende Tage und wir hoffen, dass Sie Kollegen und Freunde treffen und sich austauschen können. Vielleicht finden Sie auch Zeit, die Stadt an der Kieler Förde und das Wasser zu genießen und einen positiven Eindruck von der Umgebung unserer Landeshauptstadt mitzunehmen.

IN EIGENER SACHE

Wechsel in der Chefredaktion

Nach 20 Jahren Verantwortung für den MedReport gehe ich am 1. März 2011 in den (Un)Ruhestand. Meine Tätigkeit bei Blackwell als Chefredakteurin für MedReport und MedReview sowie weitere Kongresspublikationen war spannend. Sie hat meinen Blick auf die Dinge des Lebens geschärft und viel Freude gemacht. Denn ich habe dabei viel gelernt und interessante Menschen kennen und schätzen gelernt. Ich danke allen, die mit mir zusammen gearbeitet haben, vor allem zahlreichen Wissenschaftlern und Ärzten, Kongresspräsidenten wie Autoren unserer Publikationen. Und ich hoffe, dass sie meine Nachfolgerin Alexandra Pearl ebenso unterstützen wie mich.



Beata Dümde

Als ehemaliger Strategic Communications Manager und Redakteurin von internationalen und europäischen Medizin- und Nutraceutical Fachpublikationen, freue ich mich sehr auf die neuen Herausforderungen. Nach meinem M. Sc. im Fach Biomedizin an der University of London habe ich die Universität verlassen, um mich dem Schreiben und Publizieren von vor allem medizinischen Sachverhalten zu widmen. In meiner neuen Tätigkeit als Chefredakteurin des MedReport und MedReview freue ich mich darauf, diese etablierten Publikationen gemeinsam mit Ihnen weiterzuentwickeln.



Alexandra Pearl

Parkinson-Syndrom

Klinik und Messung nicht motorischer Störungen

Wolfgang Jost, Wiesbaden

Lange Zeit wurde das Parkinson-Syndrom als rein motorische Erkrankung angesehen. Mittlerweile ist jedoch anerkannt, dass auch nicht motorische Störungen bedeutsam sind für Diagnostik und Therapie. Hier sind vor allem psychiatrische und vegetative Störungen sowie Schlafstörungen und Schmerz zu sehen.

Kardiovaskuläre Störungen

Die von den Patienten beklagten Symptome sind häufig sehr unspezifisch und nicht richtungsweisend wie z. B. Schwindel. Für den klinischen Alltag empfiehlt sich zur Diagnostik ein pragmatisches Vorgehen. Als einfache und überall durchzuführende Untersuchung ist der Schellong-Test zu nennen. Wichtig ist vor allem der systolische Blutdruck, der nicht mehr als 20 mmHg abfallen darf. Der Kippversuch ist für die Routinediagnostik beim Parkinson-Syndrom nicht geeignet.

Viele Parkinson-Patienten sind sogenannte „non-dipper“, das heißt der Blutdruck sinkt nachts nicht ab. Dies kann zu nicht vorhersehbaren Blutdruckspitzen führen und muss bei der Therapie mit blutdruckwirksamen Medikamenten unbedingt berücksichtigt werden. Dieses Phänomen lässt sich leicht mit einer 24-Stunden-Blutdruckmessung nachweisen.

Gastrointestinale Störungen

Bei den meisten Parkinson-Patienten treten im Verlauf gastrointestinale

Störungen auf, wobei diese in vielen Fällen sogar schon zu Beginn der Erkrankung feststellbar sind. Dabei ist der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen. Am klinisch relevantesten erscheinen die Schluckstörungen, Magenentleerungsstörungen und die Obstipation.

Bei Schluck- und Magenentleerungsstörungen werden diagnostisch Breischluck, Szintigraphien und Atemtest alternativ durchgeführt. Zur Diagnostik der Darmpassage empfiehlt sich die Transitzeitmessung mit röntgendichten Markern. Das Sphinkter-EMG wurde in seiner Aussagekraft bezüglich der Differenzierung einer MSA vom idiopathischen Parkinson-Syndrom lange überschätzt. Meines Erachtens hilft es uns wenig weiter.

Urogenitale Störungen

Auch die urogenitalen Störungen sind häufig. Jedoch wird der Neurologe bei urogenitalen Störungen selten die Diagnostik durchführen. Viele Angaben erhält man bereits anamnestisch (z. B. Nykturie, Pollakisurie, Inkontinenz). Die wichtigste

Untersuchung, die Urodynamik, wird ausschließlich von Urologen durchgeführt. Der Urologe sollte um die Besonderheiten beim Parkinson-Syndrom wissen.

Bezüglich der Sexualfunktionsstörungen ist auch die Anamnese unser wichtigstes Instrumentarium. Die Messung nächtlicher Spontanerektionen hat nur eine begrenzte Aussage. Aufwändigere Untersuchungen wie Gefäßdiagnostik und die pharmakologisch provozierte Erektion (SKAT-Test) werden meist nur durch Urologen durchgeführt.

Schlaf und Schmerz

Von erheblicher klinischer Relevanz sind die Schlaf- und Atemstörungen. Neben den anamnestischen und fremdanamnestischen Angaben kommt selten auch die Polysomnographie zum Einsatz.

Zur Erfassung der Schmerzen und die veränderte Schmerz Wahrnehmung kann neben der Anamnese und Scores nur auf aufwändige Untersuchungen verwiesen werden. Hierfür stehen keine Parkinson-spezifischen Methoden zur Verfügung.



Prof. Dr. Wolfgang Jost

Exogene Psychose

Die häufigsten psychiatrischen Komplikationen sind medikamentös induzierte Psychosen. Diese treten in allen Krankheitsstadien, v. a. im fortgeschrittenen Stadium auf und finden sich bevorzugt bei älteren Patienten und bei einer Demenz. Beide Symptome, Demenz und Halluzinationen werden als Meilensteine der Erkrankung bezeichnet und gelten als prognostisch ungünstig. Anfänglich zeigen sich v. a. Schlafstörungen mit lebhaften Träumen und Alpträumen sowie kurzdauernde visuelle Verknüpfung. Im weiteren Verlauf stehen visuelle, v. a. figürliche Halluzinationen im Vordergrund.

ICD und DDS

Dopaminregulationssyndrom (DDS) und Impulskontrollstörungen (ICD) sind häufiger als früher angenommen. Dies muss durch eine entsprechende Anamnese exploriert werden. Zur Diagnostik hat sich der QUIP (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease) bewährt.

Depression

Eine depressive Symptomatik tritt beim Parkinson-Syndrom bei bis zur Hälfte der Patienten auf. In vielen Fällen, bis zu 30 %, handelt es sich sogar um ein Erstsymptom. Die Depression reicht von einer leichten Symptomatik bis zu schweren Verläufen. Zur Diagnostik hat sich vor allem der BDI (Beck Depression Inventory) bewährt.

Demenz

Eine demenzielle Entwicklung lässt sich bei Parkinson-Patienten häufig

feststellen. Eine Häufigkeit zwischen 20 und 40 % scheint realistisch. Diagnostisch ist selbstverständlich eine Ausschlussdiagnostik durchzuführen. Dazu gehören bildgebende Verfahren wie eine MRT. Wichtig ist eine differenzierte neuropsychologische Testung, wobei viele der eingesetzten Kurztests beim Parkinson-Syndrom nicht spezifisch sind, da diese z. B. Defizite der exekutiven Funktion nicht erfassen. Neben dem Mini-Mental-Status wird derzeit häufig der PANDA-Test (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) eingesetzt, dessen genauer Stellenwert noch evaluiert werden muss. Auch für die Erfassung kognitiver Störungen im Verlauf ist noch kein Test ausreichend validiert.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Wolfgang Jost
Deutsche Klinik für Diagnostik
Fachbereich Neurologie
Aukammallee 33
65191 Wiesbaden
jost.neuro@dkd-wiesbaden.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 10. März 2011
15.00–16.00 Uhr
Landeshalle
Kieler Schloss

HAUPTSYMPOSIUM 1 Nicht motorische Symptome beim Parkinson-Syndrom

Vorsitz:
W.H. Jost, Wiesbaden
A.C. Ludolph, Ulm

ALLGEMEINE HINWEISE

10. bis 12. März 2011
7. Deutscher Parkinson-Kongress



TAGUNGSORT

Kieler Schloss
Wall 74
24103 Kiel

VERANSTALTER

Deutsche Parkinson-Gesellschaft e. V.
in Zusammenarbeit mit der Deutschen Parkinson-Vereinigung e. V.

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Günther Deuschl
Christian-Albrechts-Universität Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Neurologische Klinik im Neurozentrum
Schittenhelmstraße 10
24105 Kiel

WISSENSCHAFTLICHES SEKRETARIAT

Priv.-Doz. Dr. Jan Raethjen
j.raethjen@neurologie.uni-kiel.de

KONGRESS- UND AUSSTELLUNGSORGANISATION

Congrex Deutschland GmbH
Hauptstraße 18
79576 Weil am Rhein

www.parkinson-gesellschaft.de
www.congrex.de/parkinson2011

ANKÜNDIGUNG

28. September bis 1. Oktober 2011
84. Kongress der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie mit Fortbildungsakademie

TAGUNGSORT

Rhein-Main-Hallen
Rheinstraße 20, 65185 Wiesbaden

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Ulm

WISSENSCHAFTLICHES SEKRETARIAT

Prof. Dr. Jan Kassubek
Neurologische Universitätsklinik Ulm
Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm
jan.kassubek@uni-ulm.de

KONGRESS- UND AUSSTELLUNGSORGANISATION

Congrex Deutschland GmbH
Hauptstraße 18, 79576 Weil am Rhein
info@congrex.de

www.dgn2011.de

www.congrex.de/dgn2011



Foto: Rhein-Main-Hallen GmbH

10. bis 12. November 2011

19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.

Motto: Schlafmedizin: Standards und Alternativen

TAGUNGSORT

Congress Center Rosengarten
Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim

TAGUNGSLEITUNG

Prof. Dr. med. Maritta Orth, Mannheim
Prof. Dr. med. Karl Hörmann, Mannheim
Prof. Dr. phil. Michael Schredl, Mannheim

TAGUNGSORGANISATION

Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH
Markt 8, 07743 Jena
dgs@conventus.de

www.dgsm2011.de



Mannheims Wahrzeichen: Der Wasserturm (erbaut 1866–1898) auf dem Friedrichsplatz. Foto: Stadt Mannheim, Jurek Janiszewski

Fortschritte im Verständnis der Neurodegeneration

Genetische Biomarker

Rejko Krüger, Tübingen



Prof. Dr. Rejko Krüger

Wichtige Fortschritte zum Verständnis der molekularen Grundlagen der Neurodegeneration und zur Entwicklung von diagnostischen Biomarkern bei der Parkinson-Krankheit sind durch die Identifikation genetischer Ursachen bei seltenen familiären Formen der Erkrankung gelungen. Interessanterweise spielen Varianten in einigen der identifizierten Gene zusätzlich eine wichtige Rolle als Risikofaktoren für die Entwicklung der häufigen sporadischen Form der Parkinson-Krankheit. Außerdem sind die entsprechenden Genprodukte als differenziell regulierte Proteine sowohl im Blut als auch im Liquor von Parkinson-Patienten nachweisbar. Dies ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Entwicklung molekularer Biomarker für die Diagnose und den Verlauf der Parkinson-Krankheit.

Die Etablierung von robusten Biomarkern zur Frühdiagnose und Beurteilung der Progression bei der Parkinson-Krankheit stellt eine besondere Herausforderung bei der Entwicklung neuroprotektiver Therapieansätze dar. Auf der Suche nach geeigneten Markern werden verschiedene Strategien verfolgt, die auf der Entwicklung klinischer Skalen, strukturell- und funktionell-bildgebender Verfahren oder biochemischer Messungen in verschiedenen Körperflüssigkeiten beruhen. Dabei ermöglichte die Identifikation monogenetischer Ursachen bei seltenen familiären Formen der Erkrankung wichtige Einblicke in die molekulare Pathologie, die sich nun bei der Entwicklung von Biomarkern für die häufige sporadische Form der Erkrankung widerspiegeln.

Untersuchungen zum alpha-Synuklein Protein

Neben seltenen Aminosäureaustauschen im alpha-Synuklein Gen ver-

ursachen pathologische Duplikationen und Triplikationen des Gens auf dem langen Arm von Chromosom 4 ein autosomal-dominant vererbtes Parkinson-Syndrom. Dabei korreliert das Erkrankungsalter und die Schwere der Erkrankung mit der Anzahl der Gen-Kopien und mit der Menge an exprimiertem und aggregiertem alpha-Synuklein Protein. Eine Bedeutung dieses Proteins auch für die häufige sporadische Form der Parkinson-Krankheit zeigte der folgende Nachweis von alpha-Synuklein als Hauptbestandteil charakteristischer Protein-Aggregationen, sog. Lewy-Körper, im Gehirn von Patienten. Tatsächlich wurde dieser Zusammenhang kürzlich auch genetisch belegt, da häufige Varianten in regulatorischen Bereichen des alpha-Synuklein Gens als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung der Parkinson-Krankheit durch genomweite Assoziationsstudien an tausenden von Patienten nachgewiesen wurden (Simon-Sanchez J et al. Nat

Genet 2009; Fuchs J et al. FASEB J 2008). Dies legte eine Bedeutung des Proteins auch bei der typischen sporadischen Form der Erkrankung nahe, so dass erste Studien zur Bedeutung des alpha-Synuklein Proteins als möglicher Biomarker der Parkinson-Krankheit durchgeführt wurden. Dabei zeigte sich – in Abhängigkeit der angewandten Methode – eine differenzielle Regulation der alpha-Synuklein Menge im Liquor und im Blut von Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kontrollen.

Studien zum DJ-1 Protein

Neue Studien weisen auf eine ähnliche Bedeutung des DJ-1 Proteins als diagnostischer Marker bei der Parkinson-Krankheit hin. Auch hier sind seltene Mutationen im DJ-1 Gen ursächlich für ein autosomal-rezessiv vererbtes familiäres Parkinson-Syndrom, allerdings gibt es bislang keine sicheren Hinweise auf genetische Veränderungen im DJ-1 Gen als Risikofaktoren bei der sporadischen

Parkinson-Krankheit. Dennoch zeigen sporadische Parkinson-Patienten eine typische Erniedrigung dieses „Anti-Stress-Proteins“ im Liquor im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Hong Z et al. Brain 2010). Wertet man DJ-1 als Biomarker bei Patienten über dem 65. Lebensjahr im Liquor aus, erlangt man eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 70 % für Diagnose der Parkinson-Krankheit, vergleichbar mit den Werten von alpha-Synuklein. Da das DJ-1 Protein eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der mitochondrialen Funktion und Dynamik spielt, weist es zusammen mit anderen mutierten Mitochondrien-assoziierten Parkinson-Proteinen wie PINK1 oder Parkin auf eine besondere Bedeutung der Mitochondrienfunktion im Rahmen der Neurodegeneration hin (Hong Z et al. Brain 2010; Kreihl G et al. PLoS One 2010).

Tatsächlich wurde kürzlich in einer großen Genexpressionsstudie gezeigt, dass in Gehirnen von sporadischen Parkinson-Patienten ein Defekt der Regulation von Schlüsselgenen zur Aufrechterhaltung der Atmungsketten-Funktion in den Mitochondrien vorliegt (Zheng B et al. Sci Transl Med 2010). Somit zeichnen sich Hinweise auf eine mitochondriale Subform der Parkinson-Krankheit ab, die neue Ziele für eine frühe therapeutische Intervention bieten können.

Zusammenfassung

Zusammenfassend weisen aktuelle klinisch-genetische Befunde darauf hin, dass es sich bei der Parkinson-Krankheit nicht um eine einzige Entität handelt, sondern dass sich die

bekannte klinische Heterogenität bei Patienten auch in eine kausale Heterogenität übersetzt. Somit kann die Etablierung von Biomarkern dazu beitragen, Subformen der Parkinson-Krankheit zu identifizieren, die eine effektivere Untersuchung neuer Therapieansätze ermöglichen und für den einzelnen Patienten die Option einer personalisierten Medizin eröffnen.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Rejko Krüger
Universität Tübingen und
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE)
Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
rejko.krueger@uni-tuebingen.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 11. März 2011
17.45–19.15 Uhr
Kleiner Saal
Kieler Schloss

WORKSHOP 4

**Biomarker bei Parkinson
und neurodegenerativen
Erkrankungen**

Vorsitz:
R. Krüger, Tübingen
H. Braak, Ulm

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium

Apomorphin-Therapie einfach gestalten

Die Parkinson-Therapie mit Levodopa ist eine effektive und gut verträgliche Basismedikation für nahezu jeden Parkinson-Patienten. Doch im fortgeschrittenen Stadium, dem sog. End-Stage-Parkinson, lässt die Wirkung von oral appliziertem L-Dopa nach. Hier gilt Apomorphin als anerkannte Therapie zur Behandlung behindernder motorischer Fluktuationen zur Unterstützung bei individueller oraler L-Dopa-Gabe. Mit der ersten gebrauchsfertigen Spritze und dem neuen Service „Momentum“ von Archimedes Pharma wird es möglich, die komplexe Apomorphin-Therapie für Ärzte, Patienten und Pflegepersonal einfach zu gestalten.

Im Verlauf von zirka 5 Jahren bekommen etwa 40 % der Patienten unter L-Dopa Therapie motorische Fluktuationen. Die Ursache: Die Speicherkapazität für Dopamin sinkt aufgrund des krankheitsbedingten Absterbens dopaminergischer Nervenzellen im Gehirn. Meistens handelt es sich um „Off“-Episoden gegen Ende des oralen Dosisintervalls, während derer der Patient einfache Bewegungen schlechter oder gar nicht ausführen kann, oder um spontane Fluktuationen. Zirka 40 % der Patienten entwickeln Dyskinesien.

Tagestherapie während der Wachphase

Die Apomorphin-Dauertherapie – eine Tagestherapie während der Wachphase – führt zu einer deutlichen Symptomreduktion. In einer Studie von Pfeiffer et al. (2007) erwies

sich die intermittierende Gabe von Apomorphin in der Langzeitanwendung (≥ 3 Monate) als eine wirksame Behandlung der bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson auftretenden „Off“-Episoden. Zudem können häufig unter der Therapie mit Apomorphin die oralen Basismedikamente wie L-Dopa spürbar reduziert werden. Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen stellt die subkutane Dauerinfusion mit Apomorphin eine deutlich weniger invasive und zudem vollkommen reversible Behandlung dar. Die kleine und leichte Pumpe ermöglicht Patienten wie Pflegekräften eine einfache Anwendung (Hilker et al. 2010).

Umfangreicher Service „Momentum“

Da Apomorphin sehr schnell oxidiert, ist die Bereitstellung von Fer-

tigspritzen, die ohne Umfüllen an die Pumpe angeschlossen werden können, bisher nicht möglich gewesen. Das hat sich geändert: Archimedes Pharma bietet jetzt die erste gebrauchsfertige Spritze zur subkutanen Applikation an – Umfüllen oder Verdünnen sind damit unnötig geworden.

Um die subkutane Apomorphin-Therapie für Ärzte, Patienten und Pflegepersonal weiter zu vereinfachen, hat Archimedes Pharma zudem den Momentum-Patientenservice ins Leben gerufen. Dieser umfasst einen Trainingsservice für die Klinik, die Herstellung der gebrauchsfertigen Spritze nach Rezeptur, die standardmäßige Lieferung der Fertigspritze und der Hilfsmittel zum Patienten nach Hause sowie die ganzheitliche Betreuung des Patienten von der Entlassung aus

der Klinik bis zur Schulung durch eine ausgebildete Pflegekraft zu Hause.

Um eine gleichbleibend hohe Qualität der gebrauchsfertigen Spritze nach Rezeptur gewährleisten zu können, arbeitet Archimedes Pharma mit einer Versandapotheke zusammen, deren Herstellungsprozess validiert und zertifiziert ist und die damit eine Mindesthaltbarkeit von 8 Wochen gewährleisten kann. Die Spritzenrezepte und die Rezepte für die Hilfsmittel werden dafür einfach in einem Freiumschlag an den Momentum-Patientenservice gesendet. Die Lieferung der Fertigspritze erfolgt schließlich durch einen Lieferdienst als Kühltransport zusammen mit den Hilfsmitteln nach telefonischer Terminvereinbarung mit dem Patienten. Um eine kontinuierliche Versorgung mit Apomorphin zu gewährleisten, wird der Patient auf Wunsch durch den Momentum-Patientenservice daran erinnert, wenn eine neue Verordnung notwendig wird.

Arzt- und Patientenbedürfnisse im Fokus

Das umfangreiche Serviceangebot kann als ein wichtiger Baustein für

eine gute Patientencompliance und eine gefestigte Arzt-Patienten-Beziehung gewertet werden. Derzeit erfolgt eine Befragung zur Qualität der einzelnen Serviceleistungen. Kliniker, Weiterverordner und Patienten sind dabei aufgefordert, Momentum in puncto Schnelligkeit, Zuverlässigkeit, Kompetenz und Arbeitsentlastung zu bewerten. Die Ergebnisse werden dazu beitragen, Momentum noch stärker auf die Bedürfnisse von Ärzten und Patienten anzupassen.

Besonderheiten des Momentum-Patientenservice

- Gebrauchsfertige Spritze nach Rezeptur
- Standardmäßige Lieferung der Spritzen nach Hause
- Kontaktaufnahme durch Momentum bei Entlassung
- Heimschulung durch den Momentum-Patientenservice
- Telefonnachsorge nach der ersten Heim-Schulung
- Rezept Erinnerung für Patient oder Neurologen

Quelle: Archimedes Pharma

Genetischer Parkinson Bildgebung für Einsteiger

Rüdiger Hilker, Frankfurt am Main



Prof. Dr.
Rüdiger Hilker

Die Diagnose des Parkinson-Syndroms (PS) wird trotz aller Fortschritte bei den bildgebenden Verfahren des Gehirns weiterhin primär klinisch gestellt. Die Erkennung sehr früher und gering ausgeprägter Symptome sowie die Differenzialdiagnose typischer versus atypischer neurodegenerativer Parkinson-Formen können aber Probleme bereiten. In diesen Fällen lassen sich durch die zerebrale Bildgebung wertvolle Zusatzinformationen gewinnen.

Allerdings müssen diese Methoden angesichts der Kosten und der häufig verbundenen Belastung mit ionisierender Strahlung sinnvoll und zielführend eingesetzt werden. Ihre Anwendung sollte daher generell voraussetzen, dass die Differenzialdiagnose mit klinischen Mitteln allein nicht ausreichend sicher gelingt und im individuellen Fall Konsequenzen für Therapie und/oder Prognose des Patienten hat.

Frühdiaagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Bei klinisch eindeutiger Situation ist in diesem Fall der Einsatz bildgebender Verfahren verzichtbar. Allerdings treten oft diagnostische Schwierigkeiten bei klinisch bislang nur sehr mild ausgeprägten Symptomen auf, zum Beispiel bei monosymptomatischem Tremor oder dem verminderten Mitschwingen eines Armes beim Gehen. Noch schwieriger ist eine frühe Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) zu stellen, wenn sich lediglich prämotorische Zeichen einer dopaminergen Funktionsstörung finden (z. B. Depression, REM-Schlafstörung, Hyposmie). In diesen Fällen ist der Nachweis eines präsynaptischen dopaminergen Defizits im Striatum mittels nuklearmedizinischer Verfahren indiziert (zumeist Single-Photonen-Emissions-Computertomographie; SPECT; seltener Positronen-Emissionstomographie; PET). Die am häufigsten eingesetzten Radioliganden binden an die präsynaptischen Dopamintransporter (DAT) der striatalen dopaminergen Nervenendigungen (z. B. [¹²³I]FP-CIT, DaTSCAN™) oder werden wie der PET-Ligand [¹⁸F]Dopa in die präsynaptischen Neurone aufgenommen und nach Decarboxylierung als [¹⁸F]Dopamin gespeichert.

Bei beginnendem IPS besteht der typische Befund in einer Minderung der striatalen Radionuklidbindung in der Hemisphäre kontralateral zur hauptbetroffenen Körperseite, wobei die Signalreduktion in den hinteren Anteilen des Putamens am ausgeprägtesten und im Nucleus caudatus weitgehend erhalten ist. SPECT und PET besitzen für die Frühdiaagnose des IPS eine sehr hohe Sensitivität bei ausreichender Spezifität sowie einen hohen positiven und negativen prädiktiven Wert und sind daher als diagnostischer Goldstandard bei dieser Fragestellung anzusehen. Gleiches gilt für die Abgrenzung eines

degenerativen PS von einem medikamentösen Parkinsonid (z. B. verursacht durch Neuroleptika), bei dem in aller Regel eine normale Dichte der präsynaptischen dopaminergen Terminalen gefunden wird. Gleichwertige bildgebende Alternativen zu den nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden existieren bislang

nicht. Die Wertigkeit der Hyperchogenität der Substantia nigra (SN) in der transkraniellen Hirnparenchymsonographie (TCS) für die Frühdiaagnose wird derzeit untersucht. Problematisch erscheint bei dieser Methode, dass die Befunde sehr stark von Vorerfahrung und Ausbildungsstand des Untersuchers abhängen und das sonographische Merkmal der SN-Hyperchogenität angesichts seines Vorkommens bei etwa 10 % der gesunden Bevölkerung wenig spezifisch für die Diagnose des IPS ist. Neuartige MRT-Verfahren (z. B. Inversion-Recovery- und diffusionsgewichtete Sequenzen), insbesondere auf 3Tesla-Hochfeldgeräten, können möglicherweise frühe Veränderungen der Substantia nigra bei IPS direkt darstellen.

Differenzialdiagnose der Parkinson-Syndrome

Bei klinisch eindeutigem PS, bei dem zum Beispiel das Vorliegen atypi-

scher Zeichen oder eine fehlende Besserung unter dopaminergem Behandlung Zweifel an der Diagnose einer idiopathischen Genese aufkommen lassen, sollten zunächst bildgebende Untersuchungen zur Beurteilung der Hirnmorphologie erfolgen. Dazu ist in erster Linie die MRT des Hirnschädels zum Nachweis ausgeprägter vaskulärer Läsionen, unter Umständen mit Beteiligung der Basalganglien, geeignet (vaskuläres PS). MRT und cCT lassen auch einen Normaldruckhydrozephalus (NPH) anhand der deutlich intern betonten Erweiterung der Liquorräume, gegebenenfalls mit Zeichen der Liquordiapedese in das angrenzende Marklager, erkennen (symptomatisches PS bei NPH). Selten können auf diese Weise auch Hirntumoren, traumatische oder entzündlichen Läsionen sowie pathologische Ablagerungen von Kupfer (Morbus Wilson), Eisen („Tiger-Eye-Sign“ bei Pantothenat-

FORTSETZUNG AUF SEITE 5

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

MAO-B-Hemmer Rasagilin: Intelligenter Kombinationspartner in allen Phasen des Morbus Parkinson Verbesserung der Lebensqualität und Motorik – mehr Zeit für ein aktives Leben

Die Herausforderung in der individuellen Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson ist, die zunehmenden motorischen und nicht motorischen Symptome und die damit einhergehenden Beeinträchtigungen im Alltag der Patienten zu verbessern. Der MAO-B-Hemmer Rasagilin hat sich hierbei in der Mono- und Kombinationstherapie als effektive, initiale Behandlungsoption und auch in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bewährt. Die Wirksamkeit von Rasagilin als Add-on-Therapie bei L-Dopa-pflichtigen Patienten ist in klinischen Studien belegt.^{1,2} Es kann die „On“-Zeiten verlängern, schwer behandelbare Symptome lindern und somit die Lebensqualität erhöhen. Bei frühzeitigem Therapiebeginn kann darüber hinaus eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes erzielt werden.³

Der hoch selektive, irreversible MAO-B-Hemmer Rasagilin ist eine Therapieoption, die sich sowohl auf die motorischen als auch auf die nicht motorischen Symptome positiv auswirkt. Die Wirksamkeit, Sicherheit und gute Verträglichkeit von Rasagilin in der Monotherapie⁴ früher Parkinson-Stadien und in der Kombinationstherapie, u. a. mit L-Dopa und Dopaminagonisten, in mittelschweren bis fortgeschrittenen Stadien wurde in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien belegt.^{1,2} Die Behandlung kann somit vom Frühstadium bis ins Spätstadium erfolgen.

Vielseitiger, effektiver Kombinationspartner

Die Wirksamkeit von Rasagilin in der Kombinationstherapie mit L-Dopa behandelten Patienten, die motori-

sche Fluktuationen aufweisen, wurde in der PRESTO¹- und der LARGO²-Studie bestätigt: Die motorischen Fluktuationen und die tägliche, stark beeinträchtigende „Off“-Zeit werden signifikant reduziert und die korrespondierende „On“-Zeit, in der die Patienten besser beweglich sind, erhöht. Zudem werden auch die Kardinalsymptome – Tremor, Bradykinesie und Rigor – deutlich verringert. Die Wirksamkeit von Rasagilin erwies sich als mindestens gleichwertig mit der des COMT-Inhibitors Entacapon. Gegenüber Entacapon ist der Effekt jedoch auch noch 24 Stunden nach der letzten Einnahme nachweisbar und kann somit das sehr belastende morgendliche „Off“ vor Anwendung der ersten L-Dopa-Dosis verbessern.⁵ Eine Substudie der LARGO-Studie ergab eine signifikante Verringerung

der durch andere Parkinson-Präparate schwer behandelbaren und für den Patienten belastenden Symptome wie Haltungsinstabilität, Gangstörung und das als besonders unangenehm empfundene Freezing.^{2,6}

Einfache Anwendung und Gewinn an Lebensqualität

Neben der Verbesserung der Symptome und motorischen Fluktuationen nimmt die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Therapie mit Rasagilin zu. Dies wurde in einer Anwendungsbeobachtung, die mit L-Dopa, Dopaminagonisten und mehreren Präparaten behandelte Patienten einschloss, gezeigt.⁷ Die gute Verträglichkeit auch für über 70-jährige Patienten und die einfache einmal tägliche Einnahme ohne Auf-titration und Dosisanpassung ermöglichen sowohl dem Patienten als auch dem Arzt eine unkomplizierte Behandlung, die zu einer besseren Compliance beiträgt.⁸

LITERATUR

- 1 The Parkinson Study Group. Arch Neurol 2005; 62:241-248
- 2 Rascol O et al. Lancet 2005; 365:947-954
- 3 Olanow CW et al. N Engl J Med 2009; 361:1268-1278
- 4 Parkinson Study Group. Arch Neurol 2002; 59:1937-1943
- 5 Stocchi et al. Neurology 2006; 66 (Suppl 2):A293-A294
- 6 Giladi N et al. Eur J Neurol 2004; 11 (Suppl 2):247
- 7 Reichmann u. Jost. Europ J Neurol 2010; 17:1164-1171
- 8 Goetz et al. Neurology 2006; 66:1427-1429

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 11. März 2011
11.30–13.00 Uhr
Konzertsaal
Kieler Schloss

SATELLITENSYMPOSIUM

Therapie des Morbus Parkinson: Was ist erreichbar?

Vorsitz: G. Deuschl, Kiel

Programm

Symptomatische Therapie: Was für wen in der Ersteinstellung?
W. Poewe, Innsbruck

Dopaminerge Kombinationstherapien bei der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit
A. Storch, Dresden

**Medikamentöse Parkinson-Therapie:
Ist mehr erreichbar als symptomatische Kontrolle?**
G. Deuschl, Kiel

Mit freundlicher Unterstützung der TEVA Pharma GmbH und der Lundbeck GmbH

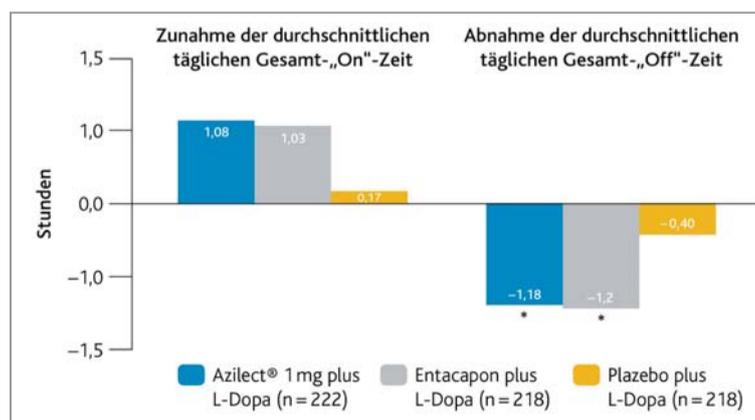


Abb. 1: Darstellung der Zunahme der durchschnittlichen täglichen Gesamt-„On“-Zeit und der Abnahme der durchschnittlichen täglichen Gesamt-„Off“-Zeit (mod. nach Rascol et al.).

* signifikant gegenüber Placebo: $p \leq 0,0001$

Kognitive Leistungen

Einfluss der Tiefen Hirnstimulation

Karsten Witt, Kiel

Nach der Entdeckung des Levodopas sind die Stimulation des Globus pallidum und des Nucleus subthalamicus (STN) Meilensteine in der Therapie der Parkinson Erkrankung. Die Stimulation dieser Kerngebiete führt zu einer erheblichen Besserung der motorischen Fertigkeiten, einer Abnahme von motorischen Fluktuationen, einer deutlichen Abnahme von OFF-Dyskinesien und einer Reduktion von Levodopa und Dopaminagonisten und somit auch zu einer Reduktion der hiermit verbundenen Nebenwirkungen wie z. B. Peak-Dose-Dyskinesien. Diese Effekte drücken sich gemeinsam in einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten aus (Deuschl et al. 2006).

Neben den Risiken, welche jede Hirnoperation beinhaltet, ist die Stimulation des STN spezifisch mit dem Risiko leichter kognitiver Einschränkungen verbunden. Diese kognitiven Einbußen zeigen sich hauptsächlich im Bereich der exekutiven Leistungen, so z. B. in der Wortflüssigkeit und im Stroop-Test, während andere Domänen, wie das Gedächtnis und die Aufmerksamkeit hiervon unbeeinträchtigt bleiben. Diese leichten Veränderungen, welche zirka ein Viertel der Patienten betreffen, beeinflussen nicht negativ die Lebensqualität dieser Patienten (Witt et al. 2008).

Faktoren bei der Entstehung kognitiver Veränderungen nicht voll entschlüsselt

Die Ursache dieser kognitiven Veränderungen ist sicher vielfältig und der jeweilige Beitrag dieser Faktoren bei der Entstehung kognitiver Veränderungen ist noch nicht voll entschlüsselt. Zum einen gibt es ein individuelles Patientenrisiko, welches bereits vor der Operation bestimmt werden kann. Patienten mit einem höheren Lebensalter, ausgeprägten motorischen axialen Symptomen und einer hoch dosierten Medikation haben ein größeres Risiko für exekutive Störungen nach der Operation (Daniels et al. 2010). Zum anderen ist es wahrscheinlich, dass mit dem



Priv.-Doz. Dr. Karsten Witt

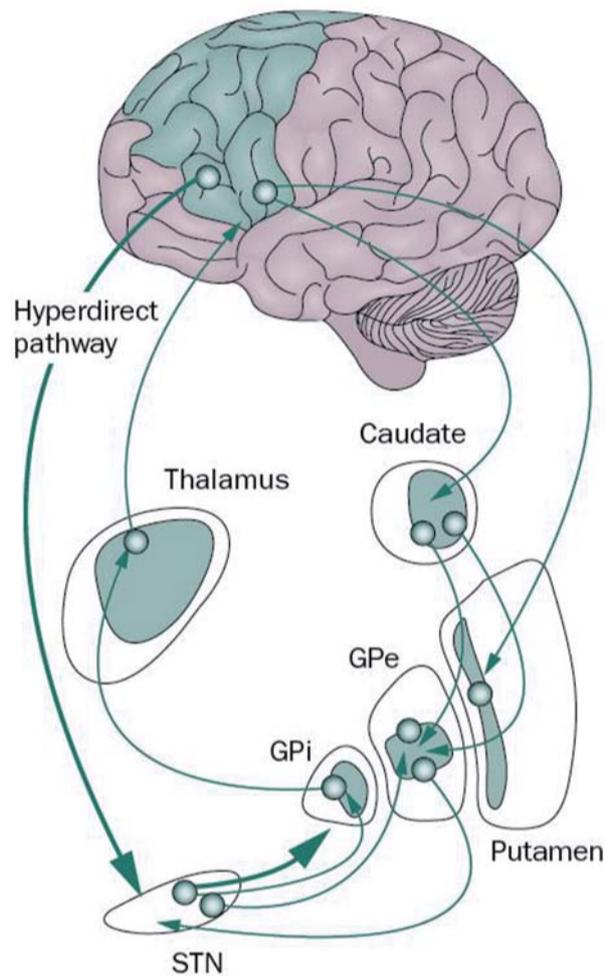


Abb. 1: Das kortikosubkortikale Schleifensystem für die kognitive Schleife beginnt im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Hierbei ist der STN nicht nur eine Relai innerhalb des Schleifensystems, sondern kann als zusätzliche Eingangsstation Informationen vom Kortex integrieren. Über diesen Weg inhibiert der STN vermutlich motorische, kognitive und emotionale Prozesse, wenn diese in einer Konfliktsituation stehen. Abbildung aus Volkmann et al. 2010.

© Nature Reviews Neurology 2010

Zugangsweg zum STN auch für kognitive relevante Hirnabschnitte wie Teile des dorsolateralen präfrontalen Kortex, des Nucleus caudatus oder der vordere Schenkel der Capsula interna in Mitleidenschaft gezogen werden können. Dieses ist Gegenstand aktueller Forschung. Zum dritten kann der STN selbst für kognitive Veränderungen verantwortlich gemacht werden. Drei kortikosubkortikale Schleifensysteme durchlaufen den STN. Diese betreffen den dorsolateralen motorischen Anteil, einen intermediären assoziativen Anteil und einen ventromedialen limbischen Kernanteil. Letztere projizieren indirekt über den Thalamus zum anterioren cingulären Kortex und zum dorsolateralen präfrontalen Kortex. Positronen-Emissions-Tomographie-Untersuchungen mit ein- und ausgeschaltetem Stimulator konnten metabolische Unterschiede in den zugehörigen kortikalen Abschnitten gut belegen, was einen direkten Stimulationseffekt auf alle drei Kernanteile unterstreicht. Systematische Untersuchungen mit ein- und ausgeschaltetem Stimulator an größeren Patientenzahlen konnten eine selektive Störung der exekutiven Funktionen unter Stimulation aber nicht bestätigen. Somit scheint für die exekutiven Funktionen doch eine Kombination aus Prädisposition, Operation und spezifischen STN-Effekten auf die Kognition zusammenzuwirken.

Eindeutiger ist hingegen die Aufgabe des STN auf die Kognition in Bezug auf die Entdeckung und Integration von Entscheidungskonflikten. Gut gezeigt ist dieses Phänomen bei einem Paradigma, welches motorische Impulsivität misst. Der Proband soll auf ein einfaches Signal hin eine motorische Aufgabe ausführen (Go-Impuls z. B. einen Schalter drücken) oder bei einem anderen Signal diese Aufgabe nicht ausführen (No-Go-Signal). 50 bis 150 ms nach dem Go-Signal wird ein Stopp-Ton dargeboten, dieser soll den Probanden veranlassen, seine bereits initiierte

Reaktion wieder zu stoppen. Unter eingeschalteter Stimulation gelingt dieses abstoppen einer initiierten Bewegung schlechter. Hierbei scheint der „hyperdirect pathway“ (Abb. 1), welcher von motorischen, assoziativen und limbischen Kortexarealen auf den STN projiziert wird, von Bedeutung zu sein: Mit Hilfe dieser Verbindung wird der STN zu einer zweiten wichtigen Eingangsstation kortikaler Informationen, welche vermutlich bei motorischen, kognitiven und emotionalen Aspekten in Konfliktsituation einem Stopp-Signal entspricht und somit motorische, kognitive oder emotionale Prozesse inhibieren kann (Volkmann et al. 2010). Die Auswirkung dieser Veränderung auf den Alltag ist noch nicht verstanden, mag aber Auswirkung auf die Impulsivität des Patienten besitzen.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Karsten Witt
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Klinik für Neurologie
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
k.witt@neurologie.uni-kiel.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 11. März 2011
07.30–08.30 Uhr
Kleiner Saal
Kieler Schloss

MORGENSEMINAR 5 Kognition bei Morbus Parkinson

Vorsitz:
E. Kalbe, Vechta/Köln
S. Skodda, Bochum

FORTSETZUNG VON SEITE 4 Bildgebung für Einsteiger

kinase-2-assoziiierter Neurodegeneration; PKAN) oder Verkalkungen (Fahr-Syndrom, Hypoparathyroidismus) als Ursache eines symptomatischen PS gefunden werden. Die MRT kann daneben Hinweise für atypische neurodegenerative PS liefern (z. B. T2-Hypointensität des dorsolateralen Putamens sowie striatale Hyperintensität in Diffusionsrichtung bei MSA-P, zerebelläre und Hirnstammatrophie bei MSA-C, „Mickey-Mouse-Sign“ mit Abnahme des mesenzephalen ap-Durchmessers <15 mm und „Hummingbird-Sign“ des rostralen Mittelhirns bei PSP, unilaterale parietal betonte Hirnatrophie bei CBD). Aufgrund der geringen Sensitivität dieser MRT-Merkmale gerade in den frühen Sta-

dien der Erkrankungen müssen aber häufig zusätzlich PET und/oder SPECT zur Differenzialdiagnose eingesetzt werden. Dabei ist zu bedenken, dass alle neurodegenerativen PS eine relativ uniforme Minderung der präsynaptischen dopaminergen Radioligandenbindung im Striatum aufweisen, so dass eine alleinige Untersuchung mit z. B. [¹²³I]FP-CIT oder [¹⁸F]Dopa keine sichere Differenzierung zwischen IPS und den atypischen PS einerseits und innerhalb der Gruppe der atypischen PS andererseits zulässt.

Für diese Fragestellungen sollten daher immer geeignete Kombinationen von nuklearmedizinischen Untersuchungen durchgeführt werden, deren Auswahl insbesondere von der klinischen Verdachtsdiagnose abhängig zu machen ist. Wesentliches Merkmal der nicht Levodopa-responsiven Erkrankun-

gen ist die zusätzliche Degeneration des zweiten (postsynaptischen) dopaminergen Neurons im Striatum. Diese manifestiert sich in einer verminderten Bindung von Dopaminrezeptor-Liganden (z. B. [¹²³I]IBZM-SPECT und [¹¹C]Racloprid- oder [¹⁸F]Fallyprid-PET). Zusätzlich findet sich v. a. bei der MSA-P eine Minderung des striatalen Glukosestoffwechsels im [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET. Abhängig von der hauptsächlichen Lokalisation des neurodegenerativen Prozesses zeigt das FDG-PET hypometabole Areale im Striatum (MSA-P, weniger PSP), in Cerebellum und Hirnstamm (MSA-C), in Mittelhirn und frontalem Kortex (PSP) sowie gleichzeitig lateralisiert in Zentralregion und Striatum (CBD). Bei Vorliegen eines PS mit Demenz kann das Verteilungsmuster der verminderten kortikalen FDG-Anreicherung

zur Differenzialdiagnose beitragen (fronto-temporal: PSP, FTDP; temporo-parietal: SDAT; parieto-occipital: PDD, DLB; unilateral parietal: CBD).

Als kostengünstige und nicht invasive Untersuchung konnte zuletzt auch der Wert der Hirnparenchymsonographie für die Differentialdiagnose der PS gezeigt werden. Die Hyperechogenität der SN wird, im Gegensatz zu IPS-Patienten, nur selten bei MSA-P und nur bei etwa einem Drittel der Erkrankten mit PSP gefunden. Dagegen sind bei MSA-P und PSP häufig hyperechogene Zonen in Nucleus lentiformis und Thalamus erkennbar, welche bei IPS-Patienten in der Regel fehlen. Allerdings bleibt die differenzialdiagnostische Wertigkeit der TCS im Vergleich zu den etablierten bildgebenden Verfahren weiter zu untersuchen.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Rüdiger Hilker
Klinikum der Goethe Universität
Klinik für Neurologie
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Schleusenweg 2–16
60528 Frankfurt am Main
hilker@med.uni-frankfurt.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 10. März 2011
17.30–19.00 Uhr
Landeshalle
Kieler Schloss

FORTBILDUNGSSEMINAR 1 Genetischer Parkinson für Einsteiger

Vorsitz:
J. Hagenah, Lübeck
R. Benecke, Rostock

Therapieoptionen beim essentiellen Tremor

Martin Kronenbuerger, Aachen



Dr. Martin Kronenbuerger

Vor Beginn einer Therapie ist die Überprüfung der Diagnose anhand klinischer Kriterien und Ausschlusskriterien sinnvoll. Beispielsweise zieht das Vorliegen eines psychogenen Tremors oder eines gesteigerten physiologischen Tremors ein anderes Therapiekonzept nach sich als ein essentieller Tremor (ET).

Wichtigstes klinisches Kennzeichen des ET ist ein weitergehend symmetrischer Halte- bzw. Aktionstremor der Arme oder ein Kopftremor ohne Hinweise auf eine Dystonie. Bei gezielter klinisch-neurologischer Untersuchung finden sich nicht tremorbedingte Defizite wie eine leichte Stand- und Gangunsicherheit, Dysarthrie, kognitive Veränderungen sowie im fortgeschrittenen Stadium bei machen Patienten ein Intentionstremor. Vorherrschendes Beschwerdebild ist aber in allen Krankheitsabschnitten der Tremor.

Mit einer Prävalenz von 0,9 % in der Gesamtbevölkerung ist der essentielle Tremor eine sehr häufige Erkrankung. Aber nicht bei jedem Patient, bei dem ein essentieller Tremor diagnostiziert wurde, ist eine Therapie erforderlich: viele Patienten behindert der Tremor nicht. Nach der Diagnosestellung ist deshalb die Aufklärung über das in der Regel langsame (über Jahrzehnte) progrediente Krankheitsbild der erste Schritt. Ein wichtiger Teil des therapeutischen Konzepts ist die Motiva-

tion der Patienten offen über Ihre Erkrankung mit ihrem Umfeld zu sprechen, um Vorbehalte auszuräumen. Dies gilt insbesondere für ihren Arbeitsplatz. Das Zittern, auch wenn es relativ gering sein kann, ist nicht zu verbergen. Nur bei sehr wenigen Patienten liegt eine schnell progrediente Form vor, bei der die Betroffenen innerhalb von 5 bis 10 Jahren durch den Tremor beeinträchtigt sind. Dies sind eher Männer, bei denen das Zittern zwischen dem 50 und 60 Lebensjahr beginnt.

Ursache des Tremors noch unklar
Obwohl verschiedene Hinweise auf eine Überaktivität der olivo-cerebello-thalamo-cortikalen Achse als Ursache des Tremors beim ET deuten, ist die genaue Ursache der Erkrankung ungeklärt. Auch gibt es zum gegenwärtig Zeitpunkt leider keine klinischen Ansätze einer krankheitsmodifizierenden Behandlung.

Zirka 50 % der Patienten mit ET berichten, dass die Einnahme von geringen Mengen Ethanol den Tre-

mor bessert. Dieser Effekt ist nicht krankheitsspezifisch und deshalb nicht diagnostisch. Die Besserung des Tremors nach Trinken von Ethanol ist eher eine (positive) Nebenerscheinung, zum Beispiel beim gelegentlichen Besuch eines Restaurants. Die beste Wirkung wird durch langsames Trinken eines Glases Bier, Weis- oder Rotwein erzielt. Der Effekt beginnt nach 10 bis 15 Minuten und hält Stunden an. Ethanol ist aber nicht eine dauerhafte Behandlungsoption. Nach Ende der Wirkung des Alkohols kann es zu einer über Stunden anhaltenden deutlichen Zunahme des Tremors kommen (Tremor rebound). Zudem gibt es Bedenken, dass Ethanol als potentiell ZNS-toxische Substanz den ET verschlechtert oder gar verursacht. Wissenschaftliche Untersuchungen hierzu haben jedoch widersprüchliche Ergebnisse erbracht.

Der ET verstärkt sich typischerweise in psychisch anstrengenden Situationen. Zudem gibt es Situationen, in denen Patienten die sich sonst im täglichen Leben nicht durch den Tremor behindert fühlen eine Reduktion des Tremors wünschen. Ein Beispiel dafür ist, wenn eine Unterschrift auf einer Behörde geleistet werden muss. Für diese Situationen kann die Bedarfmedikation mit Propranolol 10 bis 40 mg unter Beachtung der Kontraindikationen in Betracht gezogen werden.

Medikamentöse Therapie zuerst ausschöpfen

Es gibt eine große Anzahl von Medikamenten, die zur Besserung des Tremors der Hände beim ET versucht werden können. Aber Medikamente

der ersten Wahl sind auf aufgrund ihres relativ günstigen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils Propranolol und Primidon. Diese Medikamente bessern den Tremor längerfristig bei zirka 50 % der Patienten. Bei Therapieversagen einer Monotherapie kommt eine Kombinationsbehandlung in Betracht. Eine vorsichtige Eindosierung ist sehr wichtig, um Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten und somit einen Abbruch der Therapie möglichst zu vermeiden, denn alle anderen Medikamente haben schlechtere Erfolgsaussichten. Als nächste Schritte kommen Therapieversuche mit Gabapentin oder Topiram in Betracht.



Abb. 2: Seitliche Röntgenaufnahme des Schädels eines Patienten mit Tiefer Hirnstimulation. Zu erkennen ist die implantierte Elektrode die mit einem Kabel mit dem subclaviculär implantierten Schrittmacher verbunden ist.

Weitere Option ist die Tiefe Hirnstimulation

Wenn sich ein Patient im guten körperlichen Allgemeinzustand befindet und durch den ET im täglichen Leben erheblich behindert fühlt, ist die Behandlung mit der Tiefer Hirnstimulation eine Behandlungsoption. Aufgrund der Möglichkeit von Operationskomplikationen sollten vorher die eben genannten medikamentösen Therapieversuche unternommen worden sein. Für die Behandlung mit der Tiefer Hirnstimulation werden bei einer stereotaktischen Operation Elektroden in das Gehirn implantiert und mit einem

subclaviculär implantierten Schrittmacher verbunden. Zwischenzeitlich wird diese anerkannte Therapie in Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen an einer Vielzahl von Kliniken in Deutschland angeboten und durchgeführt. Nach gegenwärtiger Vorstellung wird durch eine hochfrequente Stimulation (mehr als 100 Hz) die krankhafte Überaktivität der cerebello-thalamo-cortikalen Bahnen reduziert und damit der Tremor gebessert. Auch wenn die Effekte der Tiefen Hirnstimulation besonders in den ersten Jahren nach der Operation bei optimal platzierten Elektroden äußerst eindrucklich sind, kann es im weiteren Verlauf zu einem Nachlassen der Wirkung kommen. Dann besteht die Möglichkeit einer Umprogrammierung des Schrittmachers, die Einführung von längeren Stimulationspausen oder die bedarfsgerechte Nutzung der Tiefen Hirnstimulation („on demand“). Zur Behandlung des Kopftremors beim essentiellen Tremor empfiehlt sich Propranolol oder Botulinumtoxin und beim Versagen dieser Therapien die Tiefe Hirnstimulation. Wenig ist bisher bekannt, inwieweit die Therapie gegen den Tremor auch die nicht tremorbedingten Defizite bei Patienten mit ET bessert. Aktuelle Befunde legen nahe, dass die Tiefe Hirnstimulation die Handfunktionen, die Stand- und Gangunsicherheit sowie bestimmte Lernvorgänge bessert.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Martin Kronenbuerger
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Neurologische Klinik
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 10. März 2011
15.30–16.00 Uhr
Konzertsaal
Kieler Schloss

PRÄSIDENTENSYMPOSIUM 1 Essentieller Tremor

Vorsitz:
A. Schnitzler, Düsseldorf
D. Haubenberger, Wien

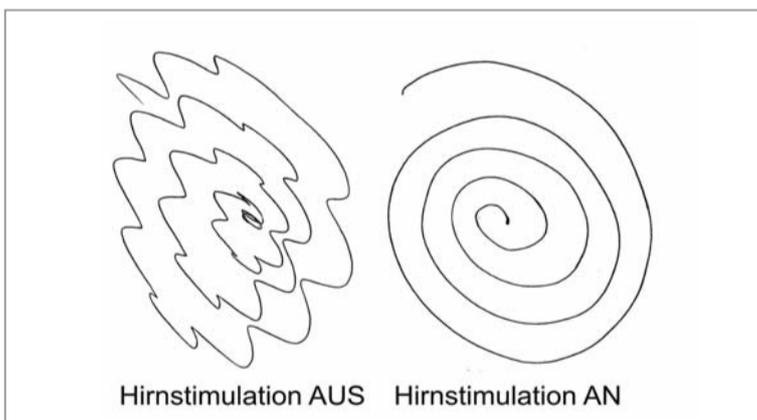


Abb. 1: Spiralogramme bei einem Patienten mit essentialem Tremor 5 Jahre nach der Operation mit Tiefer Hirnstimulation aus (links) und an (rechts).

Risikofaktoren Parkinson-Erkrankung: Wissenschaftler entdecken fünf neue Genvarianten

Bisher waren sechs Genvarianten (Loci) bekannt, die das Risiko erhöhen, eine Parkinson-Krankheit (PD) zu entwickeln. Jetzt identifizierte ein Konsortium internationaler Wissenschaftler unter Beteiligung des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung (HIH) am Universitätsklinikum Tübingen und des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) weitere fünf. Mit insgesamt 12.386 untersuchten Parkinson-Patienten, 21.583 gesunden Kontroll-Personen und 7,7 Millionen untersuchten Genvarianten aus fünf genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) handelt es sich um die bisher weltweit größte genetische Analyse zur Parkinson-Erkrankung (The Lancet 02. 02. 2011).

Dr. Andrew Singleton vom Labor für Neurogenetik der National Institutes of Health, Bethesda, MA (USA), Dr. Nick Wood von der Abteilung für molekulare Neurowissenschaft des UCL Institute of Neurology, London (UK) und Kollegen vom europäischen International Parkinson

Disease Genomics Consortium, an dem auch das HIH und das DZNE führend beteiligt sind, untersuchten in einer Metaanalyse von fünf GWAS aus USA und Europa insgesamt 7,7 Millionen mögliche Genvarianten an 12.386 Parkinson-Patienten und 21.583 gesunden Kontrollpersonen.

Es war bereits bekannt, dass häufige Genvarianten, die im MAPT-Gen und SNCA-Gen entdeckt worden waren, zu dem genetischen Risiko beitragen. In der vorliegenden Studie stellten die Wissenschaftler fest, dass 20 % der Patienten mit der höchsten Anzahl an Risikovarianten in den

nun 11 identifizierten Loci eine um das Zweieinhalbfache höhere Wahrscheinlichkeit hatten, an Parkinson zu erkranken, als die 20 %, die die geringste Anzahl genetischer Risikofaktoren aufwiesen. Obwohl dies ein erheblich höheres genetisches Risiko darstellt, als zuvor für die Parkinson-Erkrankung gezeigt worden war, warnen die Autoren, dass diese Risikoprofile bislang noch keine klinische Validität besitzen. Allerdings, so die Autoren, lenken die Daten das Augenmerk auf neue Gene, die als genetischer Hintergrund der Parkinson-Erkrankung künftig berücksichtigt werden müssen.

„Die Studie liefert Hinweise darauf, dass häufig vorkommende Genvariationen als Ursache der Parkin-

son-Krankheit eine wichtige Rolle spielen“, erklären die Autoren. „Wir konnten bestätigen, dass es bei der PD, von der man noch bis vor kurzem annahm, dass sie ganz überwiegend auf Umweltfaktoren zurückzuführen ist, eine starke genetische Komponente gibt.“ Die Schlussfolgerung der Autoren: „Die Entdeckung weiterer häufiger und seltener Risikovarianten für die PD wird möglicherweise dazu führen, dass wir unsere Einschätzung der genetischen Komponente dieser Erkrankung nach oben korrigieren müssen.“

Genetik des essentiellen Tremors

Gregor Kuhlenbäumer, Kiel



Prof. Dr. Dr.
Gregor Kuhlenbäumer

Der essentielle Tremor (ET) wird ausschließlich klinisch diagnostiziert und ist vor allem durch einen symmetrischen Haltetremor der Arme gekennzeichnet. Für wissenschaftliche Zwecke werden meist die Diagnosekriterien der Tremor Research Investigation Group (TRIG) verwendet, welche eine Unterteilung in „sicheren“, „wahrscheinlichen“ und „möglichen“ ET vorsehen, wobei sich der „sichere“ und der „wahrscheinliche“ ET nur in der Krankheitsdauer unterscheiden.

Heritabilität

In den meisten Fällen handelt es sich beim ET um eine sporadische, genetisch komplexe Krankheit. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu und variiert sehr stark zwischen einzelnen Studien. Eine kürzlich publizierte Metanalyse schätzt die Prävalenz bei über 65-Jährigen auf ungefähr 4,6 %. Die Pathogenese des ET ist weitgehend unbekannt. Eine methodisch gute Studie zeigte, dass 22,5 % der ET-Patienten einen Verwandten ersten Grades haben, der auch unter ET leidet, aber nur 5,6 % der gesunden Kontrollen. Zwei Zwillingsstudien zeigten bei zweieiigen Zwillingen eine Konkordanz von 0,27 und 0,29 und bei eineiigen Zwillingen von 0,60 und 0,93. Diese Befunde demonstrieren, dass der sporadische ET eine hohe Heritabilität hat.

Neben der häufigen sporadischen, genetisch komplexen Form des essentiellen Tremors existieren auch seltene Familien in denen der ET

wahrscheinlich monogen und autosomal-dominant vererbt wird.

Kopplungsuntersuchungen in großen Familien mit wahrscheinlich monogenem ET

In Kopplungsuntersuchungen konnten bisher drei chromosomale Loci für den ET identifiziert werden. Der ursächliche genetische Defekt konnte aber für keinen dieser Loci gefunden werden. Bei monogenen Krankheiten fordert man üblicherweise, dass in mindestens einer großen Familie einen LOD-Score von mehr als 3,3 erreicht wird, damit man von einer sicheren Kopplung ausgehen kann. Zur Bestätigung eines Locus wird meist ein LOD-Score von >2 in einer weiteren Familie gefordert. Der LOD-Score ist eine Maß der Wahrscheinlichkeit der genetischen Kopplung zweier Loci.

Der Locus ETM1 wurde in 16 Isländischen Familien auf Chromosom 3q13 kartiert. Der kumulative para-

metrische LOD-Score aller Familien betrug 3,71, der höchste LOD-Score in einer Familie aber nur 1,29. Dieser Locus kann also nicht als gesichert gelten, da auch in Folgestudien in keiner Familie ein LOD-Score von über 3,3 erreicht werden konnte. In einer Folgestudie wurde ein Polymorphismus im Dopamin Rezeptor 3 als ursächlicher Gendefekt angesehen. Dies hat sich jedoch in weiteren Studien nicht bestätigt. Darüber hinaus ist der Polymorphismus mit einer Frequenz des seltenen Allels von ~26 % zu häufig, um die Ursache des monogenen ET zu sein.

Der Locus ETM2 wurde in einer großen Amerikanischen Familie mit einem LOD-Score von 5,92 auf Chromosom 2p24.1 kartiert. In allen publizierten nachfolgenden Untersuchungen konnte aber in keiner weiteren Familie ein LOD-Score >2 gefunden werden, welcher diesen Locus weiter gestützt hätte. Versuche die Kandidatenregion zu verkleinern, um das ursächliche Gen zu finden, führten schließlich zur Identifikation eines Polymorphismus im *HS1BP3* Gen. Aufgrund negativer Befunde anderer Arbeitsgruppen ist es aber

heftig umstritten, ob dieser Polymorphismus Ursache des ET sein kann. Der Locus ETM3 wurde in einer großen Amerikanischen Familie auf Chromosom 6p23 identifiziert. Der parametrische LOD-Score betrug 2,9. Allerdings wurde dieser LOD-Score nur bei einer auf die Erkrankten beschränkten Analyse gefunden. Hätte man – wie meist üblich – auch die zum Zeitpunkt der Analyse Gesunden mit in die Analyse einbezogen, so wäre der LOD-Score wesentlich niedriger. Dieser Locus wurde darüber hinaus von keiner anderen Untersuchung bestätigt und muss damit als nicht gesichert gelten. Zusammenfassend kann man sagen, dass der Locus ETM2 aufgrund der sehr großen untersuchten Familie relativ gut gesichert ist, während ETM1 und ETM3 nicht als gesichert gelten können.

Assoziationsstudien

Kandidatengen-Assoziationsstudien und die Untersuchung von Kandidatengen durch DNA-Sequenzierung erbrachten keine positiven Ergebnisse. Die Studien konzentrierten sich auf Gene, die beim M. Parkinson (*SNCA*, *Parkin*, *LRRK2*), bei der Dystonie (*Dyt1*), bei spinocerebellären Ataxien (*SCA12*) oder dem Fragile X-Syndrom (*FXTAS*) eine Rolle spielen. Eine eigene umfangreiche Assoziationsstudie mit Genen des GABA-Systems erbrachte ebenfalls keine positiven Befunde.

2009 wurde die erste genomweite Assoziationsstudie des ET publiziert, in der mit dem ET assoziierte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im *LINGO1* Gen gefunden wurden. Die Mehrzahl aller Replikationsstudien, einschließlich der unsrigen bestätigten diesen Befund. In zwei amerikanischen Studien wurde aber

für den wichtigsten Polymorphismus eine Assoziation mit dem im Bezug auf die anderen Studien entgegen gesetzten Allel gefunden. Die Gründe hierfür sind unklar. Auch wenn die Assoziation von SNPs im *LINGO1* Gen noch nicht als absolut gesichert gelten kann, so ist sie doch sehr wahrscheinlich. In adulten Nagern wird *LINGO1* ZNS-spezifisch exprimiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine Hemmung von *LINGO1* bei Tiermodellen des Morbus Parkinson und der Multiplen Sklerose neuroprotektive Wirkung hat.

Weitere genomweite Assoziationsstudien werden zurzeit durchgeführt, unter anderem von unserer Gruppe. Diese werden sowohl in der Analyse der einzelnen Studien als auch in einer nachfolgenden Analyse die alle Studien kombiniert neue, mit dem ET assoziierte Gene entdecken.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Dr. Gregor Kuhlenbäumer
Institut für Experimentelle Medizin
c/o Klinik für Neurologie
Neurozentrum Haus 41
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
g.kuhlenbaeumer@neurologie.uni-kiel.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 10. März 2011
15.30–16.00 Uhr
Konzertsaal
Kieler Schloss

PRÄSIDENTENSYMPOSIUM 1

Essentieller Tremor

Vorsitz:
A. Schnitzler, Düsseldorf
D. Haubenberger, Wien

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 11. März 2011
13.15–14.45 Uhr
Konzertsaal
Kieler Schloss

SATELLITENSYMPOSIUM

Tolcapon – bewährte Optimierung der Levodopatherapie bei Morbus Parkinson

Vorsitz: T. Müller, Berlin

Programm

13.15–13.35 Uhr

Warum kann der Einsatz von Tolcapon zur Therapie nicht motorischer Störungen bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit sinnvoll sein?

T. Müller, Berlin

13.35–13.55 Uhr

Tolcapon, eine sichere Therapieoption in der Behandlung des Morbus Parkinson (Die EMA-Lable-Change-Studie)

K. Eggert, Marburg

13.55–14.15 Uhr

Erfahrungen mit Tolcapon bei Patienten mit Dyskinesien (Videofallbeispiele)

A. Ceballos-Baumann, München

14.15–14.35 Uhr

Einsatz von Tolcapon bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation

L. Timmermann, Köln

Mit freundlicher Unterstützung der
MEDA Pharma GmbH & Co. KG

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Die EMEA-Lable-Change-Studie

Tolcapon – neue Sicherheitsdaten bestätigen therapeutischen Stellenwert

Mit Tolcapon steht für Patienten mit fortgeschrittenem idiopathischen Parkinson-Syndrom eine Therapie zur Verfügung, die sich durch eine starke Wirkung und einen schnellen Wirkeintritt in der Behandlung von Wirkungsfluktuationen auszeichnet. Die Sicherheit des Präparates konnte in zahlreichen klinischen Studien in den letzten Jahren belegt werden. Daher wird eine praxisgerechte Vereinfachung des Leberenzym-Monitorings entsprechend der FDA-Richtlinien angestrebt. Mit diesem Ziel wurde 2005 die EMEA-Lable-Change-Studie initiiert.

Umfangreiche Monitoring-Programme in den USA haben bestätigt, dass Tolcapon nicht nur motorische Komplikationen deutlich verbessert, sondern auch eine gute Verträglichkeit aufweist. Aufgrund dieser Evidenz hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA das hepatische Monitoring für Tolcapon bereits 2006 gelockert. Eine Bestimmung der Leberenzymwerte wird nur noch alle zwei bis vier Wochen in den ersten sechs Monaten vorgeschrieben, anschließend nach ärztlichem Ermessen empfohlen. Mit dem Ziel, die FDA-Vorgaben auch europaweit umzusetzen, wurde 2005 die EMEA Lable Change-Studie unter Leitung von A. Lees, London und W. Oertel, Marburg in Kooperation mit dem Kompetenznetz Parkinson gestartet. Die Studie wurde als offene Beobachtungsstudie in Deutschland, UK,

Polen, Dänemark, Slowenien und den Niederlanden in insgesamt 48 Zentren durchgeführt. 399 Parkinson-Patienten wurden im Rahmen der Tolcapon-Behandlung dokumentiert, ein Beobachtungszeitraum von 12 Monaten war vorgesehen.

Effektiv, sicher und gut verträglich

Tolcapon hat sich auch in dieser Studie als effektive, sichere und gut verträgliche Therapie erwiesen. Bei 34 Patienten wurden im Studienverlauf erhöhte Werte der Transaminasen gemessen (8,8 %). Allerdings waren bei nur 5 der Patienten (1,2 %) die Werte über das Zweifache des Normwertes erhöht. Daraus lässt sich schließen, dass eine Leberwert-erhöhung über das Einfache der Norm ein häufiges Phänomen ist, das jedoch nicht unbedingt auf eine toxi-

sche Wirkung der Medikation zurückzuführen ist, sondern auf unspezifische Schwankungen der Leberwerte hinweist. Hepatologen bestätigen, dass rund 10 % der Normalbevölkerung erhöhte Leberwerte aufweisen, ohne dass Zeichen einer Leberschädigung erkennbar sind. Erhöhungen über das Zweifache des Normwertes, die klinisch relevant sein könnten, sind dagegen unter einer Therapie mit Tolcapon ausgesprochen selten.

Laut Gesamtbewertung durch die Prüfarzte kam es nach drei Monaten bei 86 % der Patienten zu einer Symptomverbesserung, auch noch nach einem Jahr konnten die Prüfarzte bei 74 % der Tolcapon-Patienten eine Symptomverbesserung beobachten.

Priv.-Doz. Dr. Karla Eggert, Marburg

Frühdagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Testung der olfaktorischen Funktion

Antje Hähner, Dresden

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre konnten die besondere Assoziation neurodegenerativer Erkrankungen mit olfaktorischen Störungen belegen. So treten sie als regelmäßiges Frühsymptom der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) und der Alzheimer-Demenz (AD), auf und bilden eine Hilfestellung bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung.

Vielorts setzt sich zunehmend die olfaktorische Testung als Routine-diagnostik durch, da psychophysische Testverfahren schnell, kostengünstig und einfach durchführbar sind. Für ihre Anwendung sprechen ebenfalls die Tatsachen, dass ein Geruchsidentifikationstest bei der IPS-Diagnose eine ähnliche Sensitivität wie ein DaTSCAN zeigt (Bohnen NI et al. Eur. J. Neurol. 2008) und den höchsten prädiktiven Wert im Vergleich zu anderen nicht motorischen und motorischen Testverfahren besitzt (Deeb J et al. QJM 2010).

Bedeutung in der Frühdagnostik

Riechstörungen finden sich bei über 95 % der IPS-Patienten (Haehner A et al. Parkinsonism Relat Disord 2009) – verwendet man als Normwert die Riechfunktion junger, gesunder Personen. Bei Nutzung altersbezogener Normwerte lässt sich immerhin bei nahezu 75 % der IPS-Patienten eine Hyposmie oder funktionelle Anosmie diagnostizieren. Diese kann in seltenen Fällen durch eine Parosmie oder Phantosmie begleitet sein. Viele IPS-Patienten berichten über einen Beginn ihrer Riechstörungen noch vor Auftreten der motorischen Symptome, wobei zu beachten ist, dass ein langsam progredient auftretender Riechverlust von den Betroffenen häufig gar nicht bemerkt wird. Der Riechverlust stellt jedoch ein Frühsymptom – wenn nicht sogar Erstsymptom – des IPS dar. Gegenwärtig nimmt man an, dass die olfaktorischen Störungen den motorischen Symptomen zirka 4–6 Jahre vorausgehen.

In anekdotischen Patientenberichten wird mitunter ein Beginn der olfaktorischen Störungen 10–20 Jahre vor

Ausbruch der motorischen Symptomatik beschrieben. Daher muss zumindest bei einigen Patienten mit idiopathischem Riechverlust ein beginnendes IPS in Betracht gezogen und neurologisch abgeklärt werden; dieses ist umso wahrscheinlicher, liegen gleichzeitig weitere nicht motorische Symptome wie Schlafstörungen und depressive Symptomatik vor. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde (Riechstörungen. AWMF online 2007) wird daher für Patienten mit unklaren Riechstörungen nach Abschluss der HNO-ärztlichen Diagnostik bei Auffälligkeiten in Anamnese und Untersuchung (z. B. Familienanamnese IPS/AD, Angabe mnestischer/motorischer Schwierigkeiten) eine neurologische Vorstellung empfohlen. Bewährt hat sich hierbei die interdisziplinäre Zusammenarbeit im Zentrum Riechen und Schmecken, die eine kontinuierliche Verlaufskontrolle dieser Patienten gewährleistet. Aktuelle Untersuchungen gehen davon aus, dass zirka 10 % der Patienten mit unklaren Riechstörungen und weiteren Risikofaktoren, wie z. B. familiärer Betroffenheit, später ein IPS entwickeln werden (Haehner A et al. Mov Disord 2007; Ponsen MM et al. Mov Disord 2009).

Olfaktorische Testverfahren

In den letzten Jahren wurde die Prüfung der Chemosensation standardisiert. Ein idealer Test der Riechleistung umfasst sowohl eine Prüfung von Schwellenwerten für die Wahrnehmung bzw. Erkennung einzelner Riechstoffe (Phenylethylalkohol, Butanol) als auch eine Testbatterie überschwelliger Riechstoffe zur

Identifikation. Der international am weitesten verbreitete Test ist der zur Selbsttestung geeignete „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT), der auf 40 mikrokapselten Riechstoffen basiert, die mit Listen von jeweils vier Begriffen identifiziert werden müssen. Im deutschen Sprachraum sind mehrfach verwendbare Tests wie die sog. „Sniffin‘ Sticks“ etabliert (Abb. 1). Hier werden dem Patienten 16 Duftstoffe überschwellig über eine Art Filzstifte angeboten, die anhand einer Liste von Deskriptoren benannt werden müssen. Neben diesen verbalen Aufgaben beinhaltet der Test Verfahren zur Riechschwellenbestimmung sowie zur Diskrimination von Düften. Bei der quantitativen Testung von IPS-Patienten äußert sich das Riechdefizit sowohl in einer erhöhten Riechschwelle als auch in einer deutlich verminderten Fähigkeit zur



Abb. 1: Psychophysische Geruchstestung mit „Sniffin‘ Sticks“. Aus den Testergebnissen der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationsbestimmungen von Gerüchen wird der „SDI-Wert“ gebildet, der eine Beurteilung des Schweregrades der olfaktorischen Störung erlaubt.



Priv.-Doz. Dr. Antje Hähner

Identifikation und Diskrimination von Gerüchen. Das Riechdefizit ist daher bereits mit einzelnen Subtests erfassbar; eine umfassende olfaktorische Testung besitzt jedoch die höchste Sensitivität.

Für gutachterliche oder wissenschaftliche Fragestellungen steht als aufwendigeres Verfahren in spezialisierten Zentren die Ableitung olfaktorischer evozierter Potentiale zur Verfügung. Bei den chemosensorisch evozierten Potentialen können je nach Stimulus vorwiegend der N. trigeminus (CO₂) oder das olfaktorische System (Phenylethylalkohol [Rosenduft], H₂S) erregt werden.

Strukturelle Untersuchungen des peripheren olfaktorischen Systems besitzen gegenwärtig noch keine Relevanz bei der Diagnosefindung des IPS. Aktuelle Studienergebnisse an nasalen Biopsien weisen darauf hin, dass histologische und immunhistochemische Untersuchungen des olfaktorischen Epithels von IPS-Patienten keine Unterscheidung zu Befunden bei Patienten mit Hyposmien anderweitiger Genese zulassen (Witt M et al. Mov Disord 2009). Daher ist anzunehmen, dass die primäre Ursache der Riechstörung beim IPS eher in zentraleren Strukturen zu suchen ist. Hier wäre nach dem Braak-Schema ein Neuronenverlust im Bulbus olfactorius und damit eine Volumenminderung dieser Struktur plausibel. Die volumetrische Messung des Bulbus olfactorius bei IPS-Patienten erbringt jedoch keinen

(diagnostisch verwertbaren) signifikanten Unterschied zu Gesunden (Müller A et al. J Neural Transm 2005); auch ergibt sich keine Korrelation zwischen Bulbusvolumen und olfaktorischer Funktion. Im Gegensatz dazu konnte in einer diffusionsgewichteten MRT-Untersuchung eine gesteigerte Diffusivität des Tractus olfactorius bei IPS-Patienten aufgezeigt werden (Scherfler C et al. Brain 2005). Mit funktioneller Kernspintomographie ließen sich bei IPS-Patienten mit vorhandenem Restriechvermögen veränderte zentrale Verarbeitungsmuster nachweisen (Westermann B et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; Hummel T et al. Frontiers in Integrative Neuroscience 2010), die u. a. eine verminderte Aktivierung von Amygdala und Hippocampus beinhalteten. Diese Ergebnisse haben jedoch bisher für die tägliche Klinikroutine wenig Bedeutung, so dass eine psychophysische Geruchstestung, zumindest ein Screeningtest, welcher nur wenige Minuten in Anspruch nimmt (z. B. Sniffin‘ Sticks-Kurztest mit 12 Düften) bzw. optimaler Weise eine komplette Riechtestung, als essentieller Bestandteil der Parkinson-Diagnostik angesehen werden sollte.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Antje Hähner
Universitätsklinikum der TU Dresden
Interdisziplinäres Zentrum Riechen und Schmecken
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
antje.haehner@uniklinikum-dresden.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 10. März 2011
09.00–10.30 Uhr
Landeshalle
Kieler Schloss

WORKSHOP 2

Frühdagnostik beim Morbus Parkinson. Was ist klinisch schon sinnvoll, was könnte in Zukunft sinnvoll werden?

Vorsitz:

D. Berg, Tübingen
A. Storch, Dresden

ANKÜNDIGUNG

13. bis 15. März 2013
in Würzburg

8. Deutscher Parkinson-Kongress

WISSENSCHAFTLICHE ORGANISATION

Prof. Dr. Jens Volkmann
Julius-Maximilians-Universität
Neurologische Klinik, Würzburg

Prof. Dr. Manfred Gerlach
Julius-Maximilians-Universität
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Würzburg

Mögliche Mitschuldige der Parkinson-Krankheit entdeckt

Bei Parkinson gehen die Dopaminproduzierenden Nervenzellen im Gehirn zugrunde. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) entdeckten, dass genau diese Nervenzellen bei Parkinson-Patienten defekte Kernkörperchen enthalten. Kernkörperchen sind winzige Strukturen im Zellkern, die für die lebenswichtige Proteinsynthese notwendig sind. Die DKFZ-Forscher zeigten an Mäusen, dass eine Schädigung der Kernkörperchen Parkinson-ähnliche Symptome hervorruft und somit die Ursache der Erkrankung sein könnte. Dafür veränderten die Forscher das

Erbgut von Mäusen so, dass die Dopaminproduzierenden Zellen der Tiere nur defekte Kernkörperchen ausbilden konnten. Diese Mäuse zeigten Symptome, die dem Krankheitsbild Parkinson ähneln, so etwa die charakteristische Bewegungseinschränkung. Außerdem sterben die Dopaminproduzierenden Nervenzellen in ihrem Gehirn früh ab.

Um zu erklären, wie es zu diesen Symptomen kommt, nahmen die Forscher alle Funktionen der genveränderten Zelle genau unter die Lupe. Dabei entdeckten sie eine entscheidende Veränderung: Die Aktivität

des Enzyms mTOR, einem zentralen Regler aller innerzellulären Signalwege, war in den genveränderten Zellen gedrosselt. Als Konsequenz der reduzierten mTOR-Aktivität ist die Funktion der Zellkraftwerke, der Mitochondrien, gestört. Diese Funktionsstörung macht sich in der Zelle durch oxidativen Stress bemerkbar; es sammeln sich hochreaktive Sauerstoffverbindungen an, die vielerlei Moleküle in der Zelle schädigen.

„Defekte Kernkörperchen bewirken offenbar oxidativen Stress in der Zelle. Dies kann massive Zellschäden auslösen und eine wichtige Voraussetzung für die typischen Nerven-

schäden bei Parkinson darstellen“, sagt Dr. Rosanna Parlato. „Gerade die Dopaminproduzierenden Nervenzellen sind besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress.“ Allerdings wissen die Forscher nicht sicher, ob der Schaden an den Kernkörperchen tatsächlich alleiniger Auslöser für die Neurodegeneration ist. „Auf jeden Fall aber funktioniert das Kernkörperchen als Stress-Sensor, an dem wir erkennen können, dass die Zelle in Gefahr ist.“

Quelle: idw 2011

PROGRAMM



Morgens um fünf an der Reventloubrücke.

Foto: Landeshauptstadt Kiel/Thomas Schöler



Das Kieler Schloss.

Quelle: Kiel Concerts GmbH



Blick über den Kleinen Kiel mit Fontäne auf das Rathaus.

Foto: Landeshauptstadt Kiel/Sabine Strachalla

Donnerstag, 10. März 2011

07.30–08.30 Uhr
Konzertsaal
MORGENSEMINAR 1
Videoforum Tics und Chorea

07.30–08.30 Uhr
Kleiner Saal
MORGENSEMINAR 2
Innovative Bildgebungstechniken der Tiefenhirnstimulation

07.30–08.30 Uhr
Landeshalle
MORGENSEMINAR 3
Emotion bei Morbus Parkinson

09.00–10.30 Uhr
Konzertsaal
MITGLIEDERVERSAMMLUNG der DPG

09.00–10.30 Uhr
Kleiner Saal
WORKSHOP 1
Neurotransplantation, Stammzellen und Gentherapie

09.00–10.30 Uhr
Landeshalle
WORKSHOP 2
Frühdagnostik beim Morbus Parkinson. Was ist klinisch schon sinnvoll, was könnte in Zukunft sinnvoll werden?

11.00–12.30 Uhr
Konzertsaal
ERÖFFNUNG
und Festvortrag

13.00–14.30 Uhr
SATELLITENSYMPOSIEN

15.00–17.00 Uhr
Konzertsaal
PRÄSIDENTENSYMPOSIUM 1
Essentieller Tremor

15.00–16.30 Uhr
Landeshalle
HAUPTSYMPOSIUM 1
Nicht motorische Symptome bei PD

17.30–19.00 Uhr
Konzertsaal
HAUPTSYMPOSIUM 2
Pathogenese der Parkinson-Krankheit

17.30–19.00 Uhr
Kleiner Saal
FREIE VORTRÄGE 1

17.30–19.00 Uhr
Landeshalle
FORTBILDUNGSSEMINAR 1
Genetischer Parkinson für Einsteiger

Ab 19.00 Uhr
Bereich der Industrieausstellung
GET-TOGETHER-ABEND

Freitag, 11. März 2011

07.30–08.30 Uhr
Konzertsaal
MORGENSEMINAR 4
Videoforum kontroverse Tremorsyndrome

07.30–08.30 Uhr
Kleiner Saal
MORGENSEMINAR 5
Kognition bei Morbus Parkinson

07.30–08.30 Uhr
Landeshalle
MORGENSEMINAR 6
Gibt es das beste Modell für die Parkinson-Krankheit?

09.00–11.00 Uhr
Konzertsaal
PRÄSIDENTENSYMPOSIUM 2
Aktuelle und zukünftige Therapien der Parkinson-Krankheit

11.30–13.00 Uhr
SATELLITENSYMPOSIEN

14.45–16.00 Uhr
POSTERSITZUNG/-führung 1.1.–1.5.
Poster P95–P123

14.45–16.00 Uhr
Konferenzzimmer
Treffen der Parkinson-NURSES
Die unterschiedlichen Aufgabenbereiche einer PD Nurse

16.00–17.30 Uhr
Konzertsaal
HAUPTSYMPOSIUM 3
Update andere Bewegungsstörungen

16.00–17.30 Uhr
Kleiner Saal
HAUPTSYMPOSIUM 4
Langzeitstudien zum Verlauf der Parkinson-Krankheit

16.00–17.30 Uhr
Landeshalle
FORTBILDUNGSSEMINAR 2
Aktivierende Therapien beim Morbus Parkinson

17.45–19.15 Uhr
Landeshalle
TEACHING COURSE 1
Management von Patienten mit Hirnstimulatoren

17.45–19.15 Uhr
Konzertsaal
WORKSHOP 3
Klinische Studien bei Parkinson-Syndromen. Rationale, Studiendesign, Ergebnisse, Ausblick

17.45–19.15 Uhr
Kleiner Saal
WORKSHOP 4
Biomarker bei Parkinson und neurodegenerativen Erkrankungen

Samstag, 12. März 2011

07.30–08.30 Uhr
Konzertsaal
MORGENSEMINAR 7
Videoforum seltene genetische Parkinson-Syndrome

07.30–08.30 Uhr
Kleiner Saal
MORGENSEMINAR 8
Okulomotorik bei neurodegenerativen Bewegungsstörungen

07.30–08.30 Uhr
Landeshalle
MORGENSEMINAR 9
Pumpentherapien

09.00–10.30 Uhr
Konzertsaal
PRO & CONTRA
Kontroversen beim Morbus Parkinson und anderen Bewegungsstörungen

09.00–10.30 Uhr
Kleiner Saal
HAUPTSYMPOSIUM 5
Hirnstimulation beim Morbus Parkinson

09.00–10.30 Uhr
Landeshalle
FREIE VORTRÄGE 2

11.00–12.30 Uhr
Konzertsaal
FORTBILDUNGSSEMINAR 3
Automatisierte MRT-Bildgebung als Screeningmethode und als potentieller Endpunkt klinischer Studien bei neurodegenerativen Bewegungsstörungen

11.00–12.30 Uhr
Kleiner Saal
PARKINSON-AKADEMIE
Teil 1

11.00–12.30 Uhr
Landeshalle
TEACHING COURSE 2
Botulinumtoxin bei Bewegungsstörungen, Tipps für die Praxis

13.00–15.00 Uhr
POSTERSITZUNG/-führung 2.1.–2.5.
Poster P124–P169

15.00–16.30 Uhr
Landeshalle
PARKINSON-AKADEMIE
Teil 2

15.00–16.30 Uhr
Konzertsaal
FORTBILDUNGSSEMINAR 4
Orthopädisch-neurologische Probleme beim Morbus Parkinson

15.00–16.30 Uhr
Kleiner Saal
FORTBILDUNGSSEMINAR 5
Stürze

Veranstaltung der Deutschen Parkinson Vereinigung
Saal Marco Polo im Steigenberger Hotel, schräg gegenüber dem Kieler Schloss

Donnerstag, 10. März 2011
10.30–20.30 Uhr
Teil 1

Freitag, 11. März 2011
09.30–17.30 Uhr
Teil 2

Deutsche Parkinson Vereinigung e. V.: Parkinson früh erkennen

Parkinson ist neben Demenz und Alzheimer eine der häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Rund 300.000 Menschen in Deutschland sind davon betroffen, geschätzte 100.000 Menschen haben erste Symptome, ohne es zu wissen. Es ist daher sehr wichtig, dass die Parkinson-Krankheit mehr in die öffentliche Aufmerksamkeit rückt, so die Deutsche Parkinson Vereinigung e. V. (dPV).

Die dPV wurde 1981 als unabhängige und gemeinnützige Selbsthilfeorganisation für Parkinson-Patienten und deren Angehörige gegründet. Inzwischen zählt die dPV rund 25.000 Mitglieder.

Bundesweit bestehen rund 450 regionale Selbsthilfegruppen und Kontaktstellen, in denen sich Patienten und deren Angehörige treffen, Informationen austauschen und sich gegenseitig unterstützen. Fünf Lan-

desverbände und weitere Landesbeauftragte koordinieren die Arbeit zwischen Regionalgruppen und dem Bundesverband.

Dem Bundesverband der dPV stehen ein ärztlicher und ein psychologischer Beirat zur Seite. Sie beraten in medizinischen und psychologischen Grundsatzfragen sowie bei der Vergabe von Forschungsgeldern und wirken bei Fortbildungsveranstaltungen mit.

Die dPV vermittelt Adressen von spezialisierten Ärzten, Krankenhäusern und Kurkliniken. Zahlreiche Informationsmittel wie Videos, Tonkassetten für Gymnastik und Sprachübungen sowie Broschüren können, teilweise kostenlos, angefordert werden.

Quelle: dPV

KORRESPONDENZADRESSE
Bundesverband der dPV
Geschäftsführer:
RA. Friedrich-Wilhelm Mehrhoff
Moselstraße 31
41464 Neuss
info@parkinson-vereinigung.de
www.parkinson-vereinigung.de

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

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Günther Deuschl

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl, M.Sc. (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Bettina Baierl (-431)
bettina.baierl@wiley.com

ANZEIGEN

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. 3/ 35. Jahrgang
Berlin, im Februar 2011

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

ZKZ 30371

www.medreports.de

 **WILEY-
BLACKWELL**