

28. 9. bis 1. 10. 2011

84. Kongress der
Deutschen
Gesellschaft für
Neurologie mit
Fortbildungsakademie

Wiesbaden
Rhein-Main-Hallen



Intensive Fort- und Weiterbildung Neuen Erkenntnissen Rechnung tragen

Albert C. Ludolph & Jan Kassubek, Ulm

Liebe Kolleginnen und Kollegen, wir möchten Sie, auch im Namen des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, zum 84. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie in Wiesbaden, der in der Zeit vom 28. September bis 1. Oktober 2011 stattfindet, herzlich willkommen heißen.

Der Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist nicht zuletzt deshalb so erfolgreich, weil er das wissenschaftliche Programm und die Fortbildungsakademie in einer Konferenz integriert und die gesamte Bandbreite des Faches Neurologie im klinischen und wissenschaftlichen Bereich widerspiegelt. Hierbei ist auch festzuhalten, dass der Facharzt für Neurologie – im Gegensatz zu vielen anderen Fachdisziplinen – weiterhin alle Aspekte der Erkrankungen aller Anteile des Nervensystems in sich vereint. Sowohl das breite Spektrum der diagnostischen Maßnahmen als auch insbesondere die neuen, in den letzten Jahren rapide weiter entwickelten tiefgreifenden therapeutischen Optionen werden im Rahmen des Kongresses intensiv beleuchtet. Die teilweise aus den Grundlagenwissenschaften transferierten pathophysiologischen Erkenntnisse zu vielen neurologischen Erkrankungen eröffneten früher nicht vorstellbare Möglichkeiten zu Therapie und erkrankungsmodifizierenden Konzepten, welche ein noch nicht abschätzbares Potenzial und weitere Zukunftsperspektiven beinhalten. Die wissenschaftlichen experimentellen Grundlagen zusammen mit Studienkonzepten beim Menschen unter Verwendung geeigneter Biomarker stellen hier einen weit umspannenden Bogen dar.

Das genannte weite Spektrum des entsprechend gestalteten wissenschaftlichen Programmes wird sich in den unterschiedlichen Formaten (mit Symposien, Workshops, Minisymposien, Freien Vorträgen und Postersitzungen) erneut insbesondere der Förderung junger (klinischer) Wissenschaftler widmen. In der oben bereits angesprochenen breit gefächerten Fortbildung wird ebenso den neuen Erkenntnissen intensiv Rechnung getragen. Somit ist es zu hoffen, dass neben Weiterbildungsangeboten für fachärztliche Kolleginnen und Kollegen auch besonders Kolleginnen und Kollegen in der neurologischen Weiterbildung sich von dem Programm angesprochen fühlen, sowohl die klinisch Tätigen als auch die vorwiegend wissenschaftlich Tätigen. Diese breite Präsentation des Gebietes der Neurologie als therapeutisches Fach auf dem Boden sorgfältiger klinischer Diagnostik ist auch als ein wesentlicher Faktor im zukunftsweisenden Prozess der Gewinnung des klinischen Nachwuchses zu werten.

Fortschritt weitergeben und Nachwuchs gewinnen

Wir freuen uns auf einen inspirierenden und erfolgreichen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2011 in Wiesbaden und hoffen, das lebhaftere Interesse und die Begeisterungsfähigkeit für die genannten Themen und Inhalte mit dem Programm anzusprechen und den enormen Fortschritt, der auf diesem Gebiet in den letzten Jahren gemacht wurde, weiter zu tragen. Die vorliegende Kongresszeitung vermittelt Ihnen einen Überblick über zahlreiche Themen und kann als Spiegel der inhaltlichen Vielfalt dienen.



Prof. Dr.
Albert C. Ludolph
Kongresspräsident



Prof. Dr.
Jan Kassubek
Kongresssekretär



ALLGEMEINE HINWEISE

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
Neurologische Universitätsklinik Ulm
Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm

WISSENSCHAFTLICHES SEKRETARIAT

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

KONGRESS- UND AUSSTELLUNGSORGANISATION VOR UND NACH DER TAGUNG

Congrex Deutschland GmbH
Hauptstraße 18, 79576 Weil am Rhein
dgn@congrex.com

DGN-FORTBILDUNGSAKADEMIE

Vorsitz: Prof. Dr. C. Weiller, Freiburg
Referat: Prof. Dr. U. Sliwka, Remscheid; K. Schilling, Hamburg

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Neurologische Klinik
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
k.schilling@uke.de

www.dgn2011.de



Foto: Rhein-Main-Hallen GmbH

Trigeminoautonome Kopfschmerzen

Konventionelle Therapieansätze

Martin Marziniak, Münster

Die trigeminoautonomen Kopfschmerzen sind eine Gruppe attackenartiger, in der Regel einseitiger primärer Kopfschmerzen, welche mit autonomen parasympathischen Symptomen wie Augentränen und Rhinorrhoe einhergehen. Nach der internationalen Klassifikation der Kopfschmerzkrankungen (2. Auflage) werden der episodische und chronische Clusterkopfschmerz, die episodische und chronische paroxysmale Hemikranie, das SUNCT-Syndrom („Short-lasting unilateral neuralgiform headachae attacks with conjunctival injection and tearing“) sowie die Hemicrania continua zu der Gruppe der trigeminoautonomen Kopfschmerzen gezählt.

Clusterkopfschmerz

Der häufigste trigeminoautonome Kopfschmerz ist der Clusterkopfschmerz mit ca. 120.000 Patienten in Deutschland. Die konventionellen Therapieansätze umfassen in erster Linie die medikamentöse Therapie. Einen sehr hohen Stellenwert in der Therapie der Clusterkopfschmerzen hat die Sauerstoffinhalation, welche mit 8–12 Liter pro Minute über eine geschlossene Mund-Nase-Maske durchzuführen ist und bei 78 % aller Patienten innerhalb von 15 Minuten zur Schmerzfremheit führt. Als alternative Therapie stehen die rasch zu applizierenden Triptane Sumatriptan 6 mg subkutan, Zolmitriptan oder Sumatriptan 20 mg nasal zur Verfügung. Hierbei liegt die Number Needed to Treat (NNT) für eine Schmerzreduktion innerhalb von 15 Minuten bei 2,4 für die subkutane Sumatriptangabe und für die intranasale Gabe von 10 mg Zolmitriptan bei 2,8. Weitere relevante Behand-

lungsoptionen in der Akuttherapie von Clusterkopfschmerzattacken können 4- bis 10%ige Lidocainlösung oder 10%ige Kokainlösung sein, welche bei zurückgelehntem Kopf in das Nasenloch der betroffenen Seite appliziert werden. In der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes ist Verapamil bis 560 mg Mittel der ersten Wahl, auch höhere Dosen bis zu 960 mg können unter kardialen Monitoring erfolgreich eingesetzt werden. Zusätzlich, alternativ oder am Beginn der Clusterkopfschmerzperiode können Methylprednisolon oder Prednisolon jeweils 100 mg eingesetzt werden. Mittel der zweiten Wahl sind Lithium (Ziel-Serumspiegel 0,4 bis 1,2 mmol/L), Methysergid (8 bis 12 mg), Topiramate (100 bis 200 mg, ggf. höher) oder die lokale Infiltration des Nervus occipitalis mit Steroiden und Lokalanästhetika (Occipitalisblockaden).

Als interventionelle Verfahren nach erfolgloser medikamentöser Be-

handlung stehen die Nervus-occipitalis-Stimulation und bei anderweitig nicht beherrschbaren chronischen Clusterkopfschmerzen auch unter strenger Indikationsstellung die Hirnstimulation im Bereich des Hypothalamus zur Verfügung. Diese Indikation sollte jedoch nur spezialisierten Zentren überlassen werden.

Paroxysmale Hemikranie

Bei der paroxysmalen Hemikranie handelt es sich um einseitig orbital oder supraorbital temporal lokalisierte Schmerzattacken, die 2–30 Minuten anhalten. Relativ pathognomisch ist, dass die Attacken auf die prophylaktische Gabe von Indomethacin ansprechen. Wichtig ist hier, Indomethacin in einer Tagesdosis von mindestens 150 mg oral zur Behandlung einzusetzen. Alternativen bei Unverträglichkeit von Indomethacin stellen COX II selektive Inhibitoren oder Topiramate als Off-Label-Medikation dar.



Priv.-Doz. Dr. Martin Marziniak

SUNCT-Syndrom

Das SUNCT-Syndrom ist definiert als einseitige, orbital, supraorbital oder temporal lokalisierte Attacken von stechender oder pulsierender Schmerzqualität, die 5–240 Sekunden andauern und durch eine ipsilaterale konjunktivale Injektion und Lacrimation begleitet werden bei einer Attackenfrequenz, die bis zu 200 pro Tag betragen kann. In der Therapie des SUNCT-Syndroms, welches lange Jahre als medikamentös nicht behandelbar galt, hat sich der Einsatz von Lamotrigin bewährt (Ansprechraten bis zu 65 %). Alternativ können auch laut Einzelfallberichten Topiramate oder Gabapentin verordnet werden.

Hemicrania continua

Die Hemicrania continua ist ein einseitiger, kontinuierlicher mittelstarker Kopfschmerz mit aufgelagerten Schmerzspitzen. Mindestens ein autonomes Begleitsymptom (konjunktivale Injektion, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Ptosis oder Miosis) sollte während der Schmerzexazerbation auftreten. Im Vergleich zur paroxysmalen Hemikranie steht der kontinuierliche Schmerz im Vordergrund, ein Ansprechen auf Indomethacin ist ebenfalls wie bei der paroxysmalen Hemikranie gefordert und stellt auch die Therapie der Wahl dar. Bei gastral Unverträglichkeit der Indomethacin-Einnahme kann ein Therapieversuch mit Topiramate oder eine Nervus-occipitalis-Blockade erfolgen.

Insgesamt ist es entscheidend, die

neuen Generation von HDAC-Inhibitoren. Diese neuen, epigenetisch wirksamen Medikamente könnten somit in der Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien eine Rolle spielen.

Konsortium „EpiGENet“

Die Untersuchung dieser verschiedenen Gesichtspunkte sollen durch das Konsortium „EpiGENet“ in den nächsten drei Jahren mit insgesamt sechs Teilprojekten systematisch erforscht werden. EpiGENet ist Teil des Eurocores Programms 'EuroEPI-NOMICS' der European Science Foundation, das Mechanismen der Epilepsiegenetik und assoziierten Pathophysiologie in insgesamt vier Konsortien untersucht.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Ingmar Blümcke
Universitätsklinikum Erlangen
Neuropathologisches Institut
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
bluemcke@uk-erlangen.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 30. Sept. 2011
09.00–12.00 Uhr
Saal 11

Neue Entwicklungen in der Epileptogenese und therapeutische Perspektiven

verschiedenen trigeminoautonomen Kopfschmerzen richtig diagnostisch einordnen zu können, um dann eine häufig erfolgreiche, aber für die bestimmte Kopfschmerzart spezifische Therapie zu beginnen.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Martin Marziniak
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster
marziniak@uni-muenster.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 28. Sept. 2011
14.00–15.30 Uhr
Saal 7

Trigemino-autonome Kopfschmerzen: Was gibt es Neues?

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. Albert C. Ludolph

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

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

SONDERDRUCKE

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

MEDIA BERATUNG

Miryam Preußner
Tel.: 06201 / 606-127
miryam.preusser@wiley.com

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. 27/35. Jahrgang
Berlin, im September 2011

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

ZKZ 30371

www.medreports.de



Temporallappen-Epilepsien

Epigenetische Mechanismen

Ingmar Blümcke, Erlangen

Viele Läsionen können im Gehirn zu einer Epilepsie führen. Allerdings sind weder Anfallsbeginn noch Krankheitsverlauf oder das Ansprechen der antikonvulsiven Therapie individuell vorhersehbar. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Pathomechanismen der Epileptogenese noch immer nicht aufgeklärt sind.

In der Tat zielen die verfügbaren und neu entwickelten Antiepileptika meistens auf die Hemmung der Membranerregbarkeit oder der synaptischen Übertragung, ohne dass sich wirklich neue Möglichkeiten für die Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien eröffnet haben. Wir erhoffen uns in dieser Hinsicht ganz neue Impulse durch die „epigenetische Medizin“.

Epigenetik wird definiert als nicht von der Nukleinsäure-Sequenz abhängige Veränderung der Erbsubstanz, z. B. im Sinne einer DNA- oder Histon-Methylierung. Diese epigenetischen Mechanismen rufen meist permanente Änderungen in der Chromatinstruktur und damit unmittelbar in der Genexpression hervor. Es sind grundlegende Regulationsprozesse in der Entwicklung und Alterung des zentralen Nervensystems, die auch Netzwerke für kognitive Funktionen modifizieren können. DNA-Methylierung ist weiterhin verantwortlich für die Abschaltung des zweiten Allels beim

Imprinting oder der X-Inaktivierung. Darüber hinaus wurden aberrante epigenetische Modifikationen bei zahlreichen neurologischen Erkrankungen beobachtet wie z. B. Autismus, bipolare Störungen, Schizophrenie, Hirntumoren oder der spinalen Muskelatrophie.

Unsere wissenschaftliche Arbeitshypothese formuliert, dass DNA- oder Histon-Methylierungen auch bei der Entstehung bzw. Progression fokaler Epilepsien eine Rolle spielen, z. B. bei mesialen Temporallappen-Epilepsie mit Hippocampussklerose (mTLE mit HS). So konnte unsere Arbeitsgruppe erstmalig eine erhöhte DNA-Promotor-Methylierung in humanen mTLE-Präparaten nachweisen. Die Methylierungs-Hypothese ist auch sehr gut mit dem derzeit favorisierten pathogenetischen Modell der mTLE mit HS vereinbar. Bereits der klinische Verlauf deutet auf ein frühes schädigendes Ereignis wie z. B. Status epilepticus, Fieberkrampf oder Hirntrauma, nach welchem sich die Epilepsie erst nach

einer Latenzzeit entwickelt. In dieser Latenzperiode könnten beispielsweise epigenetische Fehlregulationen epileptogene Netzwerke hervorrufen!

Warum trifft dieser Mechanismus dann nicht auf alle Patienten zu? Zwei wesentliche Faktoren beeinflussen den individuellen Schwellenwert der epigenetischen Regulation: die genetische Variabilität (z. B. SNP) in solchen Genen, die die Transmethylierung steuern, sowie Umwelteinflüsse (Ernährung), die eine Rolle für den Methylierungs-steuernden Zellmetabolismus spielen. Aus der grundlegenden Bedeutung epigenetischer Regulationsmechanismen bei der Krankheitsentstehung ergeben sich innovative Konzepte und neue medikamentöse Ansätze. Für den Bereich der Epilepsieforschung besonders interessant ist die Tatsache, dass Valproinsäure (VPA) eine hemmende Wirkung auf die Histon-Deacetylase (HDAC) hat. Allerdings ist die HDAC-Inhibition von VPA sehr niedrig, vor allem im Gegensatz zur



Prof. Dr. Ingmar Blümcke

Motorische und nicht motorische Effekte der Physiotherapie bei Parkinson

Klinische Erfahrungen aus der Berliner BIG-Studie

Georg Ebersbach, Beelitz-Heilstätten

Aktivierende Therapien wie Logopädie, Physio- und Ergotherapie sind bei der Parkinson-Erkrankung eine wichtige Ergänzung zur medikamentösen Behandlung und neurochirurgischen Intervention. Besondere Bedeutung haben aktivierende Therapien bei der Behandlung pharmakoresistenter Symptome zu denen zum Beispiel Sprechstörungen sowie Gang- und Gleichgewichtsstörungen gehören. Zu den am besten erforschten Therapien gehört das Lee Silverman Voice Treatment (LSVT-LOUD), das ein intensives Training der Sprechamplitude beinhaltet. In der Berliner BIG-Studie wurde die Wirksamkeit der aus dem LSVT-Stimmtraining abgeleiteten Physiotherapie-Methode LSVT-BIG untersucht, die ebenfalls auf einem intensiven Training von großamplitudigen Bewegungen beruht.

Aktivierende Therapien (z. B. Krankengymnastik, Logopädie, Ergotherapie) stellen bei der Parkinson-Erkrankung eine wichtige Ergänzung zur medikamentösen Behandlung dar. Viele der im Langzeitverlauf auftretenden Probleme wie Gang- und Gleichgewichtsstörungen sprechen nur unzureichend auf Medikamente an und sollten gezielt mit aktivierenden Therapien behandelt werden. Neuere Ergebnisse der Grundlagenforschung haben zudem gezeigt, dass intensives Üben von Bewegungen (im Tiermodell der Parkinson-Krankheit) Veränderungen des Krankheitsverlaufs und einen Schutz der Dopamin produzierenden Nervenzellen bewirken kann.

Obwohl die Bedeutung der Übungsbehandlung zunehmend erkannt wird, gibt es bisher nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen zur Wirkung verschiedener aktivierender Therapien bei der Parkinson-Erkrankung. Die derzeit am besten untersuchte aktivierende Therapie bei Parkinson ist das Lee Silverman Voice Training (LSVT-LOUD) bei

dem in intensiver Einzeltherapie eine Verbesserung der Sprechlautstärke geübt wird. Eine starke und lang anhaltende Wirkung der LSVT-LOUD-Therapie wurde in mehreren wissenschaftlichen Untersuchungen nachgewiesen. Eine amerikanische Forschungsgruppe hat jetzt ausgehend vom LSVT-LOUD das neue Behandlungskonzept LSVT-BIG entwickelt, das speziell auf die Verbesserung der Bewegungen bei Parkinson ausgerichtet ist.

Therapieprinzip

Das LSVT-BIG-Training beinhaltet schwerpunktmäßig das Einüben großräumiger Bewegungen. Durch intensives Wiederholen der Übungen und kontinuierliche Rückmeldung über die erzielten Ergebnisse werden ungenutzte Möglichkeiten des Übens aktiviert und ausgebaut. Der Therapeut motiviert den Patienten jede Bewegung mit möglichst großem Einsatz („mindestens 80 % der maximalen Energie“) und spürbarer Anstrengung auszuführen. Durch ständige Rückmeldung des

Therapeuten lernt der übende Patient, die Wahrnehmung seiner eigenen Bewegungen neu zu „kalibrieren“. Durch die Anwendung von „BIG-Bewegungen“ im Alltag entsteht zunehmend eine Situation des permanenten Übens, so dass die verbesserten Bewegungsabläufe immer mehr automatisiert und selbstverständlich werden.

Die Berliner BIG-Studie

Mit Unterstützung der Deutschen Parkinson-Vereinigung wurde die Wirksamkeit der LSVT-BIG-Therapie in der dreiarmligen randomisierten, Rater-geblindeten Berliner BIG-Studie bei 60 Patienten mit Parkinson-Erkrankung in milden bis moderaten Krankheitsstadien untersucht. Jeweils 20 Probanden wurden auf drei verschiedenen Behandlungsgruppen verteilt.

- Gruppe 1: Intensive krankengymnastische Behandlung nach der LSVT-BIG-Methode. Vier Einzeltherapien pro Woche in einem Zeitraum von vier Wochen (16 Therapiesitzungen von jeweils 1 Stunde).



Priv.-Doz. Dr. Georg Ebersbach

- Gruppe 2: Gruppenbehandlung (jeweils 5 Teilnehmer) mit physiotherapeutisch geleitetem Nordic Walking, zwei Stunden pro Woche über acht Wochen (insgesamt 16 Therapiestunden).
- Gruppe 3: Inaktive Vergleichsgruppe, erhielt eine einstündige Schulung für ein häusliches Selbstübungsprogramm und keine weiteren aktiven Interventionen.

Ergebnisse der Berliner BIG-Studie

Vor Behandlungsbeginn, am Behandlungsende und nach vier Monaten erfolgte eine ausführliche ärztliche Untersuchung der Beweglichkeit, Hirnleistung und Lebensqualität. Hauptkriterium für den Behandlungserfolg war eine Verbesserung der Beweglichkeit beim 4-Monats-Follow-up. Die Bewertung erfolgte anhand von Videoratings des UPDRS-Motor-Score durch einen verblindeten Auswerter, der nicht über Untersuchungszeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit der Patienten informiert war. Neben der UPDRS-Skala wurden Lebensqualität (PDQ-39), Reaktionszeiten (TAP-Test) und zeitkritische Bewegungsprüfungen (Gehgeschwindigkeit, timed-up-and-go-Test) erfasst. Bei zwei Therapieabbrüchen (jeweils einmal in Gruppe 2 und Gruppe 3) standen die Ergebnisse von 58 Patienten für die Endauswertung zur Verfügung.

Die Veränderung der Beweglichkeit zwischen der Eingangs- und der Abschlussuntersuchung unterschied sich deutlich zwischen den Behandlungsgruppen: Während in der BIG-Gruppe eine Verbesserung um 5 Punkte im UPDRS-Motor-Score feststellbar war, verschlechterten sich die beiden anderen Gruppen um 1,7 (Hausübungsprogramm) bzw. 0,6 (Nordic Walking) Punkte. Dieser kli-

nisch bedeutsame Unterschied war auch statistisch signifikant. Die Auswertung der Reaktionszeiten (TAP) zeigte ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen.

Zusammenfassung

Nach den Ergebnissen der Berliner BIG-Studie kann davon ausgegangen werden, dass LSVT-BIG ein wirkungsvolles Behandlungsverfahren bei Parkinson darstellt. Die LSVT-BIG-Therapie ist als intensive Einzeltherapie aufwändiger, aber auch wirksamer als Nordic Walking oder ein Hausübungsprogramm. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass LSVT-BIG auch Verbesserungen in nicht motorischen Domänen bewirken kann.

Die Berliner BIG-Studie wurde von der Deutschen Parkinson-Vereinigung finanziell gefördert.

Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D et al. Comparing Exercise in Parkinson's Disease - The Berlin BIG Study. *Mov Disord* 2010; 25:1902-1908

Weitere Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Georg Ebersbach
Kliniken Beelitz GmbH
Neurologisches Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson
Paracelsusring 6A
14547 Beelitz-Heilstätten
ebersbach@parkinson-beelitz.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 28. Sept. 2011
15.30–17.00 Uhr
Saal 7

Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS) – Neuroprotektion und Plastizität induziert durch Bewegung? Vom Tiermodell zur Klinik

Schlafstörungen

Pharmakologische Therapie der Insomnie

Michael H. Wiegand, München

Zur Behandlung akuter, reaktiv oder situativ bedingter Ein- und Durchschlafstörungen (Insomnien) stellen heute die Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Zopiclon und Zolpidem in Hinblick auf ihr Nutzen-Risiko-Profil Mittel der ersten Wahl dar und haben die herkömmlichen hypnotisch wirksamen Benzodiazepine zu Recht weitgehend verdrängt. Für die Behandlung chronischer Insomnien sollte anderen Substanzen der Vorzug gegeben werden, da auch die genannten Substanzen bei Langzeiteinnahme nicht frei sind von den Risiken der Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung, vor allem in solchen Fällen, in denen anamnestisch eine Substanzabhängigkeit bekannt ist.

In der Behandlung chronischer Insomnien haben sich seit langem sedierende Antidepressiva bewährt (z. B. Doxepin, Trimipramin, Mirzapin). Bei ihnen besteht kein Abhängigkeitsrisiko, und oft ist der antidepressive Effekt ein erwünschter Zusatznutzen. Nachteil ist das relativ breite Nebenwirkungs- und Interaktionsspektrum; auch gibt es nur sehr wenige kontrollierte Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanzen bei chronischer Insomnie. Es fehlen ebenso Studien zur differentiellen Indikation. Ähn-

lich ist die Situation bei den sedierenden Neuroleptika (z. B. Dipiperon, Melperon, Quetiapin). Wegen fehlender Zulassung in der Indikation „chronische Insomnie“ erfolgt die Verordnung bei beiden Substanzgruppen in der Regel „off-label“. Eine Sonderstellung nimmt das relativ neue Antidepressivum Agomelatin ein: es stimuliert Melatonin-Rezeptoren und fördert den Tiefschlaf über eine postsynaptische 5-HT_{2c}-Blockade. Trotz einer noch unzureichenden Datenlage kann eine schlaffördernde Wirkung bei Patien-

ten mit einer ausgeprägten Störung der circadianen Rhythmik oder bei älteren Insomnikern mit reduzierter nächtlicher Melatoninsekretion vermutet werden. In diesen Fällen kann auch Melatonin als „Chronotherapeutikum“ eingesetzt werden. Allerdings tritt der Effekt dieser Substanzen auf den Schlaf nicht so rasch ein wie bei den oben erwähnten Antidepressiva und Neuroleptika, da die bei letzteren wirksame antihistaminerge Wirkungskomponente fehlt. Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Doxylamin) haben kein Abhän-



Prof. Dr. Dipl.-Psych. Michael H. Wiegand

gigkeitsrisiko, sind jedoch relativ schwach wirksam. Ihre anticholinergen Eigenschaften mindern die Verträglichkeit und können zu ausgeprägten unerwünschten Wirkungen führen. Der Effekt schlaffördernder Phytopharmaka ist, falls überhaupt belegt, nur recht schwach; aufgrund des weitgehenden Fehlens von Nebenwirkungen erfreuen sie sich jedoch (vor allem in Deutschland) einer hohen Akzeptanz.

Andere als Schlafmittel verwendete, ältere Substanzen wie Chloralhydrat und L-Tryptophan haben ein weniger günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis als die erwähnten Substanzen; für sie gibt es in der Insomnie-Behandlung lediglich Nischenindikationen.

Medikamentöse Therapie Teil eines Gesamtbehandlungskonzeptes

Grundsätzlich sollte eine medikamentöse Therapie der chronischen Insomnie stets Teil eines übergreifenden verhaltensmedizinischen sein. Therapieziel ist nicht die dauerhafte Verordnung einer schlaffördernden Substanz, sondern eine vorübergehende pharmakologische Intervention, die dazu beiträgt, den zur Aufrechterhaltung der Insomnie

meist bestehenden „Circulus vitiosus“ zu durchbrechen. Es ist dabei sinnvoll, konsequent ein wirksames Medikament in ausreichender Dosierung, aber für eine begrenzte Zeit zu verordnen. Studien belegen, dass bei der Behandlung der chronischen Insomnie auch die Kombination einer pharmakologischen und einer verhaltensmedizinischen Behandlung (z. B. kognitive Verhaltenstherapie) effektiv sein kann und möglicherweise nachhaltigere Therapieeffekte hervorruft als eine pharmakologische Behandlung allein.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Dipl.-Psych. Michael H. Wiegand
Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Schlafmedizinisches Zentrum
Ismaninger Straße 22, 81675 München
michael.wiegand@lrz.tum.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 01. Oktober 2011
08.30–11.30 Uhr
Saal 1A/5

Halbtagskurs 19: Schlafstörungen

Überwindung von Pharmakoresistenz durch neue Therapieansätze

Ein kritischer Blick in die Zukunft

Andreas Schulze-Bonhage, Freiburg

Die Pharmakoresistenz von ca. 30 % aller Epilepsien hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem Hauptproblem der Behandlung entwickelt. Während eine Vielzahl neuer Antiepileptika auf den Markt gekommen ist und neue Wirkansätze in die Epileptologie eingeführt hat, wirkt sich dies nur marginal auf das Erzielen einer vollständigen Anfallskontrolle aus. Zulassungsstudien zeigen zwar einen statistisch signifikanten Response auf die Gabe der neuen Substanzen, diese besteht jedoch im Wesentlichen auf einer Minderung der Anfallsfrequenz, die nachgewiesenermaßen einen mäßigen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat.

Die Erfahrung der letzten Jahre hat gelehrt, dass mit der Einführung neuer Ansatzpunkte (etwa der Modulation der Transmitterfreisetzung durch Levetiracetam, von langsamen Natrium-Kanälen durch Lacosamid und von Kalium-Kanälen durch Retigabin) Anfallsfreiheit auch für kurze Zeiträume nur in einem einstelligen Prozentsatz der Patienten erzielt wird. Derzeit sind therapeutisch Verfahren von besonderem Interesse, die Alternativen zur pharmakologischen Therapie darstellen. Lange etabliert ist hier die Epilepsiechirurgie, die aufgrund einer verbesserten diagnostischen Methodologie bei einem immer größeren Spektrum von Patienten mit strukturellen Epilepsien Behandlungsoptionen anbietet. Es bleibt jedoch eine Gruppe von Patienten mit schlecht identifizierbarem Fokus, multiplen Foci oder der Überlappung epileptogener Regionen mit essentiellen, eloquenten

Hirnregionen, die keine geeigneten Kandidaten für eine resektive Behandlung sind.

Verfahren der Hirnstimulation gewinnen an Interesse

Bereits seit mehr als einem Jahrzehnt ist die Vagusnervstimulation als wirksames Behandlungsverfahren etabliert; bei guter Verträglichkeit löst sie das Problem der Pharmakoresistenz jedoch nur bei einer limitierten Patientengruppe. 2010 wurde in Europa mit der Thalamusstimulation das erste Verfahren der direkten Hirnstimulation zugelassen. Ansatzort ist hier der anteriore Thalamuskern, eine relevante Schaltstelle für die Ausbreitung epileptischer Aktivität insbesondere bei aus dem limbischen System erwachsenden Epilepsien. Eine Stimulation des N. anterior thalami moduliert aber auch die Aktivität des Hippocampus über das Cingulum – so kann nicht nur auf die



Prof. Dr. Andreas Schulze-Bonhage

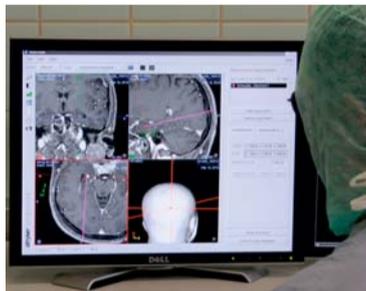


Abb. 1: Zielplanung bei tiefer Hirnstimulation (Abt. Stereotaktische Neurochirurgie, Universitätsklinikum Freiburg).

Rekrutierbarkeit ausgedehnter Projektionsareale Einfluss genommen werden, sondern auch eine typische Quelle der Anfallsgenerierung moduliert werden.

Der unmittelbare Stimulationseffekt war nicht wesentlich stärker als bei Zusatzgabe eines Medikaments; mit längerer Stimulationsdauer wurden die Ergebnisse jedoch wesentlich besser. Unklar ist derzeit, ob die zur Behandlung gewählte Stimulations-

form (eine kontinuierliche hochfrequente Reizung mit 130 Hz) die bestmögliche Wirksamkeit zeigt. Denkbar wäre, dass intermittierende oder niederfrequente Reizungen Vorteile hätten, deren systematische Analyse jedoch klinisch schwer zu realisieren ist.

Ein anderer Ansatz besteht in der gezielten Stimulation des Fokus

Für die Hippocampusstimulation wurde eine entsprechende Wirksamkeit bereits nachgewiesen; derzeit wird im Rahmen einer randomisierten, multizentrischen Studie (CoRaStiR) die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Hippocampusstimulation mit der Operation verglichen. Hierbei zeigen sich bislang bei manchen Patienten starke Effekte bis hin zur vollständigen Anfallskontrolle.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird in Kürze ein weiteres Stimulationsverfahren zugelassen werden: die auf einer Anfallsdetektion beruhende Fokusstimulation. Bei diesem von der Firma Neupace entwickelten Verfahren wird im Fokus (sei er neocortical oder hippocampal) eine Elektrode implantiert, die nicht nur der Reizung, sondern auch der EEG-Registrierung dient und die EEG-Informationen einem implantierten Mikrochip zusendet, der anfallsverdächtige Muster sensitiv erkennt und eine Stimulation einleitet. Hier würde also erstmals eine diskontinuierliche, zeitlich gezielte Behandlung eingesetzt, die im Sinne eines geschlossenen Regelkreises Anfallsaktivität unterdrückt. In einer multizentrischen US-Studie wurde die Wirksamkeit des Verfahrens nachge-

wiesen, das Zulassungsverfahren bei der amerikanischen FDA läuft derzeit.

Zusammenfassung

Noch ist unklar, in welchem Umfang die neuen Stimulationsverfahren das Problem der Pharmakoresistenz lösen. Derzeit sind noch viele Fragen der Wahl des besten Stimulationsortes und die Identifikation optimaler Reizparameter offen. Die Ansätze einer fokalen und EEG-gesteuerten Behandlung haben aber auch das Potential, Wege einer gänzlich neuen Pharmakotherapie zu eröffnen, die unter Umgehung der systemischen Zirkulation und der Blut-Hirn-Schranke nicht nur eine erhöhte Effektivität, sondern auch eine verbesserte Verträglichkeit aufweist. Insofern besteht begründete Aussicht, dass mit den neuen therapeutischen Entwicklungen eine Schwelle zur intelligenteren Behandlung von Epilepsien erreicht ist, die neue Hoffnungen auch für unsere derzeitigen Problempatienten eröffnet.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Andreas Schulze-Bonhage
Universitätsklinikum Freiburg
Epilepsiezentrum
Breisacher Straße 64, 79106 Freiburg
andreas.schulze-bonhage
@uniklinik-freiburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 01. Oktober 2011
08.30–11.30 Uhr
Saal 6/1

Pharmakoresistente Epilepsie – was tun?

Memory and cognitive impairment preceding Alzheimer's Disease

Kognitive Störungen im Vorfeld der Alzheimer-Demenz

Frank Jessen, Bonn

Aktuell findet international ein Paradigmenwechsel in der Betrachtung der Alzheimer-Krankheit (AD) bzw. der Alzheimer-Demenz statt. Aufgrund erfolgreicher Entwicklung von Biomarkern in den letzten ca. zehnjahren ist es heute möglich, die Alzheimer-Erkrankung als biologischen Prozess bereits vor dem klinischen Bestehen einer Alzheimer-Demenz zu diagnostizieren.

Insbesondere Liquormarker, aber auch Bildgebungsmarker inklusive dem zukünftig klinisch verfügbaren Amyloid-PET zeigen charakteristische Veränderungen der Alzheimer-Erkrankung bereits im Stadium der leichten kognitiven Störung. Diese leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) ist definiert durch die nachweisbare kognitive Beeinträchtigung bei weitgehendem Erhalt von Alltagsfunktionen. Liegen Gedächtnisstörungen als spezielle Unterform kognitiver Störungen vor, ist das Risiko von Personen mit MCI, eine Alzheimer-Demenz zu bekommen, erhöht. Multizentrische groß angelegte Biomarker-Studien konnten zeigen, dass Personen mit MCI, die ein Alzheimer-typisches Biomarker-Profil aufweisen (Aβ42 Reduktion und Tau- bzw. Phospho-Tau Erhöhung im Liquor; Hippokampu-

satrophy im MRT, Precuneus-Hypometabolismus im FDG-PET oder Amyloid-Deposition im Amyloid-PET), ein sehr stark erhöhtes Risiko haben, im Verlauf weniger Jahre eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Vor diesem Hintergrund werden aktuell neue Kriterien der Prä-Demenzphase der Alzheimer-Erkrankung vorgeschlagen und intensiv diskutiert.

Neue Konzepte diskutiert

Eine internationale, europäisch geleitete Arbeitsgruppe (International Working Group, IWG) hat das Konzept der prodromalen Alzheimer-Erkrankung (prodromal Alzheimer's Disease) vorgeschlagen. Hiernach kann bei Vorliegen einer spezifischen hippocampalen Gedächtnisstörung (Beeinträchtigung des Wiedererinnerns mit Hilfe von

Schlüsselreizen „Cued recall“) sowie von Biomarkerhinweisen für die Alzheimer-Erkrankung eine prodromale Alzheimer-Erkrankung diagnostiziert werden.

Ein jüngst von einer amerikanischen Arbeitsgruppe (National Institute of Aging, Alzheimer's Association) vorgestelltes Konzept definiert die leichte kognitive Störung bei Alzheimer-Erkrankung (MCI due to AD). Hier gilt ebenfalls, dass eine objektivierbare Gedächtnisstörung vorliegen muss. Darüber hinaus werden Biomarker-Hinweise für das Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung gefordert. Entgegen dem Konzept des prodromal AD ist die Gedächtnisstörung nicht weiter spezifiziert.

Die Diskussionsgruppe des DSM 5 hatte die neuen Entwicklungen aufgenommen und diskutiert aktuell eine „Minor neurocognitive disorder“ vom Alzheimer-Typ, die ebenfalls durch das Vorliegen von Gedächtnisstörungen und Biomarkerhinweisen für Alzheimer-Krankheit charakterisiert ist. Auch hier ist das Gedächtnisdefizit nicht näher spezifiziert.



Prof. Dr. Frank Jessen

Zusammenfassend werden aktuell die Ergebnisse der Früherkennungsforschung der Alzheimer-Erkrankung in neue diagnostische Konzepte transformiert, die auch bereits als Einschlusskriterien Einzug von klinischen Studien gefunden haben.

Gemeinsam ist allen, dass speziell Gedächtnisfunktionen, die z. B. durch Wortlistenlernen und -abrufen getestet werden können, prädiktiv für die Alzheimer-Demenz sind, nicht jedoch andere kognitive Funktionen. Besonders prädiktiv sind Gedächtnisfunktionsstörungen, wenn Biomarker Hinweise für das Vorliegen der Alzheimer-Krankheit geben. Zu beachten ist, dass es sich bei den neuen diagnostischen Kriterien ausschließlich um Forschungskriterien handelt, die nicht ausreichend für die klinische Praxis validiert sind.

Aktuelle Forschung fokussiert ebenfalls auf die noch frühere Phase der Manifestation der Alzheimer-Krankheit. In diesem Zusammenhang wird von dem Syndrom der subjektiven kognitiven Störung gesprochen. Hierunter wird die subjektive glaubhafte Angabe einer Gedächtnisverschlechterung verstanden, bei jedoch

noch intakter kognitiver Leistung in neuropsychologischen Tests. Zunehmende Studien zeigen, dass diese Personen mit rein subjektiven Störungen auch ein erhöhtes Demenzrisiko haben. Erste Untersuchungen zeigen ferner, dass bei diesen Personen gehäuft Biomarkerhinweise für eine Alzheimer-Erkrankung vorliegen. Es gibt aus Studien mit funktioneller Bildgebung Hinweise dafür, dass es sich bei den rein subjektiven Störungen um ein Stadium erhöhter kompensatorischer neuronaler Anstrengung handelt. Subjektive Gedächtnisstörungen sind möglicherweise ein geeigneter Indikator für groß angelegte Präventionsstudien.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Frank Jessen
Klinisches Behandlungs- und Forschungszentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (KBfZ)
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn
Frank.Jessen@ukb.uni-bonn.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 28. Sept. 2011
14.00–17.00 Uhr
Saal 11

The presymptomatic stage of neurodegenerative disorders

Alzheimer-Krankheit

Update zur Genetik

Lars Bertram, Berlin

Die genetische Forschung hat im Laufe nur weniger Jahre eine Fülle bahnbrechender Ergebnisse produziert, was v. a. technologischen Neuerungen im Bereich der Hochdurchsatzgenotypisierung und -sequenzierung geschuldet ist. Insbesondere der Einsatz genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) hat entscheidende neue Einblicke in die Pathogenese vieler Erkrankungen erlaubt. So wurden z. B. für die Alzheimer-Krankheit (AK) seit 2008 neun der zehn derzeit etablierten Risikogene per GWAS identifiziert. Es steht zu erwarten, dass diese Befunde letztendlich auch Diagnose und Therapie des Alzheimers verbessern werden.

Schon bald nach den ersten Anzeichen für die Existenz eines Alzheimer-Gens auf Chromosom 21 im Jahre 1987 wurde deutlich, dass es eine Reihe genetischer Ursachen für diese tödliche, neurodegenerative Erkrankung geben muss. Heute wissen wir, dass ein ganzes Spektrum genetischer Faktoren existiert, an dessen Extremen einerseits hochpenetrante, krankheitsverursachende Gene mit sehr frühem Krankheitsbeginn und andererseits genetische Risikofaktoren von geringer Penetranz und spätem Erkrankungsalter (>65 Jahren) Bedeutung haben. Alle bisher bekannten Alzheimer-auslösenden, hochpenetranten Mutationen (in den Genen *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*) führen zu einer gestörten Verstoffwechslung von *APP* in β -Amyloid, das sich schließlich in Form von sog. „senilen Plaques“ im Gehirn von Patienten ablagert und maßgeblich an der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit beteiligt ist.

Die spät einsetzende Form der Alzheimer-Krankheit – die klinisch und histopathologisch der früh einsetzenden

Form sehr ähnelt – ist genetisch betrachtet viel komplexer. Zum einen bestimmen hier Dutzende, u. U. sogar Hunderte sog. „Risikogene“ die individuelle Prädisposition zu erkranken. Zum anderen leistet jeder einzelne dieser genetischen Risiko-

faktoren nur einen verschwindend geringen Anteil am Gesamterkrankungsrisiko. Trotzdem ist die Identifizierung und Charakterisierung derartiger Risikogene essentiell für ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden pathogenetischen Mecha-

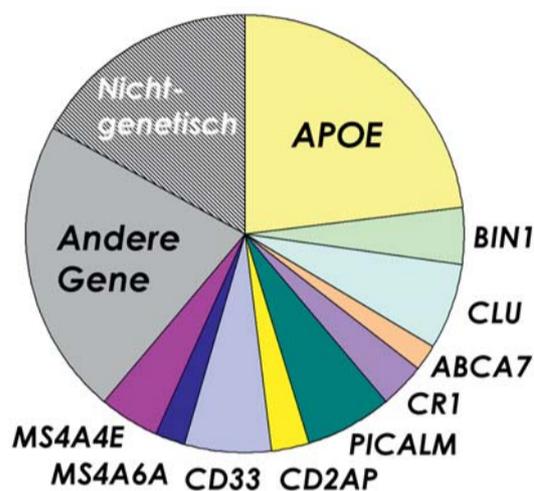


Abb. 1: Vereinfachtes Kreisdiagramm zur Veranschaulichung der relativen Kontribution der zehn derzeit etablierten Risikogene auf die Gesamtprädisposition der Alzheimer-Krankheit (AK). Kreissektoren repräsentieren das approximative attributable Risiko (AR) basierend auf „odds ratios“ und Allelfrequenzen in europäisch stämmigen Bevölkerungsgruppen der derzeit am stärksten assoziierten Polymorphismen pro Gen. „Andere Gene“ = für die Pathogenese wahrscheinlich relevante, aber bisher unbekannte Gene.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Auftreten während HIV-Infektion und AIDS

Ingo W. Husstedt & Max Arentzen, Münster

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) stellt eine opportunistische Erkrankung des zentralen Nervensystems dar, die in Zusammenhang mit immunsupprimierenden Erkrankungen und bei iatrogenen Immunsuppression auftritt. Sie basiert in 85 % der Fälle auf einer HIV-1-Infektion. Vor Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) zur Behandlung der HIV-Infektion lag die Prävalenz der PML unter HIV-1 positiven Personen zwischen 3–7 %. Die Inzidenz ist seit Einführung der HAART zwar stark rückläufig, allerdings in geringerem Umfang als andere opportunistische Infektionen.

Bei 26 Patienten mit nachgewiesener PML lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose bei 35 ± 2 Jahren. Der Zeitraum bis zum Auftreten der PML, berechnet von dem Zeitpunkt der Diagnose der HIV-Infektion ab, betrug im Mittel 62 ± 15 Monate, was einem durchschnittlichen Alter von 39 ± 2 Jahren bei der Diagnosestellung der PML entspricht. Bei 18 Patienten stellte die PML die AIDS definierende Erkrankung dar. Die PML war bei neun der 18 Patienten die Erkrankung, die zur Diagnose der HIV-Infektion führte. Die klinische Symptomatik der Patienten in diesem Kollektiv entsprach den typischen Befunden

einer PML mit fokal-neurologischen Ausfällen wie Hemiparesen, Hirnstamm- und Kleinhirnsyndromen. Eine Beteiligung des Rückenmarks konnte nicht beobachtet werden.

Eine Untersuchung des Liquors cerebrospinalis mittels PCR wurde bei 21 Patienten durchgeführt, der Nachweis von JC-Virus gelang bei 14 Patienten. Dies entspricht einer Sensitivität der PCR von 67 %. In neun Fällen war eine stereotaktische Hirnbiopsie durchgeführt worden (z.T. bereits extern). Bei zwei Patienten, die zuvor stereotaktisch biopsiert worden waren, gelang im weiteren Verlauf der Nachweis des JC-Virus im Liquor. Der Liquor von sechs

Patienten, bei denen in der Biopsie das JC-Virus nachgewiesen worden war, konnte der Nachweis in der PCR-Analyse nicht erbracht werden. Die Zahl der CD 4+ Lymphozyten betrug bei 21 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose PML weniger als $200/\mu\text{l}$, entsprechend dem Stadium C3 nach der Klassifikation des „Centers for Disease Control“. Bei Patienten, die im Verlauf des Beobachtungszeitraums mit HAART behandelt wurden ($n = 18$), stieg die durchschnittliche CD4+ Zellzahl von $131 \pm 131/\mu\text{l}$ auf $221 \pm 279/\mu\text{l}$ zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung an. Die Patienten ohne HAART wiesen bei Diagnosestellung eine mittlere



Dr. Lars Bertram

nismen sowie für die Entwicklung neuer und reliabler Diagnose- und Therapieoptionen. Nicht zuletzt deswegen war und ist die Aufklärung der genetischen Ursachen der spät einsetzenden Form der Alzheimer-Krankheit ein vielversprechendes und ungemein intensiv beforschtes Feld.

Nachdem dieser Forschungszweig in drei Jahrzehnten allerdings nur ein einziges Risikogen – *APOE* (Apolipoprotein E) – etablieren konnte, haben die letzten drei Jahre eine wahre Fülle an weiteren Genen zutage gefördert. Dies ist v. a. technologischen Weiterentwicklungen geschuldet, insbesondere der Durchführung sog. „genomweiter Assoziationsstudien“ (GWAS). Hierbei wird das Auftreten Hunderttausender systematisch über das Genom verteilter genetischer Marker in Stichproben von Alzheimer-Patienten mit denen von gesunden Kontrollpersonen verglichen. Die derzeit herausragendsten GWAS-Befunde deuten darauf hin, dass derartige Marker in den Genen *ABCA7*, *BIN1*, *CD2AP*, *CD33*, *CLU*, *CR1*, *MS4A4E*, *MS4A6A* und *PICALM* das Risiko für die Alzheimer-Krankheit erhöhen (für weitere Details siehe die „AlzGene“ Datenbank unter <http://www.alzgene.org>). Interessanterweise sind viele dieser Gene funktionell verwandt und lassen z. B. Bezüge zum Immunsystem (*CD33*, *CLU*, *CR1*), Lipidstoffwechsel (*ABCA7*, *APOE*, *CLU*) oder dem zellulären endozytotischen Kompartiment (*ABCA7*, *APOE*, *APP*, *BIN1*, *PICALM*) erkennen. Allerdings sind die den genetischen Assoziationen zugrunde liegenden molekularen Mechanismen bisher z. T. nur sehr unvollständig verstanden.

CD4+ Zellzahl von $133 \pm 165/\mu\text{l}$ auf, die sich bei der letzten Untersuchung auf $116 \pm 176/\mu\text{l}$ erniedrigt hatte. Im Beobachtungszeitraum verstarben 11 der 26 Patienten. Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurde die mittlere kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten auf 61 Monate geschätzt. Der Median der Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 38 Monate. Es ergab sich eine direkte Abhängigkeit des Faktors „Überleben“ von den Werten der CD4+ Zellen. Der am längsten beobachtete Patient lebt mit den Residuen der PML bei sehr guter CD 4+ Lymphozyten-Zellzahl und einer Viruslast unter der Nachweisgrenze nunmehr elf Jahre im AIDS-Stadium.

Die Diagnose der PML durch den JC-Virusnachweis mittels PCR im Liquor cerebrospinalis stellt im Vergleich zur stereotaktischen Hirnbiopsie ein einfaches und minimal invasives Verfahren dar, das auch in dieser Studie bei 81 % der Patienten erfolgreich war, wie es auch in der aktuellen Literatur beschrieben wird. Der Nachweis des JC-Virus im Liquor cerebrospinalis mittels PCR gelingt laut Angaben in der Literatur mit einer Sensitivität von 72–100 % und einer Spezifität von 92–100 %. Durch die bessere Immunlage unter einer HAART kommt es in vielen Fällen zu einem Absinken der JC-Virus-

Ausblick

Obwohl der GWAS-Ansatz in nur kurzer Zeit die genetische Forschung revolutionieren konnte, hat bereits das Zeitalter eines noch viel größeren technologischen Fortschritts begonnen, dem der Ultrahochdurchsatzsequenzierung (engl. „next-generation sequencing“). Hierdurch kann das Genom innerhalb von wenigen Tagen komplett sequenziert und so in beispiellos detaillierter Auflösung nach neuen, krankheitsauslösenden DNA-Sequenzvarianten abgesucht werden, was die GWAS-Befunde von heute in praktisch allen Bereichen deutlich übertreffen dürfte. Daher versprechen die kommenden Jahrzehnte genetischer Forschung eine sehr aufregende Zeit zu werden: nicht nur für Genetiker und Molekularbiologen, sondern v. a. auch für die vielen Millionen betroffener Patienten und ihre Familienangehörigen.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Lars Bertram
Max-Planck Institute for Molecular Genetics
Dept. Vertebrate Genomics
Ihnestraße 63, Room 204.1
14195 Berlin
bertram@molgen.mpg.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 29. Sept. 2011
08.00–11.00 Uhr
Saal 11

**Stand der genetischen
Forschung von neurodegenerativen
Erkrankungen**

last und in der Konsequenz zu einer schlechteren Sensitivität der PCR von 58 %. Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen eindeutig nach, dass eine Verbesserung der Immunitätslage zu einem wesentlich längerem Überleben nach der Diagnose einer PML während der HIV-Infektion führt, in Einzelfällen betrug die Überlebenszeit mehr als elf Jahre. Ob neuere Therapieverfahren mit Mefloquin oder Mirtazapin effektiver sind als Cidofovir, ist offen zu lassen. Die maximale Immunrestitution stellt die Basis für ein langes Überleben mit einer PML während der HIV-Infektion dar.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Ingo W. Husstedt
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. A 1
48129 Münster
husstedt@uni-muenster.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 01. Oktober 2011
08.30–10.00 Uhr
Saal 12 C+D

**Update Progressive Multifokale
Leukoenzephalopathie (PML) –
Epidemiologie, Diagnostik und
therapeutische Optionen**

Welcher Schlaganfall-Patient benötigt ein Herzecho?

Herz & Hirn Kontroverse

Joachim Röther, Hamburg



Prof. Dr.
Joachim Röther

Die Klärung der Schlaganfall-Ätiologie ist die Voraussetzung für eine rationale Sekundärprävention. Die Echokardiographie ist hierbei eine wichtige Zusatzdiagnostik, um kardiale und aortale Emboliequellen und andere potenziell ursächliche Herzerkrankungen zu identifizieren oder auszuschließen. Die Indikation zur Echokardiographie bei Schlaganfall- und TIA-Patienten wird kontrovers beurteilt (Phan 2006).

Nur bei 5 % der Schlaganfall-Patienten ändert die Echokardiographie das therapeutische Vorgehen (Ahmad 2010). Unbestritten ist der Einsatz der Echokardiographie bei Patienten mit einem kryptogenen Hirninfarkt und bei etwa 30 % der Patienten, die aufgrund eines kryptogenen Schlaganfalls eine transoesophageale Echokardiographie (TEE) erhalten, wird die Indikation zur oralen Antikoagulation gestellt (Harloff 2006). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Echokardiographie auf diagnostische Entscheidungen oder die Therapie Einfluss nimmt, bei jungen Patienten (<50 Jahre) am größten (Wolber 2007). Die ätiologische Abklärung des kryptogenen Schlaganfalls sollte

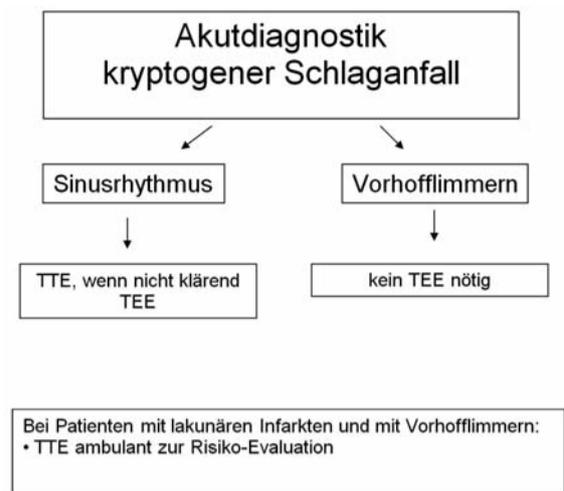
möglichst innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn erfolgen, da im akuten Zeitfenster die Wahrscheinlichkeit größer ist, die Emboliequelle zu detektieren.

Die TEE ist der transthorakalen Echokardiographie (TTE) beim Nachweis kardialer Emboliequellen deutlich überlegen (Bruijn Stroke 2006). Da die TEE eine semiinvasive Untersuchung ist, bei der es – wenn auch sehr selten – zu Komplikationen wie einer Stimmbandparese, Ösophagusperforation oder auch kardialer Arrhythmie kommen kann, sollte die Indikation zur TEE davon abhängig gemacht werden, ob das Untersuchungsergebnis auch eine konkrete therapeutische Konse-

quenz haben könnte (z. B. Initiierung oder Änderung der Antikoagulation, Herzohrverschluss, PFO-Verschluss, Endokarditis). Bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen die Indikation zu einer Antikoagulation bereits besteht, ist im Regelfall keine therapierelevante Zusatzinformation von einem TEE zu erwarten (Ueberreiter 2011). Auch das Infarktmuster beeinflusst die Wahrscheinlichkeit, dass die TEE einen therapierelevanten Befund erbringt und im Gegensatz zu Patienten mit emboligenen Infarkten ist der Erkenntnisgewinn bei lakunären Infarkten gering (Kraywinkel 2005).

Für die Bestimmung der kardiovaskulären Prognose und zur Einschät-

Abb. 1: Diagnostik.



zung kardialer Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, KHK-Folgen, hypertensive Herzerkrankung und Klappenvitien ist in der Regel eine TTE ausreichend, die im ambulanten Behandlungsverlauf erfolgen kann (Laufs, Röther 2010). Die Leistungskriterien der OPS 8-981 (neurologische Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls) lassen hier vernünftigerweise einen Spielraum offen und besagen, „dass der Umfang der ätiologischen Diagnostik bedarfsangepasst nach medizinischer Notwendigkeit durchzuführen ist und individuell unterschiedlich sein kann“.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Joachim Röther
Asklepios Klinik Altona
Neurologische Abteilung
Paul-Ehrlich Straße 1
22763 Hamburg
j.roether@asklepios.com

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 29. Sept. 2011
08.00–11.00 Uhr
Saal 7

Symposium der Arbeitsgemeinschaft Herz und Hirn

Diagnostik und Therapie unter Berücksichtigung der neuen Leitlinien

Immunvermittelte ZNS-Erkrankungen der grauen Substanz

Christian G. Bien, Bielefeld-Bethel

In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe bisher ätiologisch unerklärter Erkrankungen der grauen Substanz des ZNS als immunvermittelt erwiesen. Dabei hat sich der Nachweis von Autoantikörpern gegen neuronale Proteine als entscheidende Verbesserung der Diagnostik herausgestellt. Diese Autoantikörper erlauben neben der Diagnose solcher Syndrome auch eine Abschätzung der Prognose und der Wahrscheinlichkeit, dass eine paraneoplastische Erkrankung vorliegt. Vor allem aber gründen sich die aktuellen – noch vorläufigen und nicht mit hochrangiger Evidenz abgesicherten – Therapieempfehlungen auf den Antikörperstatus.

Klinisch-neuroradiologische Syndrome

Antikörper-definierte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz weisen nach gegenwärtigem – noch nicht abschließendem – Kenntnisstand typische klinisch-radiologische Bilder auf:

- Limbische Enzephalitis – ein meist subakut auftretendes klinisch-pathologisch/neuroradiologisch definiertes Syndrom mit mediotemporalen Symptomen und Entzündungsläsionen.
- Faziobrachiale dystone Anfälle – ein neu beschriebener Anfallstyp bei Patienten mit LGI1-Antikörpern, die häufig unbehandelt in das Vollbild einer limbischen Enzephalitis übergehen.
- Immunvermittelte Enzephalopathien – rasch sich entwickelnde kognitive Beeinträchtigungen plus mindestens eines der folgenden Phänomene: neuropsychiatrische

Auffälligkeiten (z. B. Halluzinationen, Wahn, Paranoia), Myoklonus, Anfälle oder fokale-neurologisches Defizit.

- Progrediente Enzephalomyelitis mit Rigidity und Myoklonien (PERM) und verwandte oder angrenzende Störungen mit Muskelsteifigkeit und Spasmen.
 - Andere: Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, progrediente Kleinhirnatrophie mit Ataxie, Hirnstammenzephalitis, Morvan-Syndrom (Schlafstörung, Psychose und periphere Nervenhyperexzitabilität mit Neuromyotonie und Schmerzen).
- Außer diesen typischen klinischen Bildern sind – bei Ausschluss von Differenzialdiagnosen – weitere Hinweise auf eine immunvermittelte Genese von Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz:
- akute bis subakute (<12 Wochen) sich vollziehende klinische Evolution,

- im MRT fokale hyperintense FLAIR/T2-Läsionen, die neuroradiologischerseits als am ehesten entzündlich verursacht eingeschätzt werden,
- im Liquor erhöhte Zellzahl oder oligoklonale Banden,
- die histopathologische Diagnose einer Enzephalitis.

Antikörper und Therapie

Onkoneurale Antikörper (bei paraneoplastischen Syndromen): Die Tumorbehandlung ist vordringlich; der Effekt anderer Immuntherapien ist zweifelhaft.

Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD): Eine anhaltende Remission ist bei diesen Erkrankungen selten zu erzielen. Eine Hochdosis-i.v.-Immunglobulin (IVIg)-Therapie ist wirksam beim Stiff-man-Syndrom.

Antikörper gegen den Kaliumkanal (VGKC)-Komplex (LGI1-, CASPR2-

Antikörper): Die frühzeitige Immuntherapie mit Steroiden, i.v.-Immunglobulinen oder Plasmapherese/Immunadsorption beschleunigt den Heilungsverlauf vermutlich und verbessert möglicherweise auch das Outcome. Der Therapieerfolg korreliert mit dem Absinken der Serum-Antikörperkonzentrationen. Das Outcome ist häufig günstig, vor allem klingen anfangs bestehende Temporallappenanfälle rasch ab.

NMDA-Rezeptor-Antikörper: Diese sind meist mit schweren Enzephalopathien anzutreffen. Die Resektion eines eventuell vorhandenen Teratoms ist vordringlich. Ein früher Immuntherapiebeginn ist mit einem besseren Outcome assoziiert, und die Kombination von Steroiden mit mindestens einer weiteren Immuntherapie ist vorteilhaft. Bis zu 25 % der meist jungen Patientinnen erleiden ein Rezidiv.

AMPA- und GABA_B-Antikörper: Besserungen unter Immuntherapien wurden für beide Antikörperdefinierten Erkrankungen unter Steroiden, z. T. kombiniert mit IVIG, Plasmapherese oder Mycophenolatmofetil beschrieben.

Schilddrüsen-Antikörper (mikrosomale Antikörper): Die „Hashimoto-Enzephalopathie“ – eine diagnostische Restkategorie für Enzephalopathien ohne Nachweis eines der vorgenannten Antikörper – spricht exzellent auf Steroide an.

Zusammenfassung und Ausblick

Immunvermittelte Erkrankungen mit Antikörpern gegen neurale Oberflächen-Antigene (Kanäle und assoziierte Proteine, Rezeptoren) scheinen eine gute Prognose unter immunsuppressiven / -modulatori-

schen Therapien aufzuweisen. Daher wird empfohlen, bei Patienten mit den oben genannten Syndromen oder mit anderen Hinweisen auf eine immunvermittelte Genese ihrer Krankheitsbilder eine komplette Diagnostik bezüglich der genannten Antikörper durchzuführen. Die pathogenetische Rolle dieser Antikörper ist ein gegenwärtig intensiv beforschtes Feld.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Christian G. Bien
Krankenhaus Mara
Epilepsie-Zentrum Bethel
Maraweg 21
33617 Bielefeld
Christian.Bien@mara.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 28. Sept. 2011
14.00–17.00 Uhr
Saal 2

Immun-medierte nicht demyelinisierende ZNS-Erkrankungen: Pathogenese und Management

ANKÜNDIGUNG

26. bis 29. September 2012
in Hamburg

85. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie

Immuntherapie

Martin Stangel, Hannover

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine immunvermittelte Polyneuropathie, die in jedem Alter auftreten kann. Bei der Therapie der CIDP haben sich verschiedene Immuntherapien als wirksam erwiesen.

Diagnosestellung

Da es sich bei der CIDP um eine der behandelbaren Polyneuropathien handelt, ist eine korrekte Diagnosestellung erforderlich. Als „alltags-taugliche“ Kriterien wurde folgender Vorschlag gemacht (Koski et al. 2009): Eine mindestens acht Wochen progressive, nicht genetische Polyneuropathie und Ausschluss eines Paraproteins. Klinisch muss der Beginn symmetrisch sein oder die Symptomatik bei der Untersuchung symmetrisch sein, eine Schwäche aller vier Extremitäten vorliegen und an mindestens einer Extremität eine proximale Schwäche vorliegen. Alternativ müssen neurophysiologisch mindestens 75 % der geprüften Nerven messbare Antworten haben und die Hälfte muss Zeichen einer Demyelinisierung zeigen im Sinn von verlängerten distalen motorischen Latenzen, abnormen Nervenleitgeschwindigkeiten oder verlängerten F-Wellen Latenzen. Typischerweise

findet sich im Liquor ein erhöhter Proteingehalt (>0,45 g/l) bei normaler oder nur leicht erhöhter Zellzahl. Diese Liquorbefunde sind für die Diagnose jedoch nicht obligat. Die Diagnose kann weiter durch eine Suralisbiopsie unterstützt werden, wo sich typischerweise eine Makrophagen-assoziierte Demyelinisierung, Zwiebelschalenformationen und ein endoneurales Ödem finden. Eine negative Biopsie schließt jedoch die Diagnose ebenso nicht aus.

Therapieoptionen

Bei der Therapie der CIDP haben sich verschiedene Immuntherapien als wirksam erwiesen, wobei Steroide, hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IVIg) und Plasmapherese (PE) als etabliert gelten. Die Effektivität von Steroiden wurde bereits früh gezeigt (Dyck et al. 1982). Ein übliches Schema beginnt mit einer Dosis von 1 mg/kg KG für vier Wochen und reduziert dann die

Dosis entsprechend des Therapieerfolges möglichst unter die Cushing-schwelle. Aufgrund der langfristigen Nebenwirkungen von Steroiden wurden alternative Schemata mit Pulstherapien eingesetzt. Die Gabe von 1000 mg Methylprednisolon wöchentlich oder 40 mg Dexamethason für vier Tage alle vier Wochen haben in kleinen Studien eine ähnliche Wirksamkeit wie die kontinuierliche orale Einnahme bei weniger Nebenwirkungen gezeigt (Lopate et al. 2005; van Schaik et al. 2010).

Deutlich weniger langfristige Nebenwirkungen hat die Therapie mit IVIg. Seit dem Nachweis der Langzeitwirksamkeit von IVIg bei der CIDP in der so genannten ICE-Studie (Hughes et al. 2008) ist das Präparat Gamunex® in Deutschland zugelassen. In der Studie wurde eine initiale Gabe von 2 g/kg verabreicht, gefolgt von 1 g/kg alle drei Wochen. Diese recht hohe Dosis ist bei vielen Patienten wahrscheinlich nicht erforderlich, so dass



Prof. Dr. Martin Stangel

eine individuelle Titration stattfinden sollte, um die niedrigste Dosis bei längstmöglichem Intervall zu ermitteln. Die PE wird meist nur bei schweren akuten Verläufen eingesetzt, wenn Steroide und IVIg nicht wirksam sind. Entsprechend der Empfehlungen der EFNS (European Federation of Neurological Societies; van den Bergh et al. 2010) sollten bei rein motorischer CIDP als Mittel der ersten Wahl IVIg eingesetzt werden. Bei gemischter sensomotorischer CIDP sollten zuerst IVIg oder Steroide eingesetzt werden. Wenn das klinische Ansprechen nicht ausreichend ist oder die Erhaltungsdosis der Ersttherapie sehr hoch ist, können auch Kombinationen eingesetzt werden.

Auch Immunsuppressiva können in diesen Fällen eingesetzt werden, wobei es allerdings zu keiner Substanz überzeugende Daten aus kontrollierten Studien gibt. Azathioprin wurde in der Vergangenheit häufig eingesetzt, auch wenn keine guten Studiendaten vorliegen. Eine kleine, aber kontrollierte Studie zu Methotrexat (15 mg wöchentlich über 32 Wochen) hat keinen signifikanten Effekt gezeigt. Mehrere Fallserien haben über die Wirksamkeit von Cyclophosphamid bei therapieresistenter CIDP berichtet. Der monoklonale Antikörper Rituximab scheint insbesondere bei Vorhandensein von hämatologischen Begleiterkrankungen vielversprechend (Benedetti et al. 2011). Auch auf Alemtuzumab scheinen einige therapieresistente Patienten

anzusprechen (Marsh et al. 2010). Diese Therapien sollten allerdings derzeit größeren Zentren vorbehalten sein.

Zusammenfassung

Zusammengefasst besteht die Therapie der CIDP primär aus IVIg oder Steroiden, wobei ca. 70 % der Patienten auf die Primärtherapie ansprechen. Insbesondere bei rein motorischen Verlaufsformen scheinen IVIg günstiger zu sein. Bei therapieresistenten Patienten kann individuell ein Therapieregime mit PE, einem Immunsuppressivum oder auch mit einem monoklonalen Antikörper eingesetzt werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Martin Stangel
Medizinische Hochschule Hannover
Neurologische Klinik
Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
stangel.martin@mh-hannover.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 30. Sept. 2011
09.00–10.30 Uhr
Saal 7

Pathogenese, Prognose und Therapie der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie

Neurodegenerative Erkrankungen

Verhaltensstörungen bei der Frontotemporalen Demenz

Janine Diehl-Schmid, München

Die frontotemporalen lobären Degenerationen (FTLD) stellen eine heterogene Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen dar, deren Leitsymptome Veränderungen der Persönlichkeit, des Sozialverhaltens und der sprachlichen Fähigkeiten sind. Die Gemeinsamkeit des makroskopischen neuropathologischen Befundes hat den FTLD ihren Namen gegeben. Mit unterschiedlich scharfer Begrenzung gegen die umgebenden, nicht betroffenen Areale erstreckt sich die zerebrale Atrophie auf den frontalen und/oder temporalen Kortex.

Die frontotemporale Demenz (FTD), die häufigste Manifestation der FTLD, wird durch einen in erster Linie den Frontallappen betreffenden, neurodegenerativen Prozess verursacht. Da Veränderungen des Verhaltens und der Persönlichkeit das klinische Bild dominieren, wird die FTD neuerdings auch als behaviorale Variante der FTD (bvFTD) bezeichnet.

Bei schleichendem Beginn der Erkrankung und allmählicher Verschlechterung wirken die Patienten zunehmend oberflächlich und desinteressiert, einhergehend mit einem Verlust an Empathie. Soziale Kontakte werden aufgegeben, der Antrieb ist gemindert. Bei einem Teil der Patienten steht eine Enthemmung und Distanzlosigkeit bei gleichzeiti-

ger Affektverflachung im Vordergrund und führt dazu, dass die Erkrankten sich taktlos und sozial inadäquat benehmen. Zum Teil tritt im Verlauf der Erkrankung sogar delinquentes Verhalten auf wie das Beispiel des „Dr. Zorro“ zeigt:

Im September 1999 ritzte der 61-jährige Geburtshelfer Dr. Allan Zarkin nach einer gelungenen Sectio mit dem Skalpell seine Initialen in die Bauchhaut der Mutter. Den Angaben des an der Operation beteiligten Personals zufolge begründete „Dr. Zorro“, wie er anschließend genannt wurde, seine Tat damit, dass sein Werk so gut gelungen sei. Im Lauf des Gerichtsverfahrens, welches das Opfer angestrengt hatte – es ging um 5 Millionen Dollar Schmerzensgeld – stellte sich heraus, dass der Arzt an der „Pickschen

Krankheit“ (Anm.: einer bvFTD) gelitten hatte (The Forensic Echo – Behavioral & Forensic Sciences in the Courts, 2000, Volume 4).

Nicht selten führt die Enthemmung auch zu auffälligem bzw. gefährlichem Verhalten im Straßenverkehr. Einige Patienten mit bvFTD fallen durch Reizbarkeit und Aggressivität auf. Unmäßige Nahrungsaufnahme, unter anderem von Süßigkeiten, ist nicht selten im Verlauf zu beobachten, bei einigen Patienten fällt auch ein extensiver Alkoholkonsum auf. Veränderte Essgewohnheiten dahingehend, dass bestimmte Nahrungsmittel bevorzugt werden, können vorkommen. Motorische Unruhe mit Bewegungsdrang wie auch ritualistische oder auch sich stereotyp wiederholende Verhaltensweisen,



Priv.-Doz. Dr. Janine Diehl-Schmid

die komplexer sind als die bei Patienten mit Alzheimer-Demenz beschriebenen Bewegungsabläufe, treten teilweise schon in frühen Stadien der Erkrankung auf. Typischerweise ist die Krankheitseinsicht deutlich reduziert, häufig sogar ganz aufgehoben. Die Art und die Ausprägung der Verhaltensauffälligkeiten scheint zumindest zum Teil durch die hauptsächlichliche Lokalisation des neurodegenerativen Prozesses (z. B. links vs. rechts; median vs. dorsolateral) determiniert zu sein.

Gleichzeitig mit der Persönlichkeitsveränderung, spätestens aber im Verlauf treten kognitive Störungen auf, die in unterschiedlichem Maß ausgeprägt sind. Die Beeinträchtigungen betreffen vor allem die Bereiche der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen. Der Sprachantrieb ist meist reduziert, wenngleich in Einzelfällen ein ausgesprochener Rededrang zu beobachten ist. Zeitliche und örtliche Orientiertheit sowie visuokonstruktive Fähigkeiten sind gewöhnlich lange im Verlauf nur gering beeinträchtigt. Die Gedächtnisleistung ist bei der bvFTD in unterschiedlicher Ausprägung vermindert. Auffallende Defizite zeigen die Patienten in Tests der sozialen Kognition bzw. der Theory of mind.

Aktuelle Diagnosekriterien

Die aktuellen Diagnosekriterien (Rascovsky et al. 2011, Brain, im Druck) fordern mindestens drei der

folgenden sechs Symptome als notwendige Voraussetzung für die Diagnose einer möglichen bvFTD: Enthemmung, Teilnahmslosigkeit/Trägheit, Verlust der Anteilnahme/des Einfühlungsvermögens, perseverierendes, stereotypes oder zwanghaft anmutendes/ritualisiertes Verhalten, Hyperoralität/verändertes Essverhalten sowie ein neuropsychologisches Profil mit exekutivem Defizit bei gleichzeitig relativ geringer Beeinträchtigung des Gedächtnisses und der visuell-räumlichen Fähigkeiten. Dabei sollten die Verhaltensveränderungen früh im Verlauf, also innerhalb von drei Jahren nach Beschwerdebeginn auftreten.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Janine Diehl-Schmid
Technische Universität München
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Ismaninger Straße 22
81675 München
Janine.schmid@lrz.tu-muenchen.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 28. Sept. 2011
11.30–13.00 Uhr
Saal 7

Aktuelle Ansätze zur Diagnostik und Klassifikation Frontotemporaler Lobärdegenerationen

