

Aus internationalen Fachzeitschriften



Zellalterung

Verjüngungskur für adulte Stammzellen?

Hintergrund: Die adulten Stammzellen des blutbildenden Systems produzieren u. a. die Erythro- und Leukozyten. Altern sie, so weisen sie eine erhöhte Konzentration des Eiweißstoffes RhoGTPase Cdc42 auf. Die erhöhten Pegel dieses Eiweißstoffes bewirken, dass gealterte Stammzellen weit weniger funktionstüchtig sind als junge Zellen. Dies kann zu altersbedingten Erkrankungen wie Anämie oder einer verminderten Immunabwehr führen. Eine klinische Forschergruppe um *Dr. Carolina Florian* und *Prof. Dr. Hartmut Geiger* von der Ulmer Universitätsmedizin untersuchte jetzt in Zusammenarbeit mit Forschern des Cincinnati Children's Hospital Medical Center, ob sich die Alterungsprozesse innerhalb der adulten Stammzellen des blutbildenden Systems wieder aufheben lassen.

Methode: Mit Hilfe einer speziellen pharmakologischen Substanz, dem CASIN, gelang es dem Team, die erhöhten RhoGTPase-Cdc42-Spiegel in Stammzellen der Maus abzusenken. Die Untersuchung wurde ohne genetische Eingriffe mit normal gealterten Stammzellen durchgeführt.

Ergebnisse: Die Absenkung des RhoGTPase-Cdc42-Spiegels führte dazu, dass die älteren Blutstammzellen wieder so funktionierten wie junge, der Alterungsprozess also an diesem Punkt rückgängig gemacht werden konnte. Sichtbar war die Verjüngung der Zellen u. a. an ihrer Struktur: In jungen Zellen sind bestimmte Funktionen und Stoffe an festgelegten Stellen angeordnet. Altern die Zellen, löst sich diese Ordnung auf – ein Grund, so die Vermutung, für das schlechtere Funktionieren gealterter Stammzellen. Die Absenkung des RhoGTPase-Cdc42-Pegels stellte die Ordnung wieder her und versetzte die Zellen wieder in den »jungen« Zustand zurück.

Diskussion: Da die Zusammenhänge von Alter, Ordnung und Funktionalität in Bezug auf den untersuchten Eiweißstoff nicht nur für Stamzellen des blutbildenden Systems gelten, lassen sich die neuen Erkenntnisse möglicherweise auch auf weitere Bereiche übertragen. Das Forscherteam verspricht sich von der Untersuchung daher neue Impulse für die Altersforschung und hofft, dass die Studienergebnisse langfristig dazu beitragen, altersbedingten Erkrankungen besser begegnen zu können.

Florian MC et al. Cdc42 Activity Regulates Hematopoietic Stem Cell Aging and Rejuvenation. *Cell Stem Cell* 2012; 10 (5): 520-530. DOI: CELL-STEM-CELL-D-11-00519R2, Geiger.

Die heimliche Epidemie

Im Alter an Vitamin-D-Mangel denken

Hintergrund: Eine suffiziente Vitamin-D-Versorgung ist nicht nur für den Kalzium- und Knochenstoffwechsel wichtig, sondern kann sich auch auf den Immunstatus, kardiovaskuläre Erkrankungen, zahlreiche Tumorerkrankungen oder Multiple Sklerose günstig auswirken. Bei älteren Patienten spielt neben der Beeinflussung des Knochenstoffwechsels insbesondere die mögliche Senkung des Sturz- und Frakturrisikos eine bedeutende Rolle. Dabei haben nicht nur die direkten Einflüsse des Vitamins auf die Knochen, sondern auch Effekte auf die Muskelkraft und das neuromuskuläre System einen hohen Stellenwert. Im Alter sinkt jedoch die Syntheseleistung der Haut für Vitamin D. Darüber hinaus setzen sich ältere Menschen meist seltener als junge Personen der Sonne aus. Um die Frage zu klären, wie sich die Vitamin-D-Versorgung bei hochaltrigen Menschen in Deutschland darstellt, wurde im Rahmen dieser Untersuchung bei Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik bei Aufnahme der Vitamin-D-Status bestimmt.

Methode: Der Studienautor erfasste zwischen Juli 2009 und März 2011 bei insgesamt 1.578 konsekutiv aufgenommenen Patienten nach der Aufnahmeuntersuchung mittels Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopp-

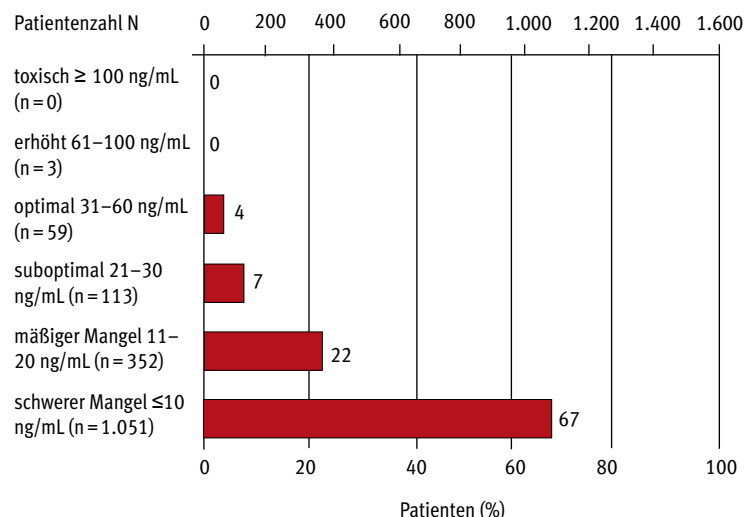


Abb. 25-OH-Vitamin-D-Spiegel der im Rahmen der Studie untersuchten Patienten

lung das 25-OH-Vitamin-D im Serum. Etwa zwei Drittel der untersuchten Probanden waren weiblich, ein Drittel männlich. Das Durchschnittsalter und der Altersmedian betragen 82 Jahre. Als optimale Versorgung wurde im Rahmen der Studie ein Bereich zwischen 30 und 60 ng/mL 25-OH-Vitamin-D definiert, als schwerer Mangel galt ein Wert von ≤ 10 ng/mL.

Ergebnisse: Bei insgesamt 89 % der Patienten lag ein 25-OH-Vitamin-D-Mangel mit Werten < 20 ng/mL vor, 67 % litten sogar an einem schweren Mangel (< 10 ng/mL). Nur 4 % aller Messwerte erreichten den Zielbereich von 30 bis 60 ng/mL, kein einziger gemessener Wert lag im toxischen Bereich (> 100 ng/mL).

Diskussion: In der Untersuchung zeigte sich ein erheblicher Vitamin-D-Mangel unter den hochaltrigen Studienteilnehmern: So lagen die Messwerte bei insgesamt 96 % der Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik unterhalb des Zielbereichs. Insbesondere vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung gewinnt diese erschreckende Zahl gesundheitspolitische Bedeutung. Der Studienautor empfiehlt daher, die Möglichkeiten einer Vitamin-D-Substitution auszuschöpfen. Als Richtwert für die Altersgruppe der über 70-Jährigen kann dabei nach den Empfehlungen des US-amerikanischen »Institute of Medicine« eine tägliche Zufuhr von 800 IE Vitamin D angesehen werden.

Schilling S. Epidemic vitamin D deficiency among patients in an elderly care rehabilitation facility. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (3): 33-38. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0033.

Morbus Parkinson

Kann Bewegungstherapie vor Stürzen schützen?

Hintergrund und Methode: Eine Forschergruppe um Dr. Victoria Goodwin von der englischen Universität Exeter untersuchte im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie mit pragmatischem Ansatz, ob sich Stürze bei Parkinson-Patienten durch physiotherapeutische Interventionen vermeiden lassen. In die 20-wöchige Evaluation wurden 130 Parkinson-Betroffene eingeschlossen, die im letzten Jahr mindestens zweimal gestürzt waren und die in der Lage waren, sich selbstständig zu bewegen. 64 dieser Teilnehmer erhielten während der zehnwöchigen Interventionsphase Physiotherapie sowie ein Kraft- und Gleichgewichtstraining mit zusätzlichen Aufgaben für zu Hause, die übrigen 66 Probanden dienten als Kontrollgruppe mit Standardversorgung. Als wichtigsten Outcome-Parameter untersuchten die Wissenschaftler die Anzahl der Stürze während der zehnwöchigen Interventionsphase sowie während der sich daran anschließenden zehnwöchigen Follow-up-Periode.

Ergebnisse: Von den insgesamt 130 Teilnehmern schlossen sieben Patienten die Studie nicht ab. Während der Interventionsphase betrug die Sturzhäufigkeit 0,68 (95 %

CI 0,43 bis 1,07, $p = 0,10$), im Zuge der Follow-up-Periode stieg sie auf 0,74 (95 % CI 0,41 bis 1,33, $p = 0,31$). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zeigten sich hinsichtlich Gleichgewichtsscores (Berg Balance Scale), der Selbsteinschätzung des Sturzrisikos (Falls Efficacy Scale International) und dem Ausmaß körperlicher Aktivität in der Freizeit.

Diskussion: Trotz großer numerischer Unterschiede konnte die Studie keine statistische Signifikanz für die Reduzierung der Sturzhäufigkeit nachweisen, wohl aber eine klinische Bedeutsamkeit. Nicht zuletzt aufgrund der statistischen Signifikanz hinsichtlich gleichgewichts- und aktivitätsbezogener Scores kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Physiotherapie und körperliche Aktivität in der Versorgung von Parkinson-Patienten einen hohen Stellenwert einnehmen.

Goodwin VA et al. An exercise intervention to prevent falls in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 (DOI 10.1136/jnnp-2011-300919).

Auch bei Parkinson:

Kognitives Training steigert geistige Leistungsfähigkeit

Hintergrund und Methode: Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit eines kognitiven Trainingsprogramms auf die geistige Leistungsfähigkeit und Lebensqualität nicht dementer Parkinson-Patienten zu untersuchen. Dazu schloss das spanische Forscherteam um Anna Prats Paris 28 Probanden ein, die den Parkinson-Diagnosekriterien der UK Brain Bank entsprachen, ein Hoehn & Yahr-Stadium zwischen I und III aufwiesen, 50 – 80 Jahre alt waren und im Mini Mental Status Test mindestens 23 Punkte erreichten. Mit Hilfe von standardisierten neuropsychologischen Tests und Skalen wurde die kognitive Leistung der Patienten sowie funktionale Werte und Daten zur Lebensqualität zu Studienbeginn und nach vier Wochen erhoben. Dazu wurden die Teilnehmer randomisiert und verblindet nach Alter und prämorbidem Intelligenz (Vokabular, Wechsler Adult Intelligence Scale-III) entweder der Experimentalgruppe ($n = 16$) oder der Kontrollgruppe ($n = 12$) zugeordnet. Während Erstere ein vierwöchiges kognitives Training mit je drei 45-minütigen Sitzungen pro Woche absolvierte, in denen sie Multimedia-Software einsetzen und Denkaufgaben mit Stift und Papier lösen sollte, erhielten Probanden der Kontrollgruppe Sprachtherapie.

Ergebnisse: Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten Teilnehmer der Experimentalgruppe verbesserte Leistungen in Aufmerksamkeitstests, bei der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, bei Gedächtnisaufga-

ben, visuospatialen und visuokonstruktiven Fähigkeiten, der semantischen Wortflüssigkeit und exekutiven Funktionen. Hinsichtlich der selbsteingeschätzten Lebensqualität oder kognitiven Defiziten bei Alltagstätigkeiten ließ sich dagegen kein signifikanter Nutzen nachweisen.

Diskussion: Aufgrund der Datenlage kam das spanische Forscherteam zu dem Schluss, dass ein intensives kognitives Training ein nützliches Instrument darstellen könnte, um die geistige Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Parkinson zu fördern.

París AP et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (7): 1251-1258 (DOI 10.1002/mds.23688).

Review-Update der Movement Disorder Society

Nicht motorische Parkinson-Symptome evidenzbasiert behandeln

Review: Dieser rezente Evidence-based Medicine Review der Movement Disorder Society fasst die therapeutischen Optionen zur Behandlung nicht motorischer Parkinson-Symptome zusammen und bewertet sie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. Evaluiert wurden randomisiert-kontrollierte Studien zu pharmakologischen und nicht pharmakologischen Behandlungsansätzen bei nicht motorischen Parkinson-Symptomen, die zwischen Januar 2002 und Dezember 2010 publiziert worden sind. Als *wirksame* Optionen stuften die Autoren Pramipexol zur Behandlung depressiver Symptome ein, Clozapin zur Therapie der Psychose, Rivastigmin zur Demenzbehandlung und Botulinumtoxin A (BTX A) und B (BTX B) sowie Glycopyrrolat als therapeutische Option gegen Sialorrhoe (s. Tab. 1). Außer letztgenannter Substanz befanden die Wissenschaftler der Movement Disorder Society alle Wirkstoffe als nützlich für den klinischen Einsatz, Glycopyrrolat erhielt aufgrund nur einwöchiger Studiendaten bei Sialorrhoe die Einstufung als »möglicherweise nützlich«. Eine *mögliche Wirksamkeit* attestierte die Forschergruppe den trizyklischen Antidepressiva Nortriptylin und Desipramin

Symptom	Pharmakotherapie
Depression	Pramipexol*, Nortriptylin*, Desipramin
Demenz	Rivastigmin
Psychose	Clozapin
Erektile Dysfunktion	(Sildenafil*) (Publikation zurückgezogen)
Obstipation	Macrogol
Sialorrhoe	Glycopyrrolat*, Btx A*, B

Tab. 1: Wirksame Therapien für nicht motorische Symptome – ein EBM-Review der Movement Disorder Society klärt auf. (*untermauert durch Daten aus RCT der letzten beiden Jahre
Ungenügende Evidenz für Therapie von: OH, neurogene Blasenstörung, Fatigue, Insomnie, pathologische Tagesmüdigkeit)

zur Behandlung depressiver Symptome sowie Macrogol zur Therapie der Obstipation. Für die meisten anderen Interventionen lag keine ausreichende Datenlage für eine Einschätzung der Wirksamkeit vor. Darunter fielen: Amitriptylin, Paroxetin, Citalopram, Sertralin, Fluoxetin, Atomoxetin, Nefazodon, Pergolid, Omega-3-Fettsäuren sowie repetitive transkranielle Magnetstimulation zur Behandlung depressiver Symptome, Methylphenidat und Modafinil bei Fatigue, Amantadin gegen pathologische Spielsucht, Donepezil, Galantamin und Memantin zur Behandlung der Demenz, Quetiapin gegen Psychosen, Fludrocortison und Domperidon bei orthostatischer Hypotension, Sildenafil zur Therapie der erektilen Dysfunktion, Ipratropiumbromid gegen Sialorrhoe, Controlled-release-Formen von Levodopa/Carbidopa, Pergolid, Eszopiclon sowie Melatonin (3 – 5 mg, 50 mg) zur Behandlung der Insomnie und Modafinil gegen pathologische Tagesmüdigkeit. Da keine der Studien eine Dauer von sechs Monaten überschritt, gelten die Empfehlungen der Experten der Movement Disorder Society nur für die kurzzeitige Therapie nicht motorischer Parkinson-Symptome.

Seppi K et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (3): S42-80 (DOI 10.1002/mds.23884).

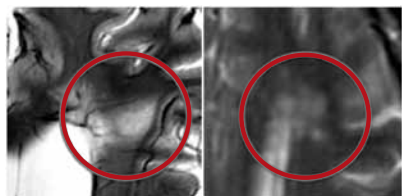
Experimentelle und klinische Daten im Review

Wirkt intensive körperliche Aktivität neuroprotektiv?

Review: Morbus Parkinson ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die im Spätstadium aufgrund von Demenz und medikamentös nur unzureichend kontrollierbaren motorischen Symptomen in vielen Fällen zu Pflegeheimweisungen führt. Mittlerweile deutet immer mehr darauf hin, dass sich ein kontinuierliches und intensives körperliches Training positiv auf den Verlauf der Krankheit auswirken könnte. In Tiermodellen der Erkrankung ließ sich eine durch Bewegung hervorgerufene Schutzwirkung gegenüber dopaminergen Neurotoxinen nachweisen, die wahrscheinlich durch neurotrophe Wachstumsfaktoren und die Neuroplastizität des Gehirns verursacht wird. Auf ähnliche Weise hat sich gezeigt, dass körperliche Aktivität im Tiermodell auch die Kognition verbessern kann, was ebenfalls mit einer erhöhten Neuroplastizität und gesteigerter Expression von neurotrophen Wachstumsfaktoren in Verbindung gebracht wird. In diesen Tiermodellen ließ sich durch Immobilisierung ein gegenteiliger Effekt erzielen. Der Wachstumsfaktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor) könnte zumindest zum Teil für die positiven Auswirkungen physischer Aktivität verantwortlich sein. Für den Menschen gilt als bewiesen, dass Bewegung zu einem Anstieg des Serum-BDNF führt, welches in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Große prospekti-

+++ Wissenschaftsticker +++

+++ Stickstoffmonoxid schützt Hirnfunktion nach Schlaganfall im Tierversuch. Ein Team um *Professor Nikolaus Plesnila*, München, hat kürzlich gezeigt, dass das Einatmen von Stickstoffmonoxid (NO), einer an sich giftigen chemischen Verbindung, die Durchblutung des Gehirns nach einem Schlaganfall verbessern kann. Im Tierversuch war die Hirnfunktion deutlich weniger beeinträchtigt als ohne NO-Gabe. Weitere Untersuchungen sollen nun klären, ob das Gas beim Menschen ähnlich effektiv ist. Im Erfolgsfall ließe sich der neuartige Therapieansatz sehr schnell umsetzen: Bereits jetzt wird NO bei verschiedenen Lungenleiden breitflächig klinisch eingesetzt und könnte bei Bedarf schon im Notarztwagen verabreicht werden. (Terpolilli NA et al. Inhalation of Nitric Oxide Prevents Ischemic Brain Damage in Experimental Stroke by Selective Dilatation of Collateral Arterioles. *Circulation Research* 2. März 2012; 727-738. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.111.253419) **+++ Tiefe Hirnstimulation hat Auswirkungen auf Identität der Patienten.** Die tiefe Hirnstimulation gilt als etabliertes Verfahren zur Symptomverbesserung bei Parkinson-Patienten – wenig beachtet wurden bislang jedoch ihre Nebenwirkungen auf Stimmung, Verhalten, Identität und Partnerschaft der Behandelten. Eine deutsch-kanadische Studie untersuchte jetzt die ethischen, rechtlichen und sozialen Folgen der Hirnschrittmacher bei Patienten und ihren Angehörigen sowohl vor als auch drei und zwölf Monate nach dem Eingriff. Das Ergebnis: Die Operation belastete nicht nur in vielen Fällen die Partnerschaft der Patienten, sondern hatte auch direkte Veränderungen der Persönlichkeit wie plötzliche Extrovertiertheit oder Apathie zur Folge. Die Studienautoren raten daher dazu, Betroffenen und ihren Angehörigen zukünftig eine psychologische Begleitung als festen Bestandteil des Behandlungsprogramms einer tiefen Hirnstimulation zu ermöglichen. (Ethical, Legal and Social Aspects of Deep Brain Stimulation – Health, Quality of Life and Personal Identity (ELSA-DBS)) **+++ 7-Tesla-MRT macht bislang ungeahnte MS-Schäden sichtbar.** Mit einem 7-Tesla-Magnetresonanztomographen (MRT) konnten Berliner Forscher um *Prof. Friedemann Paul* nahezu doppelt so viele Läsionen im Gehirn von Patienten mit Multipler Sklerose nachweisen wie mit dem in der Routine-Diagnostik üblichen 1,5-Tesla-MRT. Sie schlossen daraus, dass die strukturellen Schäden, die die Erkrankung im Gehirn der Patienten verursacht, sehr viel größer zu sein scheinen als bislang angenommen. Paul rät dazu, MS-Patienten zukünftig deutlich früher und noch konsequenter zu behandeln, um die Progression der Erkrankung besser beeinflussen zu können. Ein routinemäßiger Einsatz der 7-Tesla-MRTs sei trotz ihrer vorteilhaften Diagnoseeigenschaften in naher Zukunft jedoch nicht realistisch, da bei den Geräten aufgrund der hohen Feldstärke mit zahlreichen Kontraindikationen zu rechnen ist. (Sinnecker T et al. Multiple Sclerosis Lesions and Irreversible Brain Tissue Damage: A Comparative Ultrahigh-Field Strength Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of Neurology* published online Feb. 20, 2012. DOI 10.1001/archneurol.2011.2450)



Im Vergleich: 7-Tesla-MRT (i) und 1,5-Tesla-Gerät (j)

ve Studien haben gezeigt, dass Sport im mittleren Lebensalter das Risiko, an Parkinson zu erkranken, signifikant senken kann. Bislang gibt es keine Untersuchungen zu den Effekten von körperlicher Betätigung auf die Wahrscheinlichkeit, eine mit Parkinson assoziierte Demenz zu entwickeln. Allerdings verbesserten sich die kognitiven Leistungsscores bei körperlich aktiven Parkinson-Patienten deutlich. Auch bei gesunden Senioren konnten Studien demonstrieren, dass Bewegung im mittleren Lebensalter nicht nur mit verbesserten kognitiven Scores assoziiert ist, sondern auch das Risiko für eine später auftretende Demenz oder ein Mild Cognitive Impairment senken kann. Zudem berichten zahlreiche Untersuchungen an älteren Menschen mit oder ohne Demenz im Zusammenhang mit physischer Aktivität über ein ansteigendes Kortextvolumen. Aus diesen Studienergebnissen leitet der Autor des Reviews verschiedene Konsequenzen für die Behandler von Parkinson-Patienten ab: So sollten Betroffene seiner Meinung nach zu kontinuierlichem und intensivem körperlichen Training ermuntert werden. Zudem rät er dazu, im Rahmen von Physiotherapieprogrammen auch strukturierte Schritt-für-Schritt-Fitness-Anleitungen für untrainierte Parkinson-Patienten anzubieten. Behandler sollten darüber hinaus die Möglichkeiten der Pharmakotherapie (Levodopa und andere Dopaminersatzstoffe) nutzen, um dem Patienten zu größtmöglicher Beweglichkeit zu verhelfen und die Motivation zu körperlicher Aktivität zu erhalten.

Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011; 77 (3): 288-294 (DOI 10.1212/WNL.0b013e318225ab66).

Diabetes mellitus Typ 2

Erhöhtes Schlaganfallrisiko beachten

Hintergrund: Dass Diabetes mellitus im Laufe der Zeit die Blutgefäße schädigt und ein Zusammenhang zwischen dem Typ 2 der Erkrankung und Schlaganfällen besteht, konnten bereits frühere Untersuchungen erklären.

Methode: Eine aktuelle Studie des Columbia University Medical Center, New York, quantifiziert jetzt die Veränderungen des Schlaganfallrisikos bei Diabetes-Patienten. Dazu untersuchten die Wissenschaftler 3.298 Personen mit Diabetes mellitus, die bis zum Studienbeginn keinen Schlaganfall erlitten hatten. Etwa 22 % von ihnen wiesen bereits zu Beginn der Forschungsstudie einen Diabetes Typ 2 auf. Neben der Diabetes-Erkrankung glichen die Forscher im Rahmen ihrer Studie weitere Risikofaktoren wie Alter, Familienanamnese, Herzerkrankungen, Rauchen, Blutdruck und Cholesterinwerte ab.

Ergebnisse: Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Risikofaktoren konnten die Wissenschaftler zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu erleiden, zunahm: So stieg das Risiko bei Betroffenen, die seit fünf Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 lebten, um 70 %, und bei solchen mit fünf- bis zehnjähriger Erkrankungsdauer um 80 %. Bei den Personen, die mehr als zehn Jahre lang einen Diabetes mellitus Typ 2 hatten, verdreifachte sich das Risiko für einen Schlaganfall.

Diskussion: Eine mögliche Erklärung für diese Resultate sehen die amerikanischen Wissenschaftler darin, dass bei den Diabetikern des Typs 2 die Dicke arterieller Plaques in den Halsgefäßen und das Auftreten von Bluthochdruck zunahmen. Sie empfehlen Personen, die schon in jungen Jahren an Diabetes Typ 2 erkranken, auf Risikofaktoren zu achten und sie zu meiden.

Banerjee C et al. Duration of Diabetes and Risk of Ischemic Stroke. The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2012; published online before print March 1, 2012 (DOI 10.1161/STROKEAHA.111.641381).