

# Aus internationalen Fachzeitschriften



## Alzheimer-Demenz

### Antikörper Solanezumab: Hoffnungsträger mit Hindernissen

**Hintergrund:** Neben dem monoklonalen Antikörper Bapineuzumab und dem Gamma-Sekretasehemmer Avagacestat stand im vergangenen Jahr auch die Wirksamkeit des Beta-Amyloid-Antikörpers Solanezumab auf dem Prüfstand. In zwei klinischen Phase-III-Studien, EXPEDITION<sub>1</sub> und EXPEDITION<sub>2</sub>, untersuchte man primär die Effekte der Substanz auf Kognition und Alltagsfunktionalität von leicht bis moderat betroffenen Alzheimer-Patienten. Da man bis dato davon ausgeht, dass vor allem ein Übermaß des Proteins A-Beta-Amyloid im Gehirn für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz ursächlich ist, versprach man sich von Substanzen, die die Synthese oder Ablagerung von Beta-Amyloid verlangsamen oder dessen Abbau förderten, eine krankheitsverzögernde Wirkung. Solanezumab (LY2062430) ist ein humanisierter Anti-A-Beta-Peptid Immunglobulin G-1 monoklonaler Antikörper, der zur Behandlung der Alzheimer-Demenz entwickelt wurde und von dem man sich solch einen neuroprotektiven Effekt erhoffte.

**Methode:** Die EXPEDITION-Studien setzten sich aus zwei doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit gleichem Design zusammen. Beide Untersuchungen schlossen insgesamt mehr als 2.000 Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer-Demenz zwischen dem 55. und 94. Lebensjahr ein, die über 18 Monate einmal alle vier Wochen entweder 400 mg Solanezumab i. v. oder Placebo erhielten. Während dieser Zeit durften die Patienten beider Studien ihre Standardversorgung beibehalten: So erhielten über 85% der Probanden zusätzlich einen Acetylcholinesterasehemmer und/oder Memantin.

**Ergebnisse:** Hinsichtlich der primären Endpunkte Kognition und Alltagsfunktionalität ergab die Auswertung von EXPEDITION<sub>1</sub> über alle Studienteilnehmer gemittelt keinen Vorteil für eine Behandlung mit Solanezumab gegenüber Placebo. Allerdings zeigten Patienten einer zuvor definierten Subgruppe mit leichter Alzheimer-Demenz (MMST-Wert von 26 bis 20 Punkten) unter dem Antikörper eine signifikante Minderung des kognitiven Abbaus um 34 %. Die Daten von EXPEDITION<sub>2</sub> lieferten ähnliche Resultate, jedoch wurde das Signifikanzniveau bei den leicht Erkrankten verfehlt. In den gepoolten Daten wie-

derum war der Unterschied zwischen Antikörper- und Placebothherapie bei Probanden mit leichter Krankheitsausprägung signifikant.

**Diskussion:** Die Tatsache, dass die Substanz die vielversprechendsten Resultate bei Patienten im besonders frühen Stadium der Alzheimer-Demenz zeigte, unterstützt den Trend zu Interventionen, die auf frühe, präsymptomatische Erkrankungsphasen abzielen. Experten weisen schon lange darauf hin, dass ein Behandlungsansatz, der sich gegen die Alzheimer-typischen Beta-Amyloid-Plaques richtet, bei Patienten mit bereits vorhandener klinischer Symptomatik keine Wirkung mehr erzielt. Denn manifestieren sich erst Symptome wie Gedächtnisverlust oder kognitive Defizite, so ist die Amyloid-Pathologie weitgehend abgeschlossen und neurodegenerative Prozesse laufen unabhängig von den Proteinaggregaten im Gehirn ab. Eine Therapie gegen das Beta-Amyloid sollte folglich bereits Jahre bis Jahrzehnte vor der klinischen Präsentation der Erkrankung einsetzen. Eine weiterführende Open-label-Extensionsstudie mit leicht betroffenen Alzheimer-Patienten soll künftig weitere Daten liefern.

ClinicalTrials.gov NCT00905372 Effect of LY2062430 on the Progression of Alzheimer's Disease (EXPEDITION).

## Schlaganfall

### Laufbandtraining verbessert Ausdauer und Gehvermögen – auch bei Älteren

**Hintergrund:** Der Nutzen von intensivem kardiovaskulären Training gilt für viele Indikationen als gesichert. Bislang war jedoch unklar, ob nach einem Schlaganfall auch ältere Patienten von laufbandgestütztem Ausdauertraining profitieren können. Schweizerische Wissenschaftler um den Neurologen *Dr. Christoph Globas* gingen dieser Fragestellung kürzlich im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie nach.

**Methode:** Die Studie schloss insgesamt 38 Patienten im Alter von über 60 Jahren ein, die mehr als sechs Monate nach ihrem Schlaganfall noch immer unter einem hemiparetischen Gangbild litten. Die Probanden erhielten randomisiert über drei Monate entweder dreimal wöchentlich hochintensives, sich steigerndes Laufbandtraining oder konventionelle Physiotherapie. Als primären Stu-

dienendpunkt definierten die Wissenschaftler die maximale aerobe Trainingsleistung ( $VO_{2max}$ , maximale Sauerstoffaufnahme) sowie die Ausdauer des Gehvermögens bei sechsminütigen Gehstrecken. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Gehgeschwindigkeit auf einer Strecke von 10 m, das Gleichgewicht (Berg Balance Scale), die funktionelle Beinkraft, die Eigenbewertung der Mobilität (mittels Rivermead Mobility Index) und die Lebensqualität (mittels SF-12).

**Ergebnisse:** Von den 38 zu Studienbeginn rekrutierten Probanden schlossen 36 Patienten die Studie ab, darunter 18 Teilnehmer der Laufband-Gruppe und 18 Kontrollprobanden. Patienten, die über drei Monate das intensive Laufbandtraining absolviert hatten, zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich bessere maximale Trainingsleistungen (Unterschied 6,4 ml/kg/min,  $p < 0,001$ ) und eine größere Ausdauer beim Gehen (53 m,  $p < 0,001$ ). Ebenso erwies sich das Laufbandtraining der Physiotherapie hinsichtlich der maximalen Gehgeschwindigkeit (0,13 m/s,  $p=0,01$ ), der Balance ( $p < 0,05$ ) und in den mentalen Subscores des SF-12 ( $p < 0,01$ ) als überlegen. Es zeigte sich im Laufe der Studie, dass die Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität ( $VO_{2max}$ ) daran gebunden war, wie stark sich die Trainingsintensität bei jedem Probanden steigern ließ ( $p < 0,01$ ). Ein besseres Gehvermögen korrelierte mit Steigerungen der Laufbandgeschwindigkeit und der Trainingsdauer ( $p < 0,001$ ). Die Effekte erwiesen sich zudem als nachhaltig: Ein Jahr nach Studienende lagen die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität und die Ausdauerleistung bei sechsminütigem Gehen noch immer höher als zu Beginn der Untersuchung – auch wenn die Ausdauer im Gehen nach einem Jahr geringer ausfiel als direkt nach Ablauf der Studie ( $P < 0,01$ ).

**Diskussion:** Globas und Kollegen kamen auf Grundlage ihrer Studiendaten zu dem Schluss, dass ein hochintensives Ausdauertraining auf dem Laufband auch bei chronisch beeinträchtigten älteren Schlaganfallpatienten zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Fitness und des Gehvermögens führt.

Globas C et al. Chronic stroke survivors benefit from high-intensity aerobic treadmill exercise: a randomized control trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2012 Jan; 26 (1): 85-95.

**Morbus Parkinson**

**Beweglicher durch Fahrradfahren**

**Hintergrund:** Ein Forscherteam des Cleveland Clinic Lerner Research Institute um den Neurologen *Dr. Jay L. Alberts* ging aktuell mit Hilfe von bildgebenden Verfahren (fMRT) der Frage nach, welche Mechanismen der positiven Wirkung eines intensiven Ergometertrainings bei Parkinson-Patienten zugrundeliegen.

**Methode:** Im Rahmen der Studie teilten die Forscher 26 Parkinson-Patienten mit Hoehn & Yahr-Stadium II–III



randomisiert auf zwei Gruppen auf. Beide Gruppen trainierten über acht Wochen dreimal wöchentlich auf Fahrradergometern, allerdings hielt man die eine Gruppe zu mäßiger Kraftanstrengung an, während die andere mit viel Kraft in die Pedale treten und möglichst hohe Geschwindigkeiten erzielen sollte. Zu Studienbeginn, -ende und nach weiteren vier Wochen wurden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) Veränderungen in der Sauerstoffversorgung des Gehirns gemessen, die Rückschlüsse auf die funktionelle Konnektivität verschiedener Hirnregionen miteinander zulassen.

**Ergebnisse:** Nach Abschluss des Programms zeigte sich, dass die Gehirne aller Studienteilnehmer nach dem Training deutlich besser mit Sauerstoff versorgt und Informationen zwischen den Neuronen effizienter ausgetauscht wurden. Auch die Bewegungsfähigkeit der Probanden hatte sich verbessert. Die fMRT-Scans verdeutlichten, dass die Besserung der Symptome bei den Patienten, die besonders kräftig in die Pedale getreten und hohe Geschwindigkeiten erzielt hatten, am stärksten ausfiel. Wie die Bildgebung zeigte, bestand eine deutliche Korrelation zwischen der Tretfrequenz der Patienten und einer höheren funktionellen Konnektivität zwischen dem primären Motokortex und dem posterioren Thalamus.

**Diskussion:** Die Ergebnisse der Untersuchung belegen nach Aussage der Studienautoren, dass kraftvolle Fahrradübungen eine wirksame und kostengünstige Therapieoption bei Parkinson sein können. Die Veränderungen innerhalb subkortikaler Aktivitätsmuster ähnelten dabei denen unter Tiefenhirnstimulation. In einem nächsten Schritt wollen die Mediziner in Cleveland nun untersuchen, ob auch das Training zu Hause sowie andere Sportarten wie Schwimmen oder Rudern ähnliche Effekte erzielen können.

Shah C et al. Exercise Therapy for Parkinson's Disease: Faster Pedaling is Related to Greater Improvement in Motor Connectivity. Poster im Rahmen der Jahrestagung der RSNA 2012.

# State of the art



## Schlaganfall

### Fortschritte in der Lysetherapie

Welchen Stellenwert nimmt die Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall heute ein? Erlauben neue Substanzen künftig die Therapie in einem breiteren Zeitfenster? Und wie lassen sich die Schlaganfallversorgungssysteme international optimieren? Markku Kaste, Helsinki, lieferte in einer Zusammenschau der Erkenntnisse aus 2012 Antworten auf diese und weitere Fragen [1].

Nach epidemiologischen Untersuchungen der World Stroke Organisation<sup>1</sup> erleidet jeder Sechste im Laufe seines Lebens einen Schlaganfall. Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor und wird immer wichtiger, da die Lebenserwartung sowohl in den Industrienationen als auch in den weniger entwickelten Ländern zunimmt. Allerdings nimmt die Schlaganfallinzidenz auch bei jüngeren Personen zu [1].

Zur Zeit gibt es zwei evidenzbasierte Behandlungsmethoden für den Schlaganfall: die konventionelle Behandlung auf der Stroke Unit und die Lyse mit dem gentechnisch erzeugten Enzym Alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA, Actilyse®). Die Versorgung auf der Stroke Unit ist bei älteren Patienten effektiv, und schwer betroffene Patienten scheinen am meisten davon zu profitieren. Weder Alter, Geschlecht noch Schwere des Schlaganfalls sind daher ein Grund, den Zugang zur Stroke Unit zu beschränken [2]. Auf der Grundlage des SITS (Safe Implementation of Treatment in Stroke)-Registers<sup>2</sup> und des Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA)<sup>3</sup> stellt auch das Alter al-

lein keinen Hinderungsgrund für die Lyse dar, allerdings sollten nach der Zulassung der EMA Patienten über 80 Jahre nicht lysiert werden; die FDA macht diese Ausnahme nicht.

Das langerwartete Ergebnis der Third International Stroke Study (IST-3) ergab, anders als erwartet, einen größeren oder mindestens gleich großen Behandlungseffekt der Lyse bei über Achtzigjährigen im Vergleich zu Jüngeren ( $p=0,027$ ). Schwerere Schlaganfälle (nach NIHSS) schienen mehr von der Behandlung zu profitieren ( $p=0,003$ ). Die IST-3 Studie zeigte wie schon frühere auch, dass eine möglichst zeitnahe Behandlung wichtig ist. Die Untersucher interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, dass eine Lyse innerhalb der ersten sechs Stunden nach dem Schlaganfall das funktionelle Outcome verbessert. Zukünftige randomisierte kontrollierte Studien sollten das Zeitfenster über 4,5 Stunden hinaus noch näher untersuchen.

Aber kann man die unter Studienbedingungen gewonnenen Ergebnisse so einfach auf »real life«-Bedingungen übertragen? Das SITS Register hat gezeigt, dass die Lyse in der klinischen Praxis genauso sicher und effektiv ist wie unter Studienbedingungen, selbst in Populationen aus dem asiatischen Raum mit erhöhtem Blutungsrisiko [5, 6].

Warum wird die Lyse angesichts dieser Ergebnisse nicht häufiger angewandt? Laut einer Erhebung der European Stroke Initiative wurden 2005 nur 3% der europäischen Schlaganfallpatienten mit rt-PA lysiert [7]. Gründe hierfür sind wahrscheinlich das kurze Zeitfenster für die Lyse und das Risiko für intrazerebrale Blutungen. Letzteres kann jedoch mithilfe spezieller Scores, z. B. des SEDAN Scores (Tab.), abgeschätzt werden [8]. Alle Parameter des SEDAN Scores können vor der Entscheidung zur Lyse erfasst werden [8]. Je früher lysiert wird, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen eine »door to needle time« (DNT) von weniger als 60 Minuten, aber sowohl das SITS Register als auch die Daten der American Heart Association zeigen, dass dieses Zeitfenster schwer einzuhalten ist [9]. Wenn Rettungsdienst und Stroke Unit optimal zusammenarbeiten, kann es allerdings erreicht wer-

Parameter	Wert	Score
Blutzucker	≤ 8,0 mmol/l	0
	8,1–12,0 mmol/l [145–216 mg/dl]	1
	> 12,0 mmol/l [> 216 mg/dl]	2
Frühe Infarktzeichen im CT	nein	0
	ja	1
Hyperdenses Arterienzeichen	nein	0
	ja	1
Alter	≤ 75 Jahre	0
	> 75 Jahre	1
NIHSS bei Aufnahme	0–9 Punkte	0
	≥ 10 Punkte	1
Summe		0–6

Tab.: Der SEDAN-Score [8] zur Bestimmung des Blutungsrisikos bei Thrombolyse. In den zugrundeliegenden Studien entsprach ein Wert von 0 einem Risiko von ca. 1% und ein Wert von 5 einem Risiko von ca. 30%. Ein Wert von 6 kam in beiden Studien nicht vor.

1 <http://www.worldstrokecampaign.org/>

2 <https://sitsinternational.org/homefolder-content/registry/Registry>

3 <http://www.vista.gla.ac.uk/>

den. Wenn schon im Rettungswagen möglichst viel für den Patienten getan wird, kann die DNT auf 20 Minuten gesenkt werden [10]. Dieses Ziel zu erreichen, erfordert große Anstrengungen und Training, aber durch gezieltes, stufenweises Vorgehen ist es möglich [10, 11].

Aber mit rt-PA im 4,5 Stunden-Zeitfenster ist die Lyse noch nicht ausgereizt: Neue Substanzen befinden sich in der Entwicklung, die möglicherweise längere Zeitfenster erlauben. Trotz vielversprechender Phase-2-Ergebnisse zeigte die DIAS-2 Phase-3-Studie mit Desmoteplase im 9-Stunden Zeitfenster keinen Vorteil gegenüber Placebo bei Patienten mit ischämischen, in der Bildgebung gesicherten Hirninfarkt, denen Desmoteplase drei bis neun Stunden nach dem Ereignis gegeben wurde [12]. Zwei aktuelle Desmoteplase Parallelgruppenstudien (DIAS-3 und DIAS-4) verwenden verfeinerte Bildgebungskriterien bei der Zuweisung zur Behandlung.

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines anderen Thrombolytikums, Tenecteplase, wurde in einer kleinen Studie bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall in einem 6-Stunden-Zeitfenster untersucht [13]. Die Patientenselektion wurde anhand Angio-CT und Perfusions-CT durchgeführt. Es zeigte sich, dass Patienten, die mit 0,1 mg/kg oder 25 mg/kg Tenecteplase behandelt wurden, eine signifikant bessere Reperfusion ( $p=0,004$ ) hatten als Patienten, die mit 0,9 mg/kg rt-PA behandelt wurden. Die höhere Tenecteplase Dosierung war in allen Outcome-Parametern effektiver als die niedrigere Tenecteplase-Dosis oder rt-PA, wobei es keine Unterschiede hinsichtlich schwerer intrazerebraler Blutungen oder anderer unerwünschter Ereignisse gab. Sollten sich die Ergebnisse dieser Studie in einem größeren RCT wiederholen lassen oder DIAS-3 bzw. DIAS-4 positive Ergebnisse bringen, könnten Tenecteplase oder Desmoteplase rt-PA in der Schlaganfall-Lyse den Rang ablaufen.

Es ist schwierig und teilweise unmöglich, Stroke-Unit-Behandlung und Lyse in weniger entwickelten

Ländern zu implementieren, da der hohe Standard der Infrastruktur, die Expertise und die nötigen finanziellen Mittel nicht vorhanden sind [14]. Dabei ist gerade in diesen Ländern die Schlaganfallbelastung hoch. Für die Gesundheitssysteme in diesen Ländern wäre es sehr wichtig, sichere und wirksame Neuroprotektiva an der Hand zu haben, die das Outcome vieler Patienten verbessern könnten [15]. Bis allerdings solche Substanzen gefunden und in großen Studien geprüft worden sind, müssen die bestehenden Schlaganfallversorgungssysteme inklusive Stroke Units und Thrombolyse ausgebaut und verbessert werden.

1. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012; 79: 1781–87.
2. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000197.
3. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352–63.
4. Rha JH, Shrivastava VP, Wang Y, et al, for the SITS Investigators. Thrombolysis for acute ischaemic stroke with alteplase in an Asian population: results of the multicenter, multinational Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Non-European Union World (SITS-NEW). *Int J Stroke* 2012; published online Sept 18. DOI:10.1111/j.17474949.2012.00895.x.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the

Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–82.

6. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–703.
7. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W, for the Executive Committee of the European Stroke Initiative. Facilities available in European hospitals treating stroke patients. *Stroke* 2007; 38: 2985–91.
8. Strbian D, Engelter S, Michel P, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol* 2012; 71: 634–41.
9. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 2011; 123: 750–58.
10. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79: 306–13.
11. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke initiative. *Stroke* 2011; 42: 2983–89.
12. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 141–50.
13. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 1099–107.
14. Langhorne P, de Villiers L, Pandian JD. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries. *Lancet Neurol* 2012; 11: 341–48.
15. Kaste M. Is the door open again for neuroprotection trials in stroke? *Lancet Neurol* 2012; 11: 930–31.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Limited. Übersetzung; B. Büllau

## Bewegungsstörungen

# Besseres Verständnis im Frühstadium

Das Verständnis der präsymptomatischen Krankheitsphase bei Morbus Parkinson wird immer größer: Neueste Erkenntnisse über mögliche prädiktive Biomarker, Parkinson als Prionenkrankheit, die Vorteile einer besonders sensitiven Neurobildgebung, kognitive Störungen und die Bedeutung körperlicher Aktivität bei diesem Krankheitsbild fassten Susanne A. Schneider, Kiel, und José A. Obeso, Pamplona, in einem aktuellen Überblick zusammen [1].

**M**orbus Parkinson galt traditionell als motorische Störung – eine Auffassung, die sich in den vergangenen Jahren grundlegend geändert hat. Neuesten Erkenntnissen zufolge umfasst das klinische Spektrum der Erkrankung bereits in ihren frühen Stadien auch nicht mo-

torische Symptome. Geruchs- wie REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Depression und Obstipation zählen zu den bekanntesten Krankheitszeichen, die der klinischen Diagnose eines Morbus Parkinson vorausgehen. Gegenwärtig verlagert sich der Fokus der Forschung auf das bessere Ver-



ständnis dieser frühen, nicht motorischen Erkrankungsphase, die mittlerweile als präsymptomatisches oder Prodromalstadium des Morbus Parkinson bezeichnet wird [1]. Um besonders anfällige Individuen bereits in der Frühphase identifizieren und potentiell neuroprotektive Therapien einleiten zu können, ist die Detektion von hochspezifischen, prädiktiven Risikofaktoren von größter Bedeutung. Ein besonders relevanter Aspekt ist hier die Erforschung spezifischer Biomarker, die es erlauben, zwischen atypischen Syndromen zu unterscheiden und die mit einer geringen Fehlerquote vorhersagen können, welche Patienten tatsächlich eine Parkinson-Erkrankung entwickeln werden. Ein sich aktuell abzeichnendes Interessengebiet ist die Möglichkeit, Synuclein-Aggregationen in gastrointestinalem Gewebe aufzuspüren, welches in Biopsien während Gastroskopien oder Colonoskopien entnommen wird. Die Ergebnisse einer solchen Untersuchung [2] zeigten, dass die Verbreitung pathologischer Veränderungen im Gastrointestinaltrakt einem rostrokaudalen Verlauf folgt, bei dem der untere Ösophagus stärker betroffen ist als das Kolon oder Rektum. Shannon und Kollegen [3] konnten die Anwesenheit solcher Synuclein-Ablagerungen bereits zwei bis fünf Jahre vor Diagnosestellung einer Parkinson-Erkrankung in Kolon-Biopsien von drei Patienten nachweisen. Diese Befunde weisen stark darauf hin, dass pathologische Proteinansammlungen bereits lange vor den klassisch motorischen Symptomen auftreten.

Als besonders intensiv erforschtes und diskutiertes Gebiet haben sich die sehr frühen Parkinson-Stadien erwiesen. Dies mag zum Teil daran liegen, dass die bisherigen Erkenntnisse gut zu der populären Hypothese von Braak und Mitarbeitern [4] zu Beginn und Ausbreitung der Erkrankung passen, die dahingehend weiterentwickelt wurde, dass man Parkinson als Prionenkrankheit betrachtet [5]. Diese Hypothese findet erheblichen Zuspruch seit Forscher entdeckten, dass eine Injektion von synthetischem, fehlerhaft gefalteten

Alpha-Synuclein in das Striatum von Wildtyp-Mäusen zu einer Synuclein-Anhäufung mit Lewy-Body-ähnlichen Einlagerungen und einer selektiven Degeneration mesenzephaler dopaminergener Neuronen führt, die einen striatalen Dopaminabbau und motorische Störungen hervorrufen [6]. Die Studienautoren konnten darüber hinaus eine fortlaufende Ausbreitung pathologischer Veränderungen nachweisen, die sich in einer veränderten anatomischen Konnektivität äußert. Das Vorliegen von anormalem striatalen Alpha-Synuclein scheint daher auszureichen, um viele der Symptome einer sporadischen Parkinson-Erkrankung auszulösen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass in der näheren Zukunft viele weitere Studien auf diesem Gebiet durchgeführt werden.

Erheblich profitieren würde die Erforschung des Morbus Parkinson und verwandter neurodegenerativer Erkrankungen in diesem Kontext von Fortschritten in der Neurobildgebung, die das Aufspüren von Lewy-Körpern erleichtern und die Beurteilung früher Veränderungen der nigrostriatalen Projektion ermöglichen könnten. Die Bildgebung mittels 7-Tesla-MRT-Anlagen liefert bessere Aufnahmen der Substantia nigra und eine präzisere Charakterisierung ihrer Form und Struktur als je zuvor möglich. Kwon und Kollegen [7] demonstrierten anhand einer Untersuchung mit zehn Parkinson-Patienten, dass Veränderungen innerhalb der Substantia nigra bereits bei einzelnen Studienteilnehmern – ohne Gruppenvergleich – festgestellt werden können. In den kommenden Jahren ist eine Fülle von Berichten zu erwarten, die Verbesserungen der Sensitivität von Bildgebungsverfahren beschreiben. Solch eine gesteigerte Sensitivität kann dabei helfen, Morbus Parkinson von anderen Ursachen des Parkinsonismus abzugrenzen und mag auch als Ersatzmarker des Krankheitsverlaufs dienen.

Eines der Hauptsymptome, das mit der Krankheitsprogression assoziiert ist, stellt die kognitive Störung dar. Gegenwärtig ist auch dieses Gebiet Ziel aktiver Forschung. Zukünftige Studien, die darauf abzielen,



die Muster kognitiver Störungen und damit assoziierte zerebrale Veränderungen zu identifizieren, werden wesentlich von dem kürzlich formulierten Konsens hinsichtlich leichter kognitiver Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson profitieren [8]. Es bleibt zu prüfen, ob Medikamente, die mutmaßlich einen krankheitsmodifizierenden Effekt haben und die Entwicklung einer Parkinson-Demenz verhindern könnten, auch in den frühen Stadien der Erkrankung zum Einsatz kommen können. Gerade hier ist das Erkennen und Einschätzen früher kognitiver Veränderungen von großer Bedeutung.

Auch molekulargenetische Studien liefern weiterhin interessante Resultate. Chorea Huntington lässt sich mittlerweile vor der klinischen Präsentation zuverlässig diagnostizieren und derart identifizierte Patienten entwickelten die Erkrankung im Verlauf. Eine genetische Charakterisierung bietet daher die Möglichkeit, Risikopatienten bereits in einem frühen Stadium der Krankheit zu identifizieren. Die Initiative »TRACK-HD« ist eine internationale Studiengruppe, die nach einer 24-monatigen Beobachtungsperiode die besten Endpunkte für klinische Studien bei Chorea Huntington zu ermitteln versucht [9]. Dies ist ein gutes Beispiel dafür, dass eine frühe Diagnose und validierte Indizes den Weg für zukünftige klinische Studien ebnen können, die eine klinisch ausreichend große Patientenpopulation einschließen.

Für Parkinson und andere motorische Störungen wie Dystonie und Tremor stehen eine Reihe sympto-

matischer Behandlungsverfahren zur Verfügung. Unterschätzt wurde bislang der therapeutische Nutzen körperlicher Aktivität. Sowohl Krafttraining als auch das Training sensorischer Beweglichkeit haben sich bei der Behandlung des Morbus Parkinson als ebenso wirksam erwiesen wie eine Levodopa-Therapie. Deutliche Effekte erzielen z.B. Freizeitaktivitäten wie Tango tanzen [10] oder Tai Chi [11], die in einer besseren posturalen Kontrolle und einer geringeren Sturzhäufigkeit resultieren. Therapieoptionen jenseits pharmakologischer oder chirurgischer Ansätze verdienen daher zukünftig größere Aufmerksamkeit und ausführlichere Untersuchungen.

1. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012; 15 (27): 608-616.
2. Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, et al. Synuclein deposits in the rectum. A comparison between rectal and colonic biopsies to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 305-309.
3. Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a bio-

- marker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012; 27: 716-719.
4. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 597-607.
5. Olanow CW, Prusiner SB. Is Parkinson's disease a prion disorder? *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 12571-12572.
6. Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological  $\alpha$ -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science* 2012; 338: 949-953.
7. Kwon DH, Kim JM, Oh SH, et al. Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 71: 267-277.
8. Litvan I, Goldman JG, Tröster AL, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27: 349-356.
9. Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA, et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol* 2012; 11: 42-53.
10. Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of communitybased dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 132-143.
11. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 511-519.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Limited. Übersetzung; J. Schmidt

Von Morphium, Mambas und Mutationen

## Neues aus der Schmerzforschung

Auch in die Schmerzforschung kam im vergangenen Jahr Bewegung: Erkenntnisse über die biologische Struktur von Opiaten, die Schmerzmechanismen bei Neuropathien, das analgetische Potential von Schlangengift und die Rolle von Mutationen an Natriumkanälen fasste Clifford J Woolf, Boston, zusammen [1].

Bei weitem der kleinste Forschungserfolg 2012 – zumindest größentechnisch – bestand in der Bestimmung einer 2•8 Å Kristallstruktur des  $\mu$ -Opioid-G-Proteingekoppelten Rezeptors in einem Komplex mit einem spezifischen Antagonisten [1]. Die biologische Struktur von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren entzog sich bislang dem Verständnis der Forschung. Jetzt wurde die atomare Struktur des  $\mu$ -Opioid-Rezeptors, der für die analgetischen und euphorisierenden Effekte und die Atemdepression im Zuge einer Opiattherapie verantwortlich ist, endlich entschlüsselt. Damit löst sich ein weiteres Rätsel

um den wohl ersten von Menschen entdeckten wirksamen pharmakologischen Ansatz. Der Ligand befindet sich tief in einer Bindungstasche innerhalb der sieben transmembranen Helices des Rezeptors. Diese Bindungstasche interagiert mit verschiedenen sogenannten Informations- und Adressregionen von Opioid-Liganden. Opiode mit besonders starker suchtfördernder Wirkung regen einen intensiven Austausch zwischen dem  $\mu$ -Opioid-Rezeptor und seinen G-Proteinen an. Daher bietet sich jetzt die Möglichkeit, die Rezeptorstruktur zur Entwicklung neuer Medikamente zu nutzen, die über die therapeutischen Eigenschaften

der Opiode, nicht aber deren unerwünschte Nebenwirkungen verfügen. Man versucht dies zu erzielen, indem man die spezifischen Rezeptor-Bauweisen fördert, die selektive Signalwege aktivieren. Die Entwicklung nicht abhängig machender, Opioid-ähnlicher Medikamente – lange Zeit der »heilige Gral« der Schmerzforschung – rückt also nun in greifbare Nähe.

Im Allgemeinen betrachtete man die Mechanismen, die für die Schmerzüberempfindlichkeit bei peripheren Neuropathien verantwortlich sind, als größtenteils unabhängig von der ursprünglichen Krankheitsursache. Man nahm an, dass sie eher sekundäre Erscheinungen von Veränderungen an verletzten Neuronen darstellen, die durch axonale Schäden entstehen. Dass diese Annahme keine universelle Gültigkeit besitzt, belegten Ergebnisse einer Studie, in deren Rahmen gezeigt werden konnte, dass sich die Serumkonzentrationen des glykolytischen Metaboliten Methylglyoxal bei Diabetikern mit und ohne Schmerz unterschieden [2]. Darüber hinaus erwies sich Methylglyoxal als Urheber einer gesteigerten Erregbarkeit und Aktivität von Nozizeptoren: Es bewirkt posttranslationale Modifikationen an Nav1.8, einem spannungsabhängigen Natriumkanal, der nur von Schmerzfasern exprimiert wird. Bei der Gabe von Methylglyoxal entwickelten therapie-naive Mäuse Schmerzen. Diese Befunde lassen hoffen, dass Methylglyoxalfänger in der Lage sein könnten, die Schmerzen bei diabetische Neuropathie zu lindern und somit eine krankheitsmodifizierende und nicht nur symptomatische Therapie darstellen könnten. Auf jeden Fall zeigen die Ergebnisse der Untersuchung deutlich, dass der Natriumkanal Nav1.8 im Bereich der diabetischen Analgesie einen primären Zielpunkt darstellt.

Das Gift der schwarzen Mamba enthält ein Drei-Finger-Toxin, welches Schmerzen deutlich lindern kann, indem es Säure-sensitive Ionenkanäle (acid-sensing ion channels, ASICs) hemmt, die innerhalb

des peripheren und zentralen Nervensystems exprimiert werden [3]. Die sogenannten »Mambalgine« erzielen eine analgetische Wirkung, die mit der von Morphium vergleichbar ist. Anders als dieses rufen die Mambalgine jedoch keine Atemdepression hervor und weisen bei wiederholter Gabe geringere Gewöhnungseffekte auf, da sie die ASIC1b-Rezeptoren in den Nozizeptoren und ASIC1a- sowie ASIC2a-Rezeptoren in den zentralen Neuronen blockieren. Die Volksmedizin vermochte diese potente Quelle natürlicher Schmerzlinderung bislang nicht zu nutzen – jetzt ist es an der Pharmaindustrie, das Potential dieser Entdeckung auszuschöpfen.

Neuropathischer Schmerz hat sowohl periphere als auch zentrale Anteile. Während erstere zu ektoptischer Aktivität in verletzten primär sensorischen Fasern führen, beinhalten letztere eine erleichterte Transmission in zentralen Schmerz-Signalwegen. Frühere Studien betonten die exzitatorischen Auswirkungen im ZNS, die nach einer Nervenschädigung auftreten [4]. Heutige Ergebnisse zeigen jedoch, dass ein Verlust der normalen Inhibition innerhalb des ZNS ebenfalls von großer Bedeutung ist. Welche Rolle eine verminderte Inhibition für die Entstehung neuropathischer Schmerzen spielt, betont eine neuere Studie: Sie demonstrierte, dass eine Transplantation unausgereifter GABAerger Vorderhirnneuronen-Vorläuferzellen in das Rückenmark erwachsener Mäuse zu einer Einbettung der Zellen in den Rückenmarkskreislauf und einer Aufhebung neuropathischer Schmerzen führt [5]. Dieser Effekt scheint typisch für Schmerzen nach Nervenschädigung zu sein, bei denen eine Minderung GABAerger Aktivität (Disinhibition) vorherrscht. Bei Entzündungsschmerz zeigt sich diese Auswirkung hingegen nicht. Wenn es möglich wäre, aus den Fibroblasten eines Patienten mittels Stammzelltechnologie pluripotente Zellen zu extrahieren und diese in GABAerge Neuronen zu differenzieren, könnten Zelltransplantationen

möglicherweise eine Behandlungsoption bei starkem neuropathischen Dauerschmerz darstellen.

Der spannungsgesteuerte Natriumkanal Nav1.7 ist auf Grundlage der Erkenntnisse der letzten Jahre die am besten untersuchte analgetische Zielstruktur: Studien konnten zeigen, dass sehr seltene Mutationen, die mit einem Funktionsverlust des Kanals einhergehen, zu einer angeborenen Schmerzunempfindlichkeit führen, während Mutationen, die eine Funktionszunahme des Kanals bewirken, eine vererbte Erythromelalgie und paroxysmale Schmerzstörungen hervorrufen. Den Befund, dass mit einer Funktionszunahme einhergehende Mutationen in einer Kohorte von Patienten mit Neuropathie der kleinen Nervenfasern relativ häufig vorkamen (28%), hatte man allerdings nicht erwartet [6]. Er deutet darauf hin, dass eine Übererregbarkeit der Nozizeptoren sowohl zu einer axonalen Degeneration als auch zur Schmerzentstehung beitragen könnte. Damit bietet sich erstmals eine einheitliche Erklärung für die Plus- und Minussymptome von Neuropathien.

Funktionelle Studien von Mutationen in menschlichen Ionenkanälen werden in Systemen mit heterologer Expression durchgeführt, die der molekularen Architektur der natürlichen Ionenkanäle in humanen Neuronen nicht entsprechen. Mittlerweile hat sich ein neuer Ansatz zur Untersuchung dieser Mutationen entwickelt: Dabei werden pluripotente menschliche Stammzellen durch Inhibition mit »small molecules« in humane Nozizeptoren umgewandelt [7]. Die Differenzierung zu Nozizeptoren erfolgt dreimal schneller als bei der In-vivo-Entwicklung im menschlichen Körper und führt zu genau der Sorte Zellen und Ionenkanäle, die ausgereifte Nozizeptoren aufweisen. Dieses Verfahren ermöglicht es, Schmerz in einer bis vor kurzem nicht für möglich gehaltenen Weise erforschen zu können: Einerseits, die humangenetischen Studien durch sogenannte Reagenzglasmodelle von Krankheiten und Medikamentenprüfverfahren ergänzt.



Eine fundamental neue Einsicht in die Chronifizierungsprozesse von Schmerz stellt die Erkenntnis dar, dass sie einen Krankheitszustand des Nervensystems repräsentieren. Obwohl sich die präklinische Forschung größtenteils auf Veränderungen der Nozizeptoren und des Rückenmarks konzentrierte, konnten strukturelle und funktionelle Bildgebungsstudien Reorganisationsprozesse im Gehirn nachweisen. Ergebnisse einer Einjahres-Longitudinalstudie an Patienten mit subakuten Rückenschmerzen zeigen, dass die Dichte der grauen Substanz bei anhaltendem Schmerz abnimmt und dass eine anfänglich größere funktionale Konnektivität des Nucleus accumbens mit dem präfrontalen Kortex Rückschlüsse auf die Schmerzdauer zulässt. Dies deutet darauf hin, dass der kortikostriatale Kreislauf zum Übergang von akutem in chronischen Schmerz beitragen könnte [8].

1. Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, et al. Crystal structure of the micro-opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature* 2012; 485: 321-326.
2. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, et al. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med* 2012; 18: 926-933.
3. Diochot S, Baron A, Salinas M, et al. Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain. *Nature* 2012; 490: 552-555.
4. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
5. Bráz JM, Sharif-Naeini R, Vogt D, et al. Forebrain GABAergic neuron precursors integrate into adult spinal cord and reduce injury-induced neuropathic pain. *Neuron* 2012; 74: 663-675.
6. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, et al. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 26-39.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Limited. Übersetzung; J. Schmidt



# »Trainieren Sie auch Ihren Kopf!«

»Das Gehirn reagiert genau wie ein Muskel:  
Es behält seine Leistungsfähigkeit, wenn  
man es regelmäßig trainiert.«

Prof. Dr. Ernst Pöppel, Gehirn & Geist 3/2003

Ihre Empfehlung für  
ältere Patienten mit  
Gedächtnisstörungen!



## G. Baller Kognitives Training – Ein sechswöchiges Übungsprogramm zur Verbesserung der Hirnleistung

Vierfarbig, 144 S., inkl. Übungs-CD, € 19,90, ISBN 3-9806107-5-6

In ihrem direkt aus der praktischen Erfahrung entwickelten Programm zum Eigentaining für ältere Menschen hat die Neuropsychologin Gisela Baller 100 alltagspraktische Übungen zur Förderung der Merkfähigkeit, der Orientierungsfähigkeit und des Urteilsvermögens zusammengestellt.

Bestellung über den Buchhandel oder den Hippocampus Verlag, Tel: 02224-919480, Fax: -/919482



HIPPOCAMPUS VERLAG  
[www.hippocampus.de](http://www.hippocampus.de)  
[info@hippocampus.de](mailto:info@hippocampus.de)