

20.–23.09.2017, Leipzig

90. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Rund 6.000 Teilnehmer besuchten den diesjährigen Neurologenkongress, der unter dem Motto »Mensch im Blick – Gehirn im Fokus« stand. Gastgeber des 90. DGN-Kongresses waren *Professor Joseph Claßen*, Kongresspräsident, und *Professor Dorothee Saur*, Kongresssekretärin, beide vom Universitätsklinikum Leipzig, sowie *Professor Gereon R. Fink*, Präsident der DGN und Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln.

Ein thematischer Schwerpunkt des Kongresses lag auf der Beschreibung neurologischer Erkrankungen als Netzwerkstörungen. Dahinter steht die Auffassung, dass verteilte Neuronenpopulationen im Gehirn strukturell und funktionell miteinander vernetzt sind und erst im Verbund motorische oder kognitive Hirnaktivitäten realisieren. Diese Sichtweise lässt sich auf eine Vielzahl neurologischer Erkrankungen anwenden. Mikro- oder makrostrukturelle Störungen dieser Netzwerke können Krankheiten verursachen. »Erst

durch den Blick auf ihre Wirkungen an größeren Nervenverbänden lassen sich die Auswirkungen von Störungen im Kleinen verstehen – in gewisser Weise eine Dopplung des Kongressmottos ‚Mensch im Blick – Gehirn im Fokus‘«, sagt Professor Claßen.

Im Rahmen des in diesem Jahr englischsprachigenPräsidentensymposiums erörterte ein renommiertes internationales Panel Netzwerkerkrankungen, ihre Erforschung und die daraus entthenden Therapieansätze. Neben *Professor Karl Deisseroth* aus Stanford (USA) (s. Kasten)

sprach *Professor Nikolaus Weiskopf* vom Max-Planck-Institut für Kognition- und Neurowissenschaften über Auflösungssteigerung im MRI, die eine In-vivo-Histologie ermöglicht, *Professor John W. Krakauer*, Neurologe und Neurowissenschaftler aus Baltimore (USA), präsentierte Arbeiten zu neuronalen Netzwerken und motorischer Rehabilitation, und *Professor Matthew Lambon Ralph* aus Manchester (Großbritannien) adressierte die Aphasie als neuronale Netzwerkstörung. *Professor Katrin Amunts*, Jülich, gab in der Eröffnungsveranstaltung aus erster Hand Einblicke in das spannende Human Brain Project.

In zwei Pressekonferenzen konnten sich Medienvertreter über weitere Highlights des vielsträngigen Programms infomieren.

Multiple Sklerose: Neue Therapieoptionen, neue Leitlinien

Professor Bernhard Hemmer, München, stellte neue Optionen der medikamentösen Therapie der Multiplen Sklerose vor und gab einen Ausblick auf die Neuauflage der Leitlinie Multiple Sklerose, deren Veröffentlichung für 2018 erwartet wird. »Die deutsche Leitlinie wird sich an der Europäischen Leitlinie orientieren, die in diesem Jahr veröffentlicht wird«, erklärte Hemmer. Schwerpunkt der Überarbeitung sind die neuen MS-Diagnosekriterien sowie die Immuntherapie der MS unter Einbeziehung rezent zugelassener und vor der Zulassung stehender Medikamente. Dazu gehören das im Sommer 2017 zugelassene Cladribin (Mavenclad®), eine orale Lymphozyten-depletierende Impulstherapie mit kurzen Behandlungsphasen und lang anhaltender Wirkung, sowie der gegen B-Lymphozyten gerichtete, kurz vor der Zulassung stehende monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab, die erste Therapieoption, die neben der Behandlung der schubförmigen MS auch zur Behandlung der primär progredienten MS eingesetzt werden kann. Erstmals werden auch Patientenvertreter an der Erstellung der Leitlinie mitarbeiten.

US-Spitzenforschung aus erster Hand: Karl Deisseroth hielt die Klaus-Joachim-Zülch-Lecture über »Optogenetics and neuropsychiatric disorders«

Kaum ein anderer Ansatz hat die Neurowissenschaften der vergangenen zehn Jahre so geprägt wie die Optogenetik, eine Methode, die kurz vor dem Sprung in die Klinik steht. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie hatte deshalb den Begründer der Optogenetik, *Prof. Karl Deisseroth*, Stanford (USA), zu ihrem 90. Jahreskongress in Leipzig eingeladen. Im Rahmen des Präsidentensymposiums referierte der US-Psychiater, Neurobiologe und Bioingenieur über »Optogenetics and Neuropsychiatric Disorders«.

Die Optogenetik ist eine Mischung aus optischer Technologie und Genetik. Dabei werden Proteine, die auf Licht reagieren (Kanalarhodopsine), wie sie zum Beispiel in Grünalgen vorkommen, mit Hilfe eines Virus in Nervenzellen eingebracht. Die Proteine verhalten sich wie ein Lichtschalter, wodurch sich Nervenzellen im Gehirn durch Licht von außen steuern lassen.

Deisseroth konnte seine Methode am lebenden Tier testen. Sein Team schleuste über Viren den Bauplan für das Gen Kanalarhodopsin-2 in das Gehirn von Mäusen. Unter Laserlicht öffnete der Schalter einen Ionenkanal, die Nervenzellen feuerten Signale ab. Die Forscher verfügten damit erstmals über die Möglichkeit, Nervenzellen gezielt an- und auszuschalten.

Per Optogenetik untersuchten Deisseroth und sein Team beispielsweise das Angstverhalten von Mäusen, die keiner akuten Bedrohung ausgesetzt waren. Die ursächlichen Schaltkreise entdeckten sie in der basomedialen Amygdala. Je nachdem, welche Schaltkreise die Wissenschaftler per Licht aktivierten, verharnte die Maus entweder in einer geschützten Ecke oder wagte sich in den

offenen Raum. Das Team wies auch nach, dass Angstverhalten über Top-down-Projektionen reguliert werden kann, die vom medialen präfrontalen Cortex in die basomediale Amygdala ziehen. »Wir waren überrascht, dass wir eine Projektion mit anxiolytischen Effekten fanden«, berichtet Karl Deisseroth.

Können die Erkenntnisse aus dem Tiermodell helfen, Therapien für den Menschen zu entwickeln? »Netzwerk-Therapien, die sich auf optogenetisch gewonnene Erkenntnisse stützen, sind bereits in der Klinik angekommen«, bestätigt Karl Deisseroth und verweist auf eine Studie, die Forscher des Howard Hughes Medical Institutes in Virginia, USA, im Jahr 2013 mit »kokainabhängigen« Ratten durchgeführt haben. Die Tiere wiesen im Vergleich zu Kontrolltieren eine geringere Aktivität im prälimbischen Cortex auf. Aktivierten die Forscher den prälimbischen Cortex optogenetisch, nahm das Interesse der Tiere an Kokain ab. Inspiriert von diesen Ergebnissen, unterzog ein Team um den italienischen Psychologen Alberto Terraneo 32 kokainabhängige Menschen einer transkraniellen Magnetstimulation (TMS), die auf den dorsolateralen präfrontalen Cortex zielte. Eine Kontrollgruppe erhielt eine medikamentöse Therapie. Während in der Kontrollgruppe innerhalb eines Monats nur 19 Prozent der Patienten frei von Drogen blieben, waren es in der TMS-Gruppe 69 Prozent. Noch steht eine größere, placebokontrollierte Studie aus.



Prof. Karl Deisseroth
©Deisseroth lab

Hemmer wies ausdrücklich auf die mit den Immuntherapeutika verbundenen Risiken hin: Denn der potente Wirkmechanismus birgt auch die Gefahr selten auftretender, aber schwerer Infektionen, wie sie in jüngster Vergangenheit für Alemtuzumab, Natalizumab oder zuletzt Daclizumab berichtet wurden. Um behandelnde Ärzte umfassend über mögliche Risiken von MS-Therapeutika und erforderliche Monitoring- und Sicherheitsmaßnahmen zu informieren, veröffentlicht das KKNMS jährlich zusammen mit der DGN, dem Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN), dem Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVND) und dem Ärztlichen Beirat der Patientenorganisation Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) das »Qualitätshandbuch Multiple Sklerose« mit unabhängigen Therapieempfehlungen. Die neue Auflage ist am 19. September 2017 erschienen.

Aber nicht nur immunmodulierende, sondern auch neuroprotektive und neuroregenerative Ansätze stehen im Fokus der MS-Forschung. *Professor Ralf Linker*, Erlangen, hob hervor, dass sich am Beispiel der Optikusneuritis bei MS Reparaturvorgänge besonders gut studieren lassen. Aktuell sind verschiedene Substanzen als Kandidaten für eine neuroprotektive oder sogar neuroreparative Wirkung bei der Optikusneuritis in der Diskussion: So konnte nach Gabe des Antikörpers Opicinumab eine verbesserte Leitfähigkeit als Hinweis auf eine Remyelinisierung gemessen werden [1]. Auch das Antiepileptikum Phenytoin, das den Einstrom von Natrium-Ionen in die Zelle blockiert, scheint freiliegende demyelinisierte Nervenfasern vor schädlichen Salzströmen zu schützen [2] (s.a. S. 283 in diesem Heft). Und das Nahrungsergänzungsmittel Propionsäure dämmt nicht nur die Entzündung bei MS ein, sondern zeigt auch neuroprotektive Effekte [3].

Morbus Parkinson: Alpha-Synuklein als Schlüsselmolekül

Neue Studien stützen die Hypothese, dass die Parkinson-Krankheit im



Wir sind Neurologie. Die Botschaft der aktuellen DGN-Kampagne prägte das Erscheinungsbild des Kongresses. Die Kampagne stellt der Öffentlichkeit ein zwar noch junges, aber äußerst dynamisches medizinisches Fach vor, das immer mehr Beachtung findet. Sie soll aber auch in die Neurologie hineinwirken, das Wir-Gefühl stärken, Authentizität schaffen und in der neurologischen Community über die kommenden Monate gemeinsame Ziele und Visionen entwickeln. Und natürlich will die Deutsche Gesellschaft für Neurologie zeigen, dass es sich lohnt, Mitglied im größten Verband der Neuromedizin zu werden. ©DGN/Hauss
www.wir-sind-neurologie.de, @dgneurologie, #wirsindneurologie

Magen/Darm entsteht und über die Nervenbahnen ins Gehirn wandert. Eine Schlüsselrolle spielt dabei das fehlgefaltete Eiweißmolekül Alpha-Synuklein, das sich in den erkrankten Nervenzellen ablagert. Forschungen der Dresdner Arbeitsgruppe um *Dr. Francisco Pan-Montojo* haben am Rotenon-Modell der Maus nahegelegt, dass pathologische Alpha-Synuklein-Ablagerungen in autonomen Nervenfasern der Darmwand entstehen könnten und sich über retrograden Transport in den dorsalen Vaguskern und von dort entsprechend den Braak'schen Stadien in andere Hirnregionen ausbreiten [4]. Eine Vagotomie verzögerte die Ausbreitung im Tiermodell. Eine aktuelle schwedische Registerstudie belegt ein signifikant geringeres Risiko, an der Parkinson-Krankheit zu erkranken, wenn eine trunkale Vagotomie mindestens fünf Jahre vor Symptombeginn durchgeführt wurde [5], eine dänischer Registerstudie war 2015 zu ähnlichen Ergebnissen gekommen [6].

Erkrankungstypische Ablagerungen von Alpha-Synuklein finden sich auch außerhalb des Gehirns, etwa im Darm, in den Speicheldrüsen oder in der Haut. Eine kürzlich

veröffentlichte Studie von Marburger und Würzburger Neurowissenschaftlern konnte bei Risikopatienten die Erkrankung bereits vor Ausbruch der motorischen Symptome anhand einer Hautprobe nachweisen [7]. Mit dem Test können Forscher Parkinson-Patienten in frühen Stadien identifizieren und ihnen eine Teilnahme an klinischen Studien anbieten, die untersuchen, wie sich das Fortschreiten der Krankheit verhindern lässt.

Eine erstaunliche Nachricht: Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten, gängige Asthma-Medikamente, senken das Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken. Zu diesem überraschenden Ergebnis kommt eine im September in »Science« publizierte Studie [8], (s.a. S. 283 in diesem Heft). »Die Arbeit ist bedeutsam, weil sie eine Modifikation der Alpha-Synuklein-Transkription als neuen krankheitsmodifizierenden pharmakologischen Therapieansatz vorstellt, der mit gängigen und recht gut verträglichen Asthma-Mitteln theoretisch möglich wäre«, kommentiert *Professor Jens Volkmann*, Würzburg. Eine solche Therapie würde früher in der Pathogenese eingreifen als heute verfügbare Behandlungen.

Schlaganfall: Häufiger thrombektomieren

Im Update Schlaganfall referiert *Professor Hans-Christoph Diener*, Essen, neue Studien zur Akuttherapie und Prophylaxe des Schlaganfalls. Diskutiert wurde unter anderem die beim Kongress der European Stroke Organization vor kurzem in Prag vorgestellte und viel beachtete DAWN-Studie, die den Nutzen der mechanischen Thrombektomie jenseits des Zeitfensters von 6 Stunden untersucht hat und zum Ergebnis kommt, dass das Zeitfenster zur mechanischen Thrombektomie deutlich größer ist als 8 Stunden. Die Studie, ursprünglich mit 500 Teilnehmern geplant, wurde wegen eindeutig positiver Ergebnisse nach 206 Patienten abgebrochen. Die Patienten wurden im Median 13 Stunden, nachdem sie zuletzt gesund gesehen worden waren, behandelt. Die Rekanalisierungsrate, gemessen mit dem TICIIb, betrug 84%. Einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) von 0–2 erreichten 48,6% der Patienten in der Thrombektomiegruppe und 13,1% in der konservativ behandelten Gruppe. Dies entspricht einer absoluten Differenz von 35,5% und einer relativen Risikoreduktion von 73%. Die Blutungsraten waren gering und wie die Sterblichkeit mit 18% in beiden Therapiegruppen identisch. Die Zahl der notwendigen Behandlungen (number needed to treat, NNT), um einen guten funktionellen Outcome zu erreichen, wurde mit 2,8 berechnet. Die DAWN-Studie hat damit ein für die Schlaganfalltherapie erstaunlich positives Ergebnis, das die Zahl der Patienten, die für eine Thrombektomie in Frage kommen, deutlich zunehmen lassen wird.

Eine Metaanalyse der VISTA-Endovascular Collaboration zeigt nach Diener darüber hinaus, dass der Therapieerfolg der Thrombektomie weitgehend unabhängig vom Alter der Patienten und von der Schwere des Schlaganfalls ist.

Hinsichtlich der Sekundärprävention konnte für den Thrombozytenfunktionshemmer Prasugrel in einer großen japanischen Studie keine

Nicht-Unterlegenheit gegenüber Clopidogrel nachgewiesen werden.

Neurorehabilitation: mehr Forschung und innovativen Therapieansätzen

Eine große Chance bieten nach *Professor Gereon R. Fink*, Köln, nicht invasive neuromodulatorische Verfahren wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS) oder die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die begleitend zur Standardtherapieverfahren der Rehabilitation eingesetzt werden können. So konnte die Arbeitsgruppe von *Prof. Agnes Flöel* an der Berliner Charité zeigen, dass Patienten mit chronischer Sprachstörung (Aphasie) von einer Behandlung mit tDCS im Vergleich zu einer Schein-Stimulation auch noch nach sechs Monaten alltagsrelevant profitieren [8]. Ähnliche Effekte konnte Finks eigene Arbeitsgruppe bei Patienten mit Halbseitenlähmung in der Frühphase der Rehabilitation mittels TMS erzielen: Im Vergleich zur Scheinstimulation verbesserte sich die Handfunktion der TMS-stimulierten Patienten, wobei die Effekte auch noch drei Monate nach der Rehabilitation nachzuweisen waren [9]. »Diese ermutigenden Studienergebnisse belegen eindrucksvoll das Potenzial neurowissenschaftlich basierter Forschungsansätze zu innovativen Therapieansätzen in der Neurorehabilitation«, sagt Fink

Neurogenetik deckt Ursachen Seltener Erkrankungen auf

Einen Einblick in aktuelle Erfolge der translationalen Forschung gab *Professor Christine Klein*, Lübeck. Sie zeigt am Beispiel der Spinalen Muskelatrophie (SMA), wie Neurogenetiker inzwischen Seltene Erkrankungen entschlüsseln und innovative Therapien entwickeln. Das im Juni zugelassene Medikament Nusinersen verlangsamt das Fortschreiten der Erkrankung. Dafür nutzt es einen molekularen Mechanismus, der an der Ursache der Erkrankung ansetzt: Antisense-Oligonukleotide blockieren die Boten-RNS und verändern so gezielt die Expression einzelner Gene.

Die Antisense-Technik ist auch für andere seltene Erbkrankheiten eine vielversprechende Option. Derzeit laufen Therapiestudien bei der Huntington-Krankheit. Für die Muskeldystrophie Typ Duchenne ist bereits eine molekulare Therapie auf der Basis von Antisense-Nukleotiden zugelassen, woraus sich erstmals eine kausale Therapieoption ergibt.

Literatur

1. Cadavid Det al, RENEW Study Investigators. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 189–99.
2. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 259–69.
3. Haghikia A, Jörg S, et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 2016; 44: 951–3.
4. Pan-Montojo F et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci Rep* 2012; 2: 898.
5. Liu B et al. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology* 2017; 88: 19962002. doi: 10.1212/WNL.0000000000003961.
6. Svensson E et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015; 78 (4): 522–9.
7. Doppler K et al. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 2017; doi: 10.1007/s00401-017-1684-z.
8. Mittal S et al. β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science* 2017; 357: 891–98.
9. Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain*. 2016; 139(Pt 4): 1152–63.
10. Volz LJ, Rehme AK, Michely J, Nettekoven C, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Shaping Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke. *Cereb Cortex*. 2016; 26(6):2882–94.

B. Bülow