

P-aktuell

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Editorial

O. Univ.-Prof. Dr. Werner POEWE, Vorstand der Universitätsklinik für Neurologie, Anichstrasse 35, Innsbruck, Präsident der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Die Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) als Therapieprinzip der Parkinson-Krankheit wurde kurz nach der Entdeckung der dramatischen Wirksamkeit von L-Dopa bereits in den 60er Jahren von Gerstenbrand und Mitarbeitern experimentell eingesetzt. Aufgrund des ausgeprägten »Cheese Effektes« durch die unspezifische MAO-Hemmung der damals verfügbaren Substanzen wurde dieser Weg jedoch bald wieder verlassen. Der große Durchbruch kam erst mit der Entwicklung des selektiven irreversiblen MAO-B-Hemmers Selegilin (Deprenyl) durch Knoll und dem Nachweis der Wirksamkeit dieser Substanz bei der Parkinson-Krankheit durch Birkmayer et al. im Jahr 1977. Seither wurden zahlreiche offene und auch 19 doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien mit Selegilin in verschiedenen Stadien der Parkinson-Krankheit durchgeführt, welche kürzlich von einer Task force der Movement Disorder Society in zwei Übersichtsartikeln* zusammengefasst wurden. Die große Herausforderung dieser Studien bestand darin, die möglichen progressionsmindernden Effekte von Selegilin nachzuweisen, was durch die symptomatische Wirksamkeit dieser Substanz erschwert wurde. Während die Behandlung der motorischen Parkinson-Symptome durch eine Selegilin-Monotherapie auf dem Boden von Placebo-kontrollierten Studien zu einer etablierten Strategie geworden ist, so sind die Daten zur Wirksamkeit von Selegilin bei Wirkungsfluktuationen widersprüchlich. Vor diesem Hintergrund sind die neuen Daten aus zwei großen randomisierten kontrollierten Studien des neuen MAO-B-Hemmers Rasagilin, der soeben unter dem Namen Azilect in Österreich auf den Markt kommt, bei Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen von besonderem Interesse.

Darüber hinaus weist eine Monotherapie-Studie bei M. Parkinson im Frühstadium auch auf mögliche krankheitsmodifizierende Effekte von Rasagilin hin. In dieser Ausgabe von P-aktuell werden diese Studiendaten, welche auch die Basis für die Zulassung des Medikamentes in Europa waren, zusammengefasst. Damit soll dem Leser ein objektiver Informations-Hintergrund für den möglichen praktischen Stellenwert von Rasagilin in der Parkinson-Therapie gegeben werden.

* Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov. Disord.* 2002; 17: Supp. 4.

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov. Disord.* 2005; 20:523-39.

MAO-B-Hemmer in der Parkinsontherapie – neue Entwicklungen

MAO-B-Hemmer in der Parkinsontherapie – Pharmakologie, Wirkmechanismen und Indikationen

R. Katzenschlager, Neurologische Abteilung, SMZ-Ost/Donauspital, Wien

Der dem M. Parkinson zugrunde liegende neurodegenerative Prozess im Bereich des dopaminergen nigrostriatalen Systems führt zu den bekannten motorischen Kardinalsymptomen Bradykinesie, Rigor und Ruhetremor. Obwohl im weiteren Krankheitsverlauf nicht-dopaminerge Probleme wie De-

pression oder Gleichgewichtsstörungen oft wesentlich zum Verlust der Lebensqualität beitragen, steht das dopaminerge System durch den ganzen Verlauf im Mittelpunkt des Krankheitsprozesses. Die wesentlichen Säulen in der dopaminergen Ersatztherapie sind weiterhin L-Dopa und die

Dopaminagonisten, aber zunehmend gewinnen auch Substanzen an Bedeutung, die über eine Beeinflussung der Dopamin-Abbaumechanismen wirken.

L-Dopa-Metabolismus und Pharmakologie der MAO-B-Hemmer:

Dopamin wird auf mehreren Wegen metabolisiert (siehe Abbildung Seite 2). Eine medikamentöse Blockade dieser Abbaumechanismen führt zu längerer Verfügbarkeit von Dopamin, und zwar sowohl von endogenem Dopamin →

als auch von solchem, das aus exogen zugeführtem L-Dopa stammt. Dass dies klinisch zu einer relevantem symptomatischen Besserung führen kann, wurde für die Hemmung des Abbauweges über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) mehrfach nachgewiesen: Die COMT-Hemmer Entacapone und Tolcapone führen bei motorischen Fluktuationen zu deutlich längeren Dauer der ON-Phasen. Auch bei Patienten ohne Wirkungsschwankungen konnten Verbesserungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Lebensqualität gezeigt werden.

Der zweite Abbauweg, welcher einer Beeinflussung zugänglich ist, erfolgt über das Enzym Monoamino-Oxidase B (MAO-B). Die ursprünglich eingesetzten nicht-selektiven MAO-Hemmer, die beide Enzymtypen A und B hemmen, waren mit dem Risiko des sogenannten Tyramineffekts verbunden: Durch Verstärkung der sympathomimetischen Wirkung von Tyramin, das in bestimmten Nahrungsmitteln wie Käse oder Rotwein enthalten ist, konnten hypertensive Krisen ausgelöst werden.

Die derzeit vorwiegend in klinischem Gebrauch stehende Substanz Selegilin (= Deprenyl) ist ein selektiver, irreversibler Hemmer der MAO-B, der in therapeutischen Dosen kein Sicherheitsrisiko im Sinne des Tyramineffekts mit sich bringt und dessen Einnahme daher keine Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme erforderlich macht. Aufgrund der irreversiblen Enzymhemmung hängt die Wirkdauer mehr mit der Regenerationsrate der MAO als mit der Plasma-Halbwertszeit von

Selegilin selbst zusammen. Die Bioverfügbarkeit ist niedrig, vor allem aufgrund eines ausgeprägten First pass-Metabolismus in der Leber, wo als Hauptmetaboliten Amphetamin und dessen Derivate wie Metamphetamin gebildet werden. Diese Metaboliten werden mit bestimmten klinischen Effekten von Selegilin in Zusammenhang gebracht: Anders als bei vielen anderen Parkinsonmedikamenten ist Sedierung kaum ein wesentliches Problem, es können im Gegenteil Antriebssteigerung, relativ häufig Schlafstörungen und bei Risikopatienten auch Verwirrtheit auftreten. Eine abendliche Einnahme wird aus diesen Gründen nicht empfohlen. Bei Demenz und Halluzinose sollte Selegilin immer unter den ersten Medikamenten sein, die abgesetzt werden.

Daneben wurden allerdings auch Hinweise auf einen möglichen positiven Einfluss auf Stimmungs- und Antriebslage gefunden.

Eine gewisse Einschränkung in der klinischen Anwendung besteht aufgrund einer Interaktion mit Antidepressiva vom Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer-Typ, weil deren serotoninerges Potential so verstärkt werden kann, dass delirante Zustandsbilder im Sin-

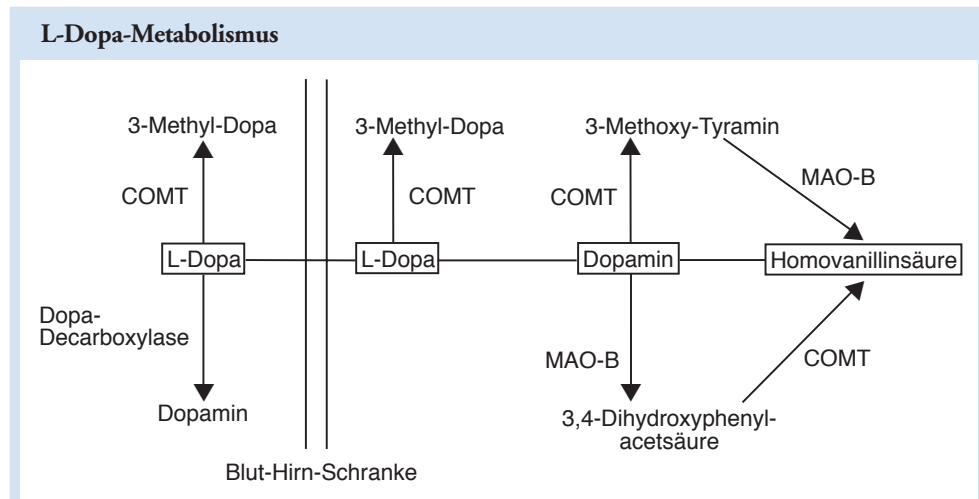
ne eines serotoninergen Syndromes auftreten können.

Selegilin hat eine nachweisbare symptomatische Wirksamkeit auf die Motorik bei frühem und fortgeschrittenem M. Parkinson, wenn auch bei fluktuierenden Patienten bisher nicht so ausführliche Untersuchungsdaten vorliegen wie mit den COMT-Hemmern.

Studien mit Selegilin beim frühen M. Parkinson:

Bei frühem M. Parkinson wurde eine symptomatische Wirksamkeit auf die Motorik mehrfach belegt, wodurch eine L-Dopa-Einstellung verzögert werden kann.

Die DATATOP-Studie war eine randomisierte Studie, die Selegilin und Placebo als Initialtherapie bei 800 Parkinson-Patienten verglich (Parkinson Study Group 1989). Der primäre Endpunkt war die Notwendigkeit einer L-Dopa-Therapie nach klinischer Einschätzung des Untersuchers. Diese Notwendigkeit trat in der Selegilin-Gruppe signifikant (um 57 %) seltener auf. Die ursprünglich dieser Studie zugrunde liegende Hypothese war der Nachweis einer neuroprotektiven Wirksamkeit von Selegilin gewesen. Aufgrund des Studiendesigns mit fehlen-



der Wash-out-Periode konnten die beobachteten Effekte jedoch nicht von einer rein symptomatischen Wirkung unterschieden werden. Gegen eine direkte Beeinflussung des neurodegenerativen Prozesses sprach jedoch die motorische Verschlechterung, die dem Absetzen von Selegilin folgte.

Eine Nachfolgestudie beobachtete unter Beibehalten der Verblindung diejenigen Patienten aus der DATATOP-Studie weiter, die den Endpunkt L-Dopa-Medikation nicht erreicht hatten (Parkinson Study Group 1996). Hier konnte im Langzeitverlauf kein weiterer Vorteil einer Selegilineinstellung nachgewiesen werden; L-Dopa wurde etwa gleich häufig benötigt wie Placebo.

Eine weitere Nachfolgestudie der DATATOP-Studie schloss 368 Patienten ein, die L-Dopa benötigten. Als zusätzliche Therapie erhielten sie, nach neuerlicher Randomisierung, entweder weiter Selegilin oder Placebo (Shoulson 2002). Nach 2-jährigem Follow-up war die mittlere L-Dopa-Dosis im Selegilin-Arm signifikant niedriger.

Die Studie der Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom (Lees 1995) untersuchte L-Dopa, L-Dopa kombiniert mit Selegilin und Bromocriptin als Initialtherapie bei 782 Patienten mit frühem M. Parkinson. Nach fünfjähriger Therapiedauer konnte kein klinischer Benefit einer Ersteinstellung auf die Kombination L-Dopa/Selegilin gegenüber L-Dopa alleine gefunden werden. Als unerwarteter Befund fand sich eine signifikant höhere Mortalitätsrate im Selegilin-Arm, welcher daraufhin vorzeitig beendet wurde. In den 10-Jahresdaten derselben Studie fand sich keine weitere Erhöhung der Mortalität (Lees 2001). Eine statistische Zufälligkeit ist eine der möglichen Erklärungen für den Befund. Obwohl mehrere Untersuchungen Hinweise auf eine Reduktion der

kardiovaskulären Reagibilität unter der Kombination Selegilin/L-Dopa fand, deren klinische Wertigkeit nicht sicher feststeht, wurde eine erhöhte Mortalität in keiner weiteren Studie bestätigt.

Eine rezente Meta-Analyse und ein Cochrane-Review (Ives 2004; Macleod 2005) zeigen zusammenfassend folgende Eigenschaften von MAO-B-Hemmern beim frühen M. Parkinson: MAO-B-Hemmer sind nicht mit signifikant erhöhter Mortalität assoziiert (odds ratio (OR) 1.15; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0.92, 1.44). Ein statistisch signifikanter, aber klinisch milder symptomatischer Effekt auf die Motorik ist nachweisbar, entsprechend einer durchschnittlichen Verbesserung im UPDRSmotor-Score von 3.8 Punkten. Die Behinderung bei Aktivitäten des täglichen Lebens wird im Durchschnitt um 1.5 UPDRS-Punkte verbessert, was als klinisch nicht relevant klassifiziert wird. Ein deutlicherer Effekt besteht bei der Einsparung von L-Dopa. Eine signifikant geringere Rate an motorischen Fluktuationen ist feststellbar (OR 0.75; 95% CI 0.59 to 0.94), dies betrifft allerdings nicht Dyskinesien. Der relative Stellenwert dieser symptomatischen Wirksamkeit ist aufgrund mangelnder Vergleichsstudien mit anderen Substanzen wie zum Beispiel Dopaminagonisten oder COMT-Hemmern nicht direkt bestimmbar. Nebenwirkungen werden als im Allgemeinen als mild und selten eingestuft. Bezüglich der wesentlichen Frage einer möglichen Beeinflussung des Krankheitsprozesses im Sinne einer Neuroprotektion kann aufgrund des Designs der meisten diesbezüglichen Studien auch derzeit noch keine endgültige Aussage getroffen werden.

Studien mit Selegilin als Add-on zu L-Dopa:

Für orales Selegilin liegen bei Patienten mit motorischen Fluktuationen re-

lativ wenige Daten vor. Drei doppelblinde, randomisierte Studien weisen unterschiedliches Design auf und zeigen nur zum Teil übereinstimmende Ergebnisse (Lees 1977, Lieberman 1987, Golbe 1988). Obwohl eine Beurteilung der Wirksamkeit aus diesen Studien auch aufgrund von L-Dopa-Reduktionen eingeschränkt möglich ist, bestehen insgesamt Hinweise auf eine Verbesserung der Motorik. Bei Kombinationstherapie mit L-Dopa kann eine Verstärkung dopaminerger Effekte einschließlich Dyskinesien und neuropsychiatrischer Komplikationen als Nebenwirkung auftreten.

Sublingual lösliches Selegilin:

Diese Verabreichungsform ist seit einigen Jahren erhältlich und bietet mehrere Vorteile: Rasche Absorption durch die Mundschleimhaut erleichtert die Einnahme zum Beispiel bei Schluck-schwierigkeiten und führt zu höheren Plasmaspiegeln, und das Umgehen des First pass-Metabolismus verhindert die Bildung von Amphetaminderivaten beim Abbau. Ob dieser Punkt mit fassbaren klinischen Vorteilen verbunden ist, ist derzeit nicht durch Studien belegt. Eine große, randomisierte und placebokontrollierte Studie an Patienten mit motorischen Komplikationen zeigte, dass Dosen von 1.25 und 2.5 mg täglich nach 12 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der täglichen OFF-Dauer von 2.2 Stunden und einer Verlängerung der dyskinesiefreien ON-Zeit um 1.8 Stunden führte. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit zwischen sublingualem Selegilin und Placebo.

Literatur:

Golbe LI, Lieberman AN, Muentert MD, et al. Deprenyl in the treatment of symptom fluctuations in advanced Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1988;11:45-55. →

Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *Br Med J* 2004;329:593-599.

Lees AJ on behalf of the Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995; 311:1602-1607.

Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben Shlomo Y, on behalf of the Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001;57:1687-1694.

Lieberman AN, Gopinathan G, Neophytides A, Foo SH. Deprenyl versus placebo in Parkinson's disease. A double-blind study. *N Y State J Med* 1987;87:646-649.

Macleod A, Counsell C, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD004898.

Myllylä VV, Sotaniemi KA, Vuorinen JA, Heinonen EA. Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 1992;42:339-343.

Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321:1364-1371.

Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996;39:29-36.

Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol* 2002;51:604-612.

für die initiale Monotherapie bei frühem M. Parkinson wie die Kombinationstherapie bei Patienten mit L-Dopa-Wirkungsfluktuationen erfolgt. Die für die Zulassung entscheidenden Studien werden im Folgenden in ihrem Design und Ergebnissen zusammengefasst.

Studien mit Rasagilin als initiale Monotherapie

Die von der Parkinson Study Group durchgeführte TEMPO-Studie war eine doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Parallel-Gruppen Studie mit »delayed-start« Design, welche die Wirksamkeit der Rasagilin-Monotherapie bei der Symptomkontrolle und Progressionsminderung der Parkinson-Erkrankung untersuchte [8,9].

404 Parkinson-Patienten im Frühstadium wurden in einer ersten 6-monatigen Placebo-kontrollierten Phase zur Behandlung mit Rasagilin 1 oder 2 mg täglich oder Placebo randomisiert (Rasagilin 1 mg/d, n=134; Rasagilin 2 mg/d, n=132; Placebo, n=138). Als Hauptzielgröße dieser Studie wurde die Änderung des Totals der UPDRS-Werte zwischen Ausgangspunkt und nach sechs Monaten Behandlung festgelegt. Sekundäre Endpunkte umfassten die Änderungen der UPDRS Teil I, II und III Werte sowie der symptom-basierten Werte (Tremor, Rigor, Bradykinese, und posturale Stabilität/Gangstörung), Hoehn und Yahr Stadium, Schwab und England-Skala, PDQUALIF-Skala und L-Dopa-Pflichtigkeit. Alle Patienten, bei denen sich das Total der UPDRS-Werte um weniger als drei Punkte verschlechterte, wurden als Responder klassifiziert.

Zur primären Wirksamkeitsanalyse wurden die durchschnittlichen Änderungen der korrigierten totalen UPDRS-Werte zwischen Ausgangs-

Rasagilin in der Behandlung der Parkinson-Krankheit – Daten aus drei randomisierten Therapiestudien

W. Poewe, F. Luessi, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Pharmakologie von Rasagilin

MAO-B-Hemmer blockieren den Abbau von Dopamin und erhöhen somit die Verfügbarkeit von endogenem Dopamin und von Dopamin, welches durch exogen verabreichtes L-Dopa produziert wird. Ferner blockieren MAO-B-Hemmer die Umwandlung von MPTP in dessen aktiven Metaboliten MPP+, ein für die Substantia nigra selektives Neurotoxin, was Anlass für Untersuchungen zu möglichen neuroprotektiven Eigenschaften dieser Substanzklasse war. Inzwischen ist klar geworden, dass die experimentell nachweisbaren neuroprotektiven Effekte sowohl von Selegilin wie Rasagilin unabhängig von der MAO-B-Hemmung bestehen.

Wie Selegilin ist auch Rasagilin ein irreversibler MAO-B-Hemmer mit hoher Selektivität für die MAO-B-Isoform. Durch die irreversible MAO-B-Hemmung ist die Wirkungsdauer des Medikamentes unabhängig von seiner Halbwertszeit und wird von der Resynthese-Rate des Enzyms bestimmt. Dies ermöglicht ein einfaches Einmaltägliche-Dosierungsschema. Im Gegensatz zu Selegilin wird Rasagilin nicht zu Amphetamin und Amphetamin-Derivaten metabolisiert, so dass bei seiner Entwicklung Verträglichkeitsvorteile erhofft wurden. Darüber hinaus hat die Substanz in verschiedenen tierexperimentellen Modellen neuroprotektive Eigenschaften gezeigt. Die Zulassung für Europa ist sowohl

punkt und Woche 26 mittels Kovarianzanalyse berechnet. Als Covariaten wurden dabei die UPDRS-Werte am Ausgangspunkt sowie der bewertende Untersucher definiert. Die durchschnittliche korrigierte Änderung des Totals der UPDRS-Werte betrug -4.20 für 1 mg Rasagilin vs. Placebo ($p < 0.001$) und -3.56 für 2 mg Rasagilin vs. Placebo ($p < 0.001$). Die Responderanalyse zeigte signifikante Effekte für die aktive Behandlungsgruppen gegenüber Placebo (Placebo 49 % vs. 66 % für 1 mg Rasagilin ($p = 0.004$) vs. 67 % für 2 mg Rasagilin ($p = 0.001$)). In der Kaplan-Meier-Analyse wurden keine signifikanten Unterschiede der Zeit bis zur L-Dopa-Pflichtigkeit gefunden. Beide aktiven Behandlungsgruppen zeigten signifikante Verbesserungen der PDQUALIF-Werte im Vergleich zu Placebo (-2.91 für 1 mg und -2.74 für 2 mg Rasagilin). Unerwünschte Ereignisse kamen in den beiden Verumgruppen gleich häufig wie in der Placebo-Gruppe vor, und es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Blutuntersuchungen oder EEG-Abnormitäten. Lediglich der systolische Blutdruck im Stehen erhöhte sich um 4.04 mm Hg in der 2 mg Rasagilin-Gruppe gegenüber Placebo.

Die Resultate der 6-monatigen Anfangsphase der TEMPO-Studie belegen die Wirksamkeit einer Rasagilin-Monotherapie zur Reduktion von motorischen Parkinson-Symptomen. Die Effektgröße des symptomatischen Therapienutzens in dieser Studie ist vergleichbar mit jener von Selegilin über sechs Monate in der DATATOP (Deprenyl und Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism) Studie [10, 11].

Auf die erste 6-monatige Placebo-kontrollierte Phase der TEMPO-Studie

folgte eine zweite 6-monatige Phase, in welcher die Patienten der 1 mg und 2 mg Rasagilin-Gruppe weiterhin ihre bisherige Dosis einnahmen, während die initiale Placebo-Gruppe nun mit 2 mg Rasagilin behandelt wurde (Abbildung 1). Die Daten nach 12 Monaten wurden als eine randomisierte klinische Studie mit delayed-start Design ausgewertet [12]. Dabei sollte untersucht

punkt bis zum Start einer dopaminergen Therapie (entweder L-Dopa/Carbidopa oder Dopamin-Agonist), und der Anteil von Respondern, definiert als Patienten, deren Total der UPDRS-Werte sich während der Studie um weniger als 4 Punkte verschlechterte.

Nach 12 Monaten waren die durchschnittlichen Änderungen des Totals

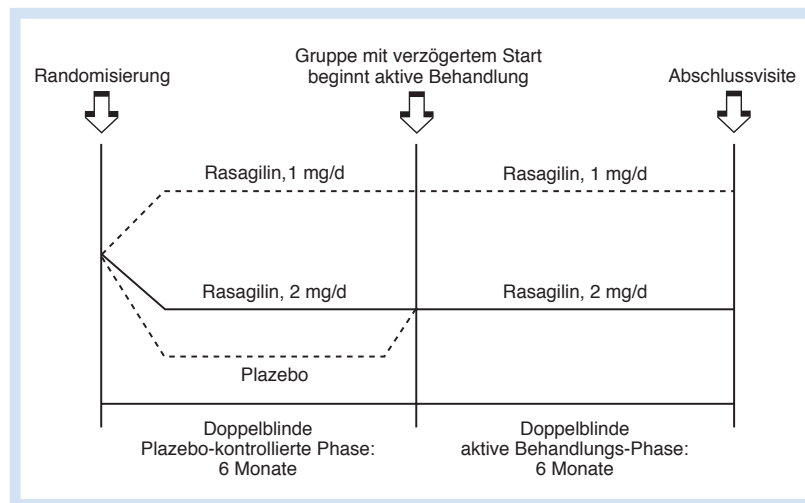


Abbildung 1

Das randomisierte delayed-start Studiendesign. In einem Arm der Studie war der Beginn der aktiven Behandlung um sechs Monate verzögert. Alle Studienteilnehmer erhielten am Ende der Studie eine aktive Behandlung. Rasagilin wurde als Rasagilin mesylat verabreicht. *Arch. Neurol.* 2004

werden, ob ein früherer Therapiebeginn mit Rasagilin mit einem besseren funktionellen Ergebnis nach 12 Monaten assoziiert war, wenngleich in diesem Zeitpunkt alle Studienteilnehmer eine aktive Behandlung erhielten, und der symptomatische Effekt von Rasagilin zwischen den Gruppen vermutlich ausgeglichen war. Die Hauptzielgröße war die Veränderung des Totals der UPDRS-Werte zwischen dem Studienbeginn und Monat 12. Die sekundären Endpunkte umfassten die Änderungen der UPDRS Teil I, II und III Werte, die Zeitdauer vom Ausgangs-

der UPDRS-Werte 3.01, 1.97, und 4.17 Punkte für die 1 mg-, 2 mg-, und delayed 2 mg-Gruppe (Abbildung 2). Der Behandlungseffekt (errechnet aus den Differenzen der korrigierten Mittelwerte mittels Kovarianzanalyse) bezüglich des Totals der UPDRS-Werte für Rasagilin, 1 mg/d, für 1 Jahr im Vergleich zu delayed Rasagilin, 2 mg/d war -1.82 Punkte; die Effektgröße von Rasagilin, 2 mg/d, für 1 Jahr gegenüber delayed Rasagilin, 2 mg/d war -2.29 Punkte. Der Vergleich der Werte der UPDRS-Subskala für die Aktivitäten des täglichen Lebens zwischen Patienten

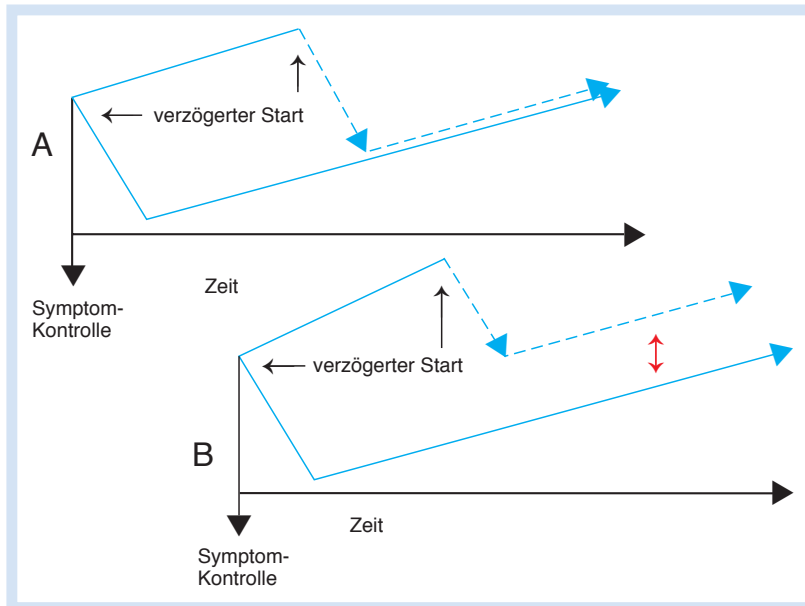


Abbildung 2.

A: Intervention wirkt nur symptomatisch. Verbesserung nach verzögertem Therapiebeginn gleich wie bei frühem Therapiebeginn.

B: Intervention hat symptomatischen und progressionsmindernden Effekt. Verzögerter Therapiebeginn führt nicht zur gleichen Verbesserung wie früher Therapiebeginn.

ten mit Rasagilin, 2mg/d, für 1 Jahr und delayed Rasagilin, 2 mg/d, für 6 Monate zeigte einen signifikanten Vorteil für die längere Behandlung ($p=0.005$). Die Werte der UPDRS-Teile I und III wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Start einer dopaminergen Therapie. Der Anteil der Responder im Vergleich zu delayed Rasagilin, 2 mg/d, war nur für die Rasagilin 2 mg/d, für 1 Jahr signifikant höher ($p=0.04$).

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse war in den Gruppen, die während 12 Monaten mit Rasagilin behandelt wurden, nicht signifikant höher als in jener Gruppe, welche die ersten 6 Monate Placebo erhielten.

Die 12 Monatsresultate der TEMPO-

Studie zeigen, dass Patienten, die für 1 Jahr mit Rasagilin in einer Dosierung von 1 oder 2 mg/d behandelt wurden, weniger Verschlechterung des Totals der UPDRS-Werte aufweisen als Patienten, welche eine Rasagilinbehandlung erst mit einer Verzögerung von 6 Monaten erhielten. Da alle Studienteilnehmer in der zweiten Phase mit Rasagilin behandelt wurden, ist anzunehmen, dass die symptomatischen Effekte von Rasagilin zwischen den Gruppen bei der Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten ausgeglichen waren. Folglich können die beobachteten Unterschiede des funktionellen Ergebnisses nach 12 Monaten nicht vollständig durch den symptomatischen Effekt von Rasagilin erklärt werden. Eine potentielle Erklärung für die gefundenen Resultate ist, dass Rasagilin möglicherweise den Verlauf der Parkinson-Krankheit verlang-

samt. Gegenwärtig beginnt eine zweite noch größere multinationale Studie zur initialen Rasagilin-Monotherapie mit »delayed-start« Design, in welcher versucht werden soll, diesen Effekt zu bestätigen.

Studien mit Rasagilin bei Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen

Die Resultate von zwei wichtigen Phase III-Studien mit Rasagilin als Zusatztherapie bei Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen wurden in jüngerer Zeit publiziert [6,7].

Die PRESTO-Studie wurde von der Parkinson Study Group durchgeführt und randomisierte 472 Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom, deren durchschnittliches Alter zwischen 62.6 und 64.5 Jahren lag [6]. Alle Patienten wurden mit L-Dopa therapiert (durchschnittlich über einen Zeitraum von 8 Jahren) und 70 % erhielten zusätzlich Dopamin-Agonisten. Alle Patienten litten unter Wirkungsfluktuationen und wurden zu einer 26-wöchigen doppelblinden Behandlung mit Placebo oder 0.5 mg oder 1.0 mg Rasagilin einmal täglich randomisiert. Die Hauptzielgröße der Studie war die Änderung der durchschnittlichen täglichen OFF-Zeit zwischen Ausgangspunkt und Ende der Studie, welche durch Selbstbewertung in Tagebüchern erfasst wurde. Dabei wurde der Zustand der Beweglichkeit alle 30 Minuten über 24 Stunden einer der folgenden Kategorien zugeordnet: ON mit störenden Dyskinesien oder ON ohne störende Dyskinesien, OFF im wachen Zustand oder Schlaf-Zustand. Diese Bewertung wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor dem Start der Studie sowie jeweils vor den Visiten in den Wochen 6, 14 und 26 durchgeführt.

Die sekundären Wirksamkeitsparameter umfassten den allgemeinen klinischen Eindruck des Untersuchers auf einer 7-Punkte-Skala, die Änderung vom Ausgangspunkt auf der UPDRS-Subskala der Aktivitäten des täglichen Lebens im OFF-Zustand, die entsprechende Änderung der UPDRS-Motorik-Subskala im ON-Zustand und die Änderung vom Ausgangspunkt der PD-QUALIF-Skala.

Nach 26 Wochen wurde eine hochsignifikante Änderung der durchschnittlichen täglichen OFF-Zeit zugunsten der beiden Rasagilin-Therapiearme mit einer Wirkung gegenüber Placebo von -0.49 Stunden in der 0.5 mg-Gruppe ($p=0.020$) und -0.94 Stunden in der 1.0 mg-Gruppe ($p=0.0001$) festgestellt. Die UPDRS-ADL-Werte im OFF-Zustand zeigten eine geringfügige Verbesserung um 0.42 und 0.56 Punkte in den Rasagilin 0.5 mg und 1.0 mg Behandlungsarmen, während es in der Placebo-Gruppe zu einer Verschlechterung von 0.78 Punkten ($p<0.001$) kam. Entsprechend der signifikant verminderten täglichen OFF-Zeit kam es vom Ausgangspunkt bis zur Woche 26 zu einer signifikanten Zunahme der täglichen ON-Zeit in beiden Rasagilin-Armen (1.19 Stunden und 1.82 Stunden in den 0.5 mg- und 1.0 mg-Gruppen und 0.79 Stunden in der Placebo-Gruppe). Die motorische Funktion, gemessen an der UPDRS-Motorik-Subskala, verbesserte sich im Durchschnitt um einen Punkt in beiden Verumgruppen (-1.02 und -0.98), während in der Placebo-Gruppe eine Verschlechterung von annähernd 2 Punkten (1.89) beobachtet wurde ($p=0.01$ vs. 0.5 mg; $p\leq 0.001$ vs. 1.0 mg). Die Lebensqualität, gemessen an der PD-QUALIF-Skala, zeigte einen Trend zur Verbesserung bei den Patienten, welche 0.5 mg Rasagilin erhiel-

ten, und die Subskala für den sozialen Bereich zeigte eine signifikante Verbesserung für beide Rasagilindosen gegenüber Placebo.

Insgesamt wurde Rasagilin gut toleriert, und die Zahl der vorzeitigen Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (9.5 %, 6.0 % und 5.0 % bei den 1.0 mg, 0.5 mg und Placebo-Gruppen). Die häufigsten Nebenwirkungen, welche unter Rasagilin im Vergleich zu Placebo häufiger auftraten, waren gastrointestinale Symptome (Gewichtsverlust und Erbrechen bei 5.4 % und 6.7 % der Patienten unter 1.0 mg Rasagilin vs. 0.6 % und 1.3 % unter Placebo) und Dyskinesien (18 % der Patienten unter Rasagilin vs. 10 % unter Placebo).

Die LARGO-Studie war eine Placebo- und aktiv-kontrollierte Studie mit Rasagilin, die auch dessen Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von Wirkungsfluktuationen bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit untersuchte. Insgesamt 687 Patienten wurden in dieser 10-wöchigen, doppelblinden, double-dummy Studie zu folgenden Gruppen randomisiert: 1.0 mg Rasagilin einmal täglich, 200 mg Entacapon zu jeder L-Dopa Dosis, oder Placebo [7]. Die Hauptzielgrößen waren identisch mit jenen der nordamerikanischen PRESTO-Studie mit der Änderung der durchschnittlichen täglichen OFF-Zeit 18 Wochen nach Randomisierung als Hauptzielkriterium. Die durchschnittliche tägliche OFF-Zeit wurde mittels Tagebüchern erfasst. Dabei wurde der Zustand alle 30 Minuten über 24 Stunden in den 3 Tagen vor den Visiten am Ausgangspunkt und in den Wochen 6, 10, 14 und 18 einer der folgenden Kategori-

en zugeordnet: ON-Zustand (mit und ohne störende Dyskinesien), OFF-Zustand und Schlaf-Zustand. Die sekundären Wirksamkeitsparameter umfassten den allgemeinen klinischen Eindruck des Untersuchers von der Verbesserung des Patienten im ON-Zustand auf einer 7-Punkte-Skala, UPDRS-ADL-Werte in OFF-Zustand sowie die UPDRS-Motorik-Subskala im ON-Zustand. Bei 131 Patienten wurde zusätzlich eine Unterstudie durchgeführt, welche die UPDRS-Motorik-Subskala im OFF-Zustand vor der ersten morgendlichen Einnahme von Antiparkinson-Medikamenten erfasste.

Vor der Randomisierung durchliefen die Patienten der LARGO-Studie eine 2- bis 4-wöchige Placebo-run-in Phase. Bei Auftreten von dopaminergen Nebenwirkungen nach der Randomisierung waren Reduktionen der L-Dopa-Dosis in den ersten 6 Wochen der doppelblinden Phase erlaubt.

Von 231 zur Rasagilin-Gruppe randomisierten Patienten konnten 222 Patienten zur Intention-to-treat Analyse herangezogen werden und 208 Patienten beendeten die Studie gemäß Protokoll. Die entsprechenden Zahlen im Entacapon-Arm waren 218 und 197 Patienten und im Placebo-Arm 218 und 194 Patienten. In der Woche 18 fand sich eine statistisch hoch signifikante Verminderung der durchschnittlichen täglichen OFF-Zeit sowohl für 1.0 mg Rasagilin als auch für Entacapon gegenüber Placebo. Die Responder-Analyse zeigte eine hoch signifikant größere Anzahl von Patienten mit Reduktion der täglichen OFF-Zeit um mindestens eine Stunde in beiden aktiven Behandlungsarmen: 51 % der Patienten mit Rasagilin-Behandlung ($p<0.0001$ vs. Placebo) und 46 % der

Patienten mit Entacapon-Behandlung ($p=0.0019$ vs. Placebo) verglichen mit 32 % in der Placebo-Gruppe. Die durchschnittliche tägliche ON-Zeit verlängerte sich um 1.13 Stunden und 1.01 Stunden in der Rasagilin- und Entacapon-Gruppe im Vergleich zu 0.27 Stunden in der Placebo-Gruppe ($p<0.0001$ für Rasagilin gegenüber Placebo und $p=0.0003$ für Entacapon gegenüber Placebo). Beim Gewinn an ON-Zeit handelte es sich hauptsächlich um ON-Zeit ohne störende Dyskinesien, welche in den aktiven Behandlungsarmen um 0.85 Stunden zunahm und in der Placebo-Gruppe unverändert blieb ($p=0.0005$). Eine geringe Zunahme der durchschnittlichen täglichen ON-Zeit mit störenden Dyskinesien wurde in allen Behandlungsarmen beobachtet ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen Rasagilin (0.23 Stunden), Entacapon (0.18 Stunden) oder Placebo (0.14 Stunden).

Hinsichtlich der Funktionalität im ON-Zustand, welche durch die UPDRS-Motorik-Subskala erfasst wurde, wurde ebenfalls eine signifikante Verbesserung sowohl in der Rasagilin- wie in der Entacapon-Gruppe beobachtet: -3.4 und -3.2 Punkte vs. 0.48 Punkte in der Placebo-Gruppe ($p<0.0001$).

Die Funktionalität im OFF-Zustand, welche anhand der UPDRS ADL Werte beurteilt wurde, verbesserte sich signifikant in beiden aktiven Behandlungsarmen (-2.34 Punkte bei Rasagilin ($p<0.0001$ vs. Placebo), und -2.01 Punkte bei Entacapon ($p=0.0006$ vs. Placebo) im Vergleich zu -0.63 Punkte bei Placebo). Von den 131 Patienten, die an der Unterstudie, welche die UPDRS-Motorik-Subskala im OFF-Zustand erfasste, teilnahmen, konnten

105 zur Auswertung herangezogen werden. Dabei zeigte sich lediglich für die Patienten mit Rasagilin-Behandlung eine signifikant größere Reduktion der UPDRS-Motorik-Werte im OFF-Zustand im Vergleich zu Placebo (-4.38 Punkte vs. +1.27 Punkte, $p=0.013$), während sich die Reduktion des Wertes bei den Patienten mit Entacapon mit -1.95 nicht signifikant von der Placebo-Gruppe unterschied.

Insgesamt waren die Raten der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in allen Armen der LARGO-Studie ähnlich: 3 % bei Rasagilin, 7 % bei Entacapon und 5 % bei Placebo. Die Inzidenzen der dopaminergen Nebenwirkungen waren insgesamt niedrig, und insbesondere bei Rasagilin war das Auftreten von Nausea, Erbrechen, Dyskinesien, Verwirrheitszuständen, Halluzinationen oder Schläfrigkeit nicht statistisch signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe.

Zusammenfassung

Die Resultate der 6-monatigen Anfangsphase der TEMPO-Studie belegen die Wirksamkeit einer Rasagilin-Monotherapie zur Reduktion von motorischen Parkinson-Symptomen. Die Effektgröße des symptomatischen Therapienutzens in dieser Studie ist vergleichbar mit jener von Selegilin über 6 Monate in der DATATOP-Studie.

Die 12-Monatsresultate der TEMPO-Studie zeigen, dass Patienten, die für 1 Jahr mit Rasagilin in einer Dosierung von 1 oder 2 mg/d behandelt wurden, ein besseres funktionelles Ergebnis aufweisen als Patienten, welche eine Rasagilinbehandlung erst mit einer Verzögerung von 6 Monaten erhielten. Die Studie weist auf die möglichen krankheitsmodifizierenden neuroprotektiven Effekte von Rasagilin hin. Der Einfluss

von Rasagilin auf den Verlauf der Parkinson-Krankheit soll spezifisch in einer größeren Studie mit delayed-start Design, der ADAGIO-Studie, in naher Zukunft untersucht werden.

Die Ergebnisse der PRESTO- und der LARGO-Studie belegen einen signifikanten Therapienutzen von Rasagilin bei Parkinson-Patienten mit Wirkungsfrequenzen durch Verminderung der OFF-Zeit mit entsprechender Erhöhung der ON-Zeit, aber ohne signifikante Zunahme der ON-Zeit mit störenden Dyskinesien. In der Tat wurde das erstmalige Auftreten oder eine Zunahme von Dyskinesien in beiden Studien unter Rasagilin-Behandlung nur selten beobachtet. Ferner wurden in der LARGO-Studie zum ersten Mal zwei pharmakologisch unterschiedliche Therapieansätze zur Behandlung von Wirkungsfrequenzen bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die MAO-B-Hemmung durch Rasagilin hinsichtlich der Verminderung der OFF-Zeit eine ähnliche Wirksamkeit aufweist wie die COMT-Hemmung. Zusätzlich konnte in der LARGO Unterstudie, welche die Funktionalität in praktisch definierten OFF-Zuständen erfasste, für Rasagilin, aber nicht für Entacapon, eine signifikante Verbesserung der OFF-Motorik gefunden werden. Dies kann am ehesten durch die unterschiedlichen pharmakokinetischen Prinzipien, welche die Wirksamkeit von MAO-B- und COMT-Hemmung beeinflussen, erklärt werden: Während die Halbwertszeit von Entacapon kurz und ähnlich jener von L-Dopa ist, so sind die Effekte von Rasagilin durch die irreversible MAO-B-Hemmung unabhängig von dessen Halbwertszeit. Es ist deshalb anzunehmen, dass die dopaminer-

ge Wirkung von Rasagilin lange anhält und mit einer einmal-täglichen Verabreichung während 24 Stunden nachweisbar sein sollte, was die Resultate der LARGO-Unterstudie auch nahe legen.

MAO-B-Hemmung mittels Rasagilin kann der Liste von wirksamen Substanzen bei Wirkungsfluktuationen angefügt werden. Ferner kann Rasagilin als Monotherapie zur Reduktion von motorischen Parkinson-Symptomen empfohlen werden. Von besonderem Interesse sind Hinweise auf mögliche krankheitsmodifizierende neuroprotektive Effekte von Rasagilin, welche in Langzeit-Studien bestätigt werden müssen. Die derzeit verfügbaren Daten aus Studien dokumentieren eine sehr gute Verträglichkeit, womit Rasagilin eine willkommene Ergänzung der Therapieoptionen bei der Parkinson-Krankheit darstellt.

Literaturquellen

1. Gerstenbrand F, Prosenz P. On the treatment of Parkinson's syndrome with monoamine oxidase inhibitors alone and in combination with L-dopa. *Praxis*. 1965; 54(46):1373-7.
2. Knoll J. Deprenyl (selegiline): the history of its development and pharmacological action. *Acta Neurol. Scand.* 1983; 98:57-80.
3. Birkmayer W, Riederer P, Ambrozi L, Youdim MBH. Implications of continued treatment with Madopar and L-deprenyl in Parkinson's disease. A long term study. *Lancet*. 1977; 1:439-43.
4. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov. Disord.* 2002; 17: Supp. 4.
5. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov. Disord.* 2005; 20:523-39.
6. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. The PRESTO study. *Arch. Neurol.* 2005; 62:241-48.
7. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365:914-16.
8. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson's disease: the TEMPO Study. *Arch. Neurol.* 2002; 59:1937-43.
9. Parkinson Study Group. A controlled, randomised, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 2004; 61:561-66.
10. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:1364-71.
11. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:176-83.
12. Leber P. Slowing the progression of Alzheimer disease: methodologic issues. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1997; 11(Supp 5):S10-S21; discussion, S37-S39.

9th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Der 9. Internationale Kongress der Movement Disorder Society fand dieses Jahr in New Orleans, Louisiana, USA, vom 5. bis 8. März 2005 statt.

Aufgrund der zunehmenden Popularität des MDS-Kongresses wird dieser, erstmals seit 2005, nun jährlich statt wie bisher alle zwei Jahre abgehalten. Neu waren in diesem Jahr Parallel Sessions und Skills Workshops für kleinere Gruppen, deren Besuch in der Registrierungsgebühr bereits enthalten war. Diese erfreuten sich sehr zahlreicher und aktiver Teilnahme und befassten sich mit jeweils einem oder mehreren Themen im Detail. Mehrere Preise wurden verliehen: Alim Benabid erhielt den C. David Marsden lectureship award für seine Arbeit auf dem Gebiet der tiefen Hirnstimulation. Heiko Braak erhielt den Stanley Fahn lectureship award für seine Leistungen auf dem Gebiet der Neuropathologie beim M. Parkinson. Andere Preisträger waren Peter Novak (klinischer Junior Award) und Nutan Sharma (Grundlagenforschung-Junior Award). Peter Jenner und Thomas Chase erhiel-

ten die Ehrenmitgliedschaft und Career Awards, und an Stanley Fahn wurde der Ehrenpreis des Präsidenten verliehen. Eine herausragende historische Ausstellung, die von Professor Christopher Goetz zusammengestellt wurde, würdigte den 250. Geburtstag von James Parkinson und hatte den Schwerpunkt auf der frühen Geschichte des M. Parkinson. Der nächste internationale MDS-Kongress wird in Kyoto, Japan, vom 29. Oktober bis 2. November 2006 stattfinden. Nähere Informationen per e-mail congress@movementdisorders.org oder auf der Website www.movementdisorders.org.

Diejenigen Abstracts aus dem klinischen Bereich, die als Clinical Highlights hervorgehoben wurden, sind hier auf den folgenden Seiten übersetzt und von den beiden Co-Editoren des P-aktuell kurz kommentiert: →

5-Jahres-Follow-up der REAL-PET-Studie bei Patienten mit frühem M. Parkinson, die initial Ropinirol oder L-Dopa erhielten

Watts RL, Lang A, Rascol O, Poewe W, Stoessl AJ, Hauser R.

Mov Disord 2005;20(suppl 10): S 133.

Ziel der Studie war es, den Verlauf des M. Parkinson und die Langzeitauswirkungen einer initialen Randomisierung auf L-Dopa oder Ropinirol in einer der klinischen Praxis entsprechenden Weise zu verfolgen.

Hintergrund: Die REAL-PET-Studie (Whone et al. *Ann Neurol* 2003;93-101) hatte gezeigt, dass Patienten, die initial Ropinirol erhielten, eine weniger hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Dyskinesien innerhalb von 2 Jahren hatten als die Patienten, die L-Dopa als Ersttherapie erhielten. Am Ende dieser Studie konnten die Patienten an einer Follow-up-Studie teilnehmen, welche die längerfristigen Auswirkungen der initialen Ropiniroltherapie evaluierte.

Methoden: Die Patienten konnten während der Follow-up-Studie jede Therapie, unabhängig von ihrer initialen Randomisierung, erhalten und wurden alle sechs Monate anhand des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) untersucht. Die Wirksamkeit der Therapie und die Dyskinesie-Inzidenz wurden ebenfalls mit dem UPDRS evaluiert. Die Follow-up-Periode betrug etwa fünf Jahre. Die Resultate werden entsprechend der initialen Randomisierung berichtet, unabhängig von der tatsächlich laufenden Therapie.

Ergebnisse: Von den 186 ursprünglich randomisierten Patienten der REAL-PET-Studie beendeten 119 die Studie, und 89 nahmen an der Follow-up-Studie teil: 49 aus dem Ropinirol- und 40 aus dem L-Dopa-Arm. Davon beendeten 25 bzw. 24 die Follow-up-Stu-

die. Nach 5 Jahren war die Inzidenz von Dyskinesien in der Ropinirol-Gruppe (26.5 %) signifikant niedriger als in der L-Dopa-Gruppe (62.5 %), odds ratio (OR) = 0.2, 95 % Konfidenzintervall (CI) 0.1, 0.6; p=0.0013. Die Zeit bis zum ersten Auftreten von Dyskinesien war ebenfalls signifikant länger in der Ropinirol-Gruppe als in der L-Dopa-Gruppe (OR=0.3, 95 % CI 0.2, 0.7; p=0.0019). Außerdem entwickelten signifikant weniger Patienten in der Ropinirol-Gruppe behindernde Dyskinesien (definiert als Score von ≥ 1 sowohl in UPDRS-Item 32 als auch 33) (8.2 % versus 30.0 %; OR=0.2, 95% CI 0.1, 0.8; p=0.0171). Die UPDRS-Scores waren bei beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Motor-Score: Differenz 0.0, 95% CI -3.6, 3.7; Score für Aktivitäten des täglichen Lebens: 0.6, 95 % CI -1.3, 2.5).

Schlussfolgerungen: Bei den 25 % der

Patienten aus der ursprünglichen 2-jährigen REAL-PET-Studie, welche über fünf Jahre weiterverfolgt werden konnten, blieb der vorteilhafte Effekt der Initialbehandlung mit Ropinirol auf die Dyskinesieentwicklung erhalten. Dieser Effekt war von einer vergleichbaren symptomatischen Wirksamkeit in beiden Behandlungsarmen begleitet.

Kommentar (R. Katzenschlager): Die REAL-PET-Studie hatte in den 2-Jahresdaten im Ropinirol-Arm eine Dyskinesiereduktion bei signifikant schlechteren Motorikwerten gezeigt. Die jetzt präsentierten Daten zeigen diesen Vorteil von L-Dopa in Bezug auf die Motorik nicht mehr, jedoch weiterhin geringere Dyskinesien bei den ursprünglich auf Ropinirol randomisierten Patienten. Die niedrige Follow-up-Rate von nur 25 % der randomisierten Patienten legt aber Vorsicht bei der Interpretation nahe. Zusätzliche Daten über den weiteren Verlauf aus den anderen L-Dopa-/Agonisten-Vergleichsstudien werden von Interesse sein, um die Langzeiteffekte der initialen Einstellung von Parkinsonpatienten einschätzen zu können.

Verwendung von Notfallmedikation beim M. Parkinson: Vermehrtes Verlangen nach Substanzen oder Vermeiden unangenehmer OFF-Phasen?

Ottaviani D, Evans A, Katzenschlager R, Lees A.

Mov Disord 2005;20(suppl 10): S140.

Ziel der Studie: Untersuchung möglicher Assoziationen mit der Verwendung von Notfallmedikation (»rescue dose use«) in einer Gruppe dyskinesischer Parkinsonpatienten.

Hintergrund: In Parkinson-Tiermodellen führt die chronisch intermittierende Verabreichung dopaminergischer Substanzen zu vermehrten unfreiwilligen

Bewegungen, Stereotypien und auch zur Sensibilisierung neuraler Systeme, die der Vermittlung positiver Motivation und dem Verlangen nach Substanzen zugrunde liegen. Die medikamentöse Therapie des M. Parkinson kann durch die Entwicklung von Dyskinesien limitiert werden. Zusätzliche Phänomene wie »Punding«, eine komplexe Stereotypie, können ebenfalls zu sozial beeinträchtigenden Verhaltensauffälligkeiten führen. Unsere Hypothese

war, dass Dosierungsstrategien, die zur Sensibilisierung für die motorischen und psychomotorischen Effekte der dopaminergen Medikation führen, das heisst, die mit Dyskinesien und Punding verbunden sind, auch zur Sensibilisierung derjenigen neuralen Systeme führen, die bei der anspornenden Motivierung («incentive motivation») beteiligt sind, also dem Verlangen nach Substanzen, und dass sich dies daher in vermehrter Verwendung von Notfallmedikation ausdrückt.

Methoden: Stimmung und Motorik wurden bei 20 Patienten mit Dyskinesien im »practically defined« OFF und danach während eines standardisierten L-Dopa-Challenge-Tests untersucht. Punding-Verhalten, Dosierungsschema und Notfalldosen während des letzten Monats wurden mittels halbstrukturierter Fragebögen erhoben. Zur Dyskinesiemesung wurden der Goetz Dyskinesie-Scale und AIMS (Abnormal Involuntary Movements Scale) von 2 verblindeten Untersuchern an Videoaufnahmen der Patienten während der Durchführung bestimmter motorischer Aktivitäten angewendet. Die Patienten wurden gebeten, den Schweregrad ihrer OFF-Phasen zu bewerten.

Ergebnisse: Die mittlere Häufigkeit, mit der Notfalldosen verwendet wurden, lag bei 0.58 am Tag; in 38 % wegen Unwirksamkeit der regulären Dosis, in 29 % um das Auftreten einer OFF-Phase zu vermeiden, in 18 % wegen unvorhersehbarer OFFs und in 12 % zur Schmerzbekämpfung. Die Häufigkeit von Notfalldosen und von täglichen Medikamentendosen sowie der Schweregrad der OFF-Phasen korrelierte mit dem subjektiven und dem objektiven Schweregrad der Dyskinesien. Die Stimmungsparameter während der OFF-Phasen korrelierten nicht mit der Häufigkeit von Notfalldosen. Diese zeigte jedoch einen Zusammenhang mit den objektiven Dyskine-

siebewertungen während motorischer Aktivitäten. Dyskinesieschwere und Verwendung von Notfalldosen waren ausgeprägter bei den 6 Patienten mit Punding.

Schlussfolgerungen: Die Patienten verwendeten Notfalldosen während der ON- und der OFF-Phasen. Die geschätzte Dosis an Notfallmedikamenten korrelierte mit dem Dyskinesieschweregrad und war höher bei Patienten mit Punding. Vermehrter Gebrauch von Notfallmedikation könnte zur Sensibilisierung neuraler Systeme führen, die an motorischen und psychomotorischen Funktionen beteiligt sind, zusätzlich zum Zusammenhang mit der subjektiven Wahrnehmung un-

angenehmer Sensationen während der OFF-Phasen.

Kommentar (R. Katzenschlager): Die Studie befasst sich mit einer der nicht-motorischen Komplikationen des M. Parkinson, der Abhängigkeit von dopaminergen Substanzen. Als möglicher Pathomechanismus wird eine Sensibilisierung positiv motivierender neuraler Strukturen durch häufige dopaminerge Bedarfsmedikation vorgestellt, die auch in Zusammenhang mit vermehrten Dyskinesien und Stereotypien steht. Eine Bestätigung dieser Daten in weiteren Studien würde zu vermehrter Vorsicht bei der Selbst- und Bedarfsmedikation von Parkinsonpatienten Anlass geben.

LRRK2/PARK8 in Parkinson-Familien

Gasser T, Biskup S, Zimprich A, Dickson DW, Meitinger T, Wszolek ZK

Mov Disord 2005;20(suppl 10): S 107.

Ziel der Studie: Beschreibung von Mutationen im LRRK2 Gen auf Chromosom 12q11.2-q31.1 bei Parkinson-Familien.

Hintergrund: Wir haben zwei große Familien mit Parkinson-Syndrom im Längsschnitt verfolgt: Familie D (Western Nebraska) seit 1992 und Familie A (Deutsch-Kanadisch) seit 1991. Der Phänotyp der Familie D entspricht dem Bild eines idiopathischen Parkinson-Syndroms. Neuronaler Zellverlust und Gliose fanden sich in 4 Fällen. In einem dieser Fälle zeigte sich keine weitere Pathologie, in zwei Fällen zeigten sich Lewy Körperchen, die entweder im Hirnstamm oder diffus lokalisiert waren, und im letzten Fall (klinisch mit supranuklearer Paralyse) konnten Tau-Ablagerungen nachgewiesen werden. Der klinische Phänotyp der Familie A ist vergleichsweise heterogen und reicht von einem L-Dopa responsiven Parkin-

son-Syndrom hin zu Demenz, Dystonie und Amyotrophie. Autopsiefunde in 3 Fällen zeigten neuronale Degeneration und Gliose in der Substantia nigra ohne Lewy Körperchen. Stattdessen fanden sich ausgedehnte Ubiquitin Ablagerungen, eosinophile Granula, geringer Verlust von Vorderhornzellen, senile Plaques und einige neurofibrilläre Bündel. Im letzten Jahr gelang es uns, ein Linkage des PARK-8 Locus auf dem Chromosom 12q12 nachzuweisen.

Methodik: Hochauflösendes Rekombinations-Mapping und Sequenzieren von Kandidaten-Genen wurden in Familien A und D durchgeführt.

Ergebnisse: Uns gelang der Nachweis von Mutationen in dem LRRK2 (leucine rich repeat kinase 2) kodierenden Gen in Familie D (R1441C) und Familie A (Y1699C). Die Sequenzierung von 44 weiteren Parkinson-Familien ergab 3 zusätzliche Missense Mutationen und eine mögliche splice-site Mutation in kleineren Stammbäumen aus

den USA und Deutschland. Das neue Gen kodiert ein großes multifunktionales ROCO Protein, welches eine Proteinkinase der MAPKKK-Klasse inkludiert.

Schlussfolgerungen: Die Identifizierung von LRRK2 könnte bedeutende Auswirkungen auf das derzeitige Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungsprozesse haben.

Kommentar (GK Wenning): Diese

Arbeit illustriert das hohe Ausmaß phänotypischer Variabilität in LRRK2-Familien. Der nächste Schritt wird nun sein, die funktionelle Bedeutung der Mutationen in Zellkulturen und transgenen Modellen aufzudecken, um so Hypothesen für das gleichzeitige Auftreten von Synuclein- und Tau-assoziiierter Neurodegeneration in ein und derselben Familie zu generieren. Diese Arbeiten dürften auch interessante Einblicke in die Pathogenese der sporadischen Parkinson-Krankheit liefern.

Langzeitwirksamkeit von Istradefyllin bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom

Mark MH, 6002-US-007 Investigator Group

Mov Disord 2005;20(suppl 10): S 93.

Hintergrund: Die derzeitigen dopaminergen Therapien für das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) sind mit problematischer Langzeit-Tolerabilität und Wirkdauer assoziiert. Adenosin A2A Rezeptoren sind ein vielversprechendes non-dopaminerges Therapieziel in der Behandlung des IPS. Wir berichten hier über die Langzeitwirksamkeit von Istradefyllin, einem A2A Rezeptor-Antagonisten, bei Patienten mit fortgeschrittenem IPS und sub-optimaler Kontrolle durch L-Dopa Therapie.

Methodik: Es handelt sich um eine multizentrische und offene Langzeit-Studie bei früheren Teilnehmern an doppelblinden placebo-kontrollierten Studien mit Istradefyllin. Die Istradefyllin Tagesdosis betrug 40 mg/T, konnte aber zwischen 20 und 60 mg/T titriert werden. Die Wirksamkeit wurde mittels der OFF-Zeiten anhand von Patiententagebüchern bestimmt.

Ergebnisse: Die intent-to-treat Population bestand aus 496 Patienten. Zur Wirksamkeitsanalyse wurden die Pa-

tienten in zwei Gruppen eingeteilt: solche im Istradefyllin-Arm (Gruppe 1; n=315) oder im Placebo-Arm (Gruppe 2; n=181) in einer vorangegangenen Doppelblind-Studie. In Gruppe 2 wurden auch Patienten ohne Studien-Behandlung für mehr als 2 Wochen eingeschlossen. Demographisch waren beide Gruppen vergleichbar. Wirksamkeitsdaten aus den Doppelblind-Studien zeigen, dass Istradefyllin in einer Dosierung von 40 mg/T zu einer Reduktion der OFF Zeit um 1.1 Stun-

den führt. Bei Baseline zeigten Gruppe 1-Patienten 1.2 Stunden weniger OFF-Zeit als Gruppe 2-Patienten (4.4 versus 5.6 Stunden). Die gesamte OFF Zeit blieb bei Gruppe 1-Patienten über 52 Wochen konstant. Gruppe 2-Patienten zeigten dagegen eine Reduktion der OFF-Zeit um 0.7-0.9 Stunden innerhalb von 2 Wochen nach Therapiebeginn mit Istradefyllin. Die Größe der OFF-Zeit Reduktion war vergleichbar mit Befunden aus früheren Doppelblind-Studien.

Schlussfolgerungen: Patienten mit Istradefyllin-Vorbehandlung zeigten eine konstante Reduktion der OFF Zeit über den gesamten Zeitraum der offenen Studie. Patienten ohne Istradefyllin Vorbehandlung wiesen bei Baseline im Vergleich zur Gruppe 1 mehr OFF-Zeit auf, zeigten aber eine rasch einsetzende und über 52 Wochen persistierende Reduktion der OFF-Zeit um 0.7-0.9 Stunden unter der offenen Istradefyllin Behandlung.

Kommentar (GK Wenning): Die Istradefyllin-Studiendaten belegen eindrücklich, dass mit einem nicht-dopaminergen Therapieansatz eine klinisch relevante Besserung der L-Dopa induzierten motorischen Fluktuationen auch über einen längeren Zeitraum erreicht werden kann.

Die Prävalenz von Bewegungsstörungen in der Allgemeinbevölkerung

Wenning GK, Seppi K, Müller J, Köllensperger M, Kiechl, Willeit J et al

Mov Disord 2005;20(suppl 10): S 123.

Ziel der Studie: Bestimmung der Prävalenz von Bewegungsstörungen in der Allgemeinbevölkerung

Hintergrund: Weltweit wurden eine Reihe von Populationsstudien zur Prävalenz des idiopathischen Parkinson-

Syndroms und anderer Bewegungsstörungen durchgeführt. Dennoch ist die Gesamtprävalenz aller Bewegungsstörungen nach wie vor unbekannt.

Methodik: Querschnittsstudie einer geschlechts- und altersstratifizierten Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung von Bruneck (50 – 89 Jahre, n = 701). Eine detaillierte Anamnese sowie

eine ausführliche neurologische Untersuchung erfolgten bei allen Teilnehmern. Bewegungsstörungen (IPS, Tremor, Dystonie, Chorea, Tics, RLS) wurden aufgrund der Untersuchungsbefunde nach publizierten Standard-Kriterien diagnostiziert. Die Prävalenzraten von Bewegungsstörungen wurden gemäß der Alters- und Geschlechtsstruktur der Brunecker Bevölkerung korrigiert, welche der mitteleuropäischen Bevölkerung entspricht.

Ergebnisse: Die Teilnehmerquote betrug 92 %. Die Gesamtprävalenz aller Bewegungsstörungen war 20,72 % (23,63 % Frauen, 17,18 % Männer). Die Prävalenz eines Parkinson-Syndroms lag bei 6,28 %, das IPS hatte eine Prävalenz von 4,35 %. Prävalenzraten für RLS, essentiellen Tremor, Dystonie, Tics und Chorea waren 10,76 %, 5,53 %, 1,48 %, 0,39 % und 0,22%.

Schlussfolgerungen: Die beobachteten Prävalenzraten für Bewegungsstörungen waren in dieser Studie z.T. höher als in publizierten door-to-door Erhebungen aus anderen Ländern. Aufgrund der hohen Teilnahmequote sowie des methodischen Ansatzes müssen unsere Daten als repräsentativ für die mitteleuropäische Bevölkerung angesehen werden.

Kommentar (GK Wenning): Die vorliegenden Studiendaten weisen auf eine hohe Gesamtprävalenz von Bewegungsstörungen in der Allgemeinbevölkerung hin. Ein Großteil der Fälle war trotz z.T. ausgeprägter Symptomatik nicht diagnostiziert und unzureichend oder gar nicht therapiert. Die Prävalenzraten aus der Brunecker-Studie sollten dazu beitragen, breites Interesse an Bewegungsstörungen sowohl in der Ärzteschaft als auch in der Allgemeinbevölkerung zu fördern.

JOIN THE *Movement!*

Die Movement Disorder Society besteht seit 1985 und ist die größte internationale Fachgesellschaft für die neurologische Subspezialität Bewegungsstörungen. Derzeit hat sie mehr als 2000 Mitglieder aus allen Kontinenten.

Ihre Ziele und Aufgaben sind die Förderung der Neurowissenschaften auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen, Fortbildung für Kliniker, Wissenschaftler und Angehörige anderer Gesundheitsberufe, Anbieten eines Forums für Kontakte, Ideenaustausch und wissenschaftliche Zusammenarbeit, unter anderem in Form des Journals, des jährlichen internationalen Kongresses und Symposien, sowie Einflussnahme auf gesundheitspolitische Maßnahmen und Zusammenarbeit mit anderen professionellen und Laienorganisationen.

Die Vorteile einer MDS-Mitgliedschaft

Journal

Die Mitgliedschaft beinhaltet ein Abonnement für die Druckausgabe des monatlich erscheinenden Journals Movement Disorders, die DVDs und die online-Ausgabe. Die derzeitigen Herausgeber sind Professor Günther Deuschl und Professor Christopher Goetz, mit einem Editorial Board bestehend aus 32 internationalen Experten. Die zweimal jährlich erscheinenden DVDs enthalten Videomaterial über Bewegungsstörungen zu publizierten Artikeln. Zusätzlich werden Supplements zu speziellen und aktuellen Themen herausgegeben.

Weiterbildungsprogramm

MDS-Mitglieder haben den Vorteil reduzierter Teilnahmegebühren für den jährlichen International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders und für zahlreiche weitere klinische und wissenschaftliche Veranstaltungen der MDS einschließlich praktischer klinischer Workshops. Das Fortbildungsprogramm ist ein Schwerpunkt in der weiteren Entwicklung der Movement Disorder Society, mit ständig zunehmender Anzahl und geographischer Verbreitung der Aktivitäten.

Website mit »Members only«-Bereich

Die Website bietet aktuelle Informationen. Mitglieder haben Zugang zur Online-Ausgabe des Journals inklusive al-

ler Volltext-Artikel, die seit Jänner 1999 erschienen sind. Außerdem können elektronisch publizierte, zum Druck angenommene Artikel im Volltext eingesehen werden.

Membership Directory

Eine Liste aller MDS-Mitglieder mit Kontaktdaten wird den einzelnen Mitgliedern zur Verfügung gestellt.

Newsletter

Ein vierteljährlich erscheinender Newsletter, »Moving Along« enthält fachliche Diskussionsforen und aktuelle Informationen über neue Entwicklungen wie klinische Studien, Kongresse und Meetings sowie Entwicklungen in der Gesundheitspolitik mit Relevanz für Patienten mit Bewegungsstörungen.

Wahlen

Beteiligung an der Wahl der Officers und des International Executive Committee (IEC) alle 2 Jahre.

Für weitere Informationen:

The Movement Disorder Society

International Secretariat
555 East Wells Street,
Suite 1100, Milwaukee,
WI 53202-3823, USA
Tel: +1 414-276-2145
Fax: +1 414-276-3349
E-mail: info@movementdisorders.org
www.movementdisorders.org



Laudatio Prof. Kurt Jellinger



*Herr Prof. Dr. Kurt Jellinger wurde am 28. Mai 1931 in Wien geboren und hat dort im Alter von nur 24 Jahren am 14. April 1956 sein Medizinstudium mit einer Promotion sub auspiciis praesidentis rei publicae beendet. Wie viele hochbegabte junge Mediziner zog es auch ihn mit Vehemenz in die Hirnforschung und er hat in den folgenden Jahren sowohl eine klinische Ausbildung im Fach Neurologie wie eine neuropathologische Fachausbildung absolviert. Damit folgte Kurt Jellinger einer die neurologische Forschung seit Charcots Zeiten befruchtende Tradition kliniko-pathologischer Korrelationen, welche sein lebenslanges wissenschaftliches Wirken bestimmen sollte. Von 1957 bis 1976 war er am Neurologischen Institut der Universität tätig und parallel dazu zwischen 1957 und 1963 Assistent und später Oberarzt an der Abteilung für Neurologie und Psychiatrie des Wiener AKH. Im Jahre 1966 erhielt er die *venia legendi* für das Fach Neurologie, wurde 1971 zum außerordentlichen Professor und 1973 zum Professor für Neuropathologie ernannt. 1976 übernahm er die Leitung der*

klinischen Abteilung für Neurologie am Krankenhaus Wien Lainz, welche er bis 1997 ununterbrochen inne hatte. Er blieb der Verbindung aus klinischer Neurologie und neuropathologischer Forschung auch weiterhin treu und gründete 1977 das Ludwig-Bolzmann-Institut für klinische Neurobiologie mit dem Standort in Wien Lainz, dessen Agenden er seit 2002 im Institut für klinische Neurobiologie in Wien weiter führt.

Hinter diesen nüchternen Fakten seiner beruflichen Stationen verbirgt sich eine außerordentlich produktive jahrzehntelange Tätigkeit als klinischer Neurologe, neurologischer und neuropathologischer Forscher. Kurt Jellinger verkörpert im besten Sinne den Begriff der »klinischen Neuropathologie« mit welcher der enge Konnex zwischen klinischer Phänomenologie, Nosologie und neuropathologischem Befund gemeint ist, welcher sein gesamtes Wirken charakterisiert. Kurt Jellinger ist einer der mit Abstand produktivsten Forscher in den Neurowissenschaften in Österreich: Er hat mehr

als 500 Originalarbeiten publiziert und eine ebenso große Zahl an Review-Artikeln und Buchkapiteln verfasst, sowie mehrere Bücher herausgegeben. Die Zahl seiner Vorträge an nationalen und internationalen Kongressen geht weit über 1.000 hinaus und sein Terminkalender ist auch Jahre nach seiner Pensionierung noch immer mit Vortragseinladungen zu großen internationalen Kongressen gefüllt. Kurt Jellinger war über Jahrzehnte Herausgeber der *Acta Neuropathologica* sowie Herausgeber und Mitglied des Editorial Boards, einer großen Zahl internationaler Fachzeitschriften auf dem Gebiet der Neuropathologie und klinischen Neurologie – unter anderem *Clinical Neuropathology*, *J Neurol Sciences*, *Brain Pathology*, *Exp Neurology* – um nur einige wenige zu nennen.

Die bedeutendsten wissenschaftlichen Beiträge von Kurt Jellinger umspannen einen weiten Bogen, beginnend von der Neurotraumatologie über wegweisende Arbeiten zur Neuroonkologie, zu den Zirkulationsstörungen des Rückenmarkes bis hin zu neurodegenerativen Erkrankungen. Gerade im letzteren Bereich hat er besonders maßgeblich zum derzeit gültigen internationalen Wissensstand beigetragen: Er war beteiligt an der Entwicklung des neuropathologischen Stadiensystems für die Alzheimer-Krankheit, der Definition der klinisch-pathologischen Kriterien neurodegenerativer Parkinson-Syndrome wie PSP, Demenz mit Lewy-Körperchen sowie der Klassifikation der verschiedenen Parkinson-Syndrome. Seine Beiträge zu den pathologischen Substraten der Parkinson-Demenz, den klinisch-pathologischen Korrelationen von Einzelsymptomen der Parkinson-Krankheit und deren Verlaufsvarianten waren entscheidend für unser heutiges Verständnis. In jüngerer Zeit hat er im Rahmen einer Gastprofessur an der Klinik für Neurologie in Innsbruck erstmals eine neuropathologische Stadieneinteilung für die Multi-System-Atrophie vorgelegt. Auch in der Erforschung der Alzheimer-Demenz und der Klassifikation der dementiellen Prozesse des Gehirns sind Kurt Jellingers Arbeiten von grundlegender Bedeutung, wie er auch auf nationaler Ebene als Präsident der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft wichtige Forschungsimpulse setzen konnte.

Nicht überraschend für einen derartig produktiven Wissenschaftler und Kliniker ist Kurt Jellinger über die Jahre mit

zahlreichen Auszeichnungen und Ehrungen bedacht worden: er ist Ehrenmitglied vieler ausländischer Fachgesellschaften für Neurologie, Neuropathologie und Neurochirurgie – beispielhaft seien die amerikanische, englische und deutsche Gesellschaft für Neuropathologie genannt oder die deutsche und französische Gesellschaft für Neurologie. Die World Federation of Neurology hat Kurt Jellinger mehrfach in ihre Leitungsgremien berufen, in der EFNS leitete er über Jahre das Scientific Panel zur Neuropathologie und hat darüber hinaus auf europäischer Ebene in verschiedenen EU-Arbeitsgruppen die neurowissenschaftliche Forschungsförderung mit aufgebaut und evaluiert.

Es würde zu weit führen in dieser Würdigung alle Ehrungen und Preise aufzulisten, welche Kurt Jellinger erhalten hat. Wiederum beispielhaft seien genannt der »Man of the Year Award« der American Bibliographic Society, der Meritorious Service Award der American Association for Neuropathology, die Alfons-Maria-Jakob Medaille der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie aber auch die Aufnahme als corresponding member in die American Neurological Association. All dies zeigt, dass die Leistungen von Kurt Jellinger weit über die Grenzen Österreichs und Europas hinaus Anerkennung gefunden haben, sodass es der Österreichischen Gesellschaft zur Ehre gereicht, Kurt Jellinger die Ehrenmitgliedschaft der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie zu übertragen. Damit soll auch und ganz besonders sein Verdienst um die österreichische Neurologie gewürdigt werden, welche er über Jahrzehnte auf vielfältige Weise in ihrer Entwicklung gefördert und mitbestimmt hat – darunter auch als Präsident der früheren ÖGNP, als Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neuroonkologie, als Vizepräsident der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft oder auch als Vorstandsmitglied der Österreichischen Parkinson Gesellschaft. Wir wünschen Kurt Jellinger im Namen aller Mitglieder der ÖGN weiterhin Gesundheit und ungebrochenen Elan für die Sache der Neurowissenschaften – vor allem aber viel Freude und Zufriedenheit in seinem ärztlich-neurologischen Wirken, seiner neurowissenschaftlichen Tätigkeit und in seinem ganzen Leben.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung der ÖGN Mitteilungen

Kongresskalender 2005/06

September 09, 2005
**Symposium über Gleichgewichts-,
Bewegungs- und Gangstörungen***Contact:*

Fr. Grillenberger,
Neurologische Abteilung der OÖ
Landes-Nervenklinik
Wagner-Jauregg Linz, Austria
TEL:+43-732-6921-25701
FAX:+43-732-6921-25704
E-mail: NeurologieSekr.wj@gespag.at
Web site: www.wagner-jauregg.at

September 17-21, 2005
**9th European Federation of
Neurological Societies Congress.**
Athens, Greece*Contact:*

EFNS, Neurological Hospital
Rosenhugel, Riedelgasse 5, A-1130,
Vienna, Austria;
TEL: 43-1-880-00-270
FAX: 43-1-88-92-581
E-mail: headoffice@efns.org

September 25-28, 2005
**130th Annual Meeting of the
American Neurological Association**
San Diego, CA, USA*Contact:*

American Neurological Association,
5841 Cedar Lake Road, Suite 204,
Minneapolis
TEL: +1-952-545-6284
FAX: +1-952-545-6073
E-mail: lorijanderson@msn.com
Web site: www.aneuroa.org

Oktober 5-8, 2005
**37th International Danube
Symposium**
Ljubljana, Slowenien*Contact:*

Prof. Zvezdan Pirtosek
E-mail: zvezdan.pirtosek@kclj.si

Oktober 13-15, 2005
**Alpine Basal Ganglia Club, Graz,
Austria***Contact:*

Evelyn Muik, Abteilung für
Neurologie, Medizinische Universität
Graz, Auenbruggerplatz 22,
8036 Graz, Austria
TEL: +43-316-385-3136
FAX: +43316-325520
E-mail: evelyn.muik@meduni-graz.at
Web site: www.meduni-graz.at/
neurologie/ABGC.htm

Oktober 14, 2005
**Funktionelle Bildgebung des
Gehirns**
**Sozialmedizinisches Zentrum Ost,
Wien, Austria**

Contact: Univ.-Prof. Roland
Beisteiner, Univ.-Doz. Martin Graf
Univ.-Klinik für Neurologie und
Radiologie
TEL: +43 1 40400 3117
E-mail:
roland.beisteiner@meduniwien.ac.at
Web site: www.oegkn.at/tagung.htm

November 5-11, 2005
18th World Congress of Neurology
Sydney, Australia
Web site: www.wen2005.com**Februar 22-26, 2006**
World Parkinson Congress
Washington D.C., USA
E-mail: info@worldpdcongress.org
Web site: www.worldpdcongress.org**April 1-8, 2006**
**American Academy of Neurology
Annual Meeting**
San Diego, California, USA
Web site: www.aan.com**April 6-8, 2006**
**38th International Danube
Symposium for Neurological
Sciences and Continuing
Education**
Brünn, Tschechische Republik*Contact:*

Univ.-Prof. Dr. Ivan Rektor
Marsaryk University
E-mail: yveta.brenkova@fnusa.cz

Diese Sonderausgabe konnte erstellt
werden mit freundlicher
Unterstützung der Drucklegung von
Lundbeck Austria GmbH.

Kontaktadresse:
Lundbeck Austria GmbH
Dresdner Straße 82
A-1200 Wien
Tel: +43/1/33107-0,
Fax: +43/1/33107-9
www.lundbeck.at

Impressum:
Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft,
Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020
Innsbruck, Fon: +43/512/504/3850, Fax: +43/512/
504-3852 • Für den Inhalt verantwortlich: O.Univ.-
Prof. Dr. W. Poewe, A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning,
OÄ Dr. R. Katzenschlager • Editor: A.Univ.-Prof.
Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anich-
str. 35, A-6020 Innsbruck, Fon: + 43/512/504/3850,
Fax: +43/512/504-3852, e-mail: gregor.wenning@
uibk.ac.at; Co-Editor: OÄ Dr. R. Katzenschlager,
Neurolog. Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien,
e-mail: regina.katzenschlager@chello.at • Konzeption:
Helmut Haid, Bettelwurfstraße 2, A-6020 Inns-
bruck • Druck: Tiroler Repro, A-6020 Innsbruck •
August 2005