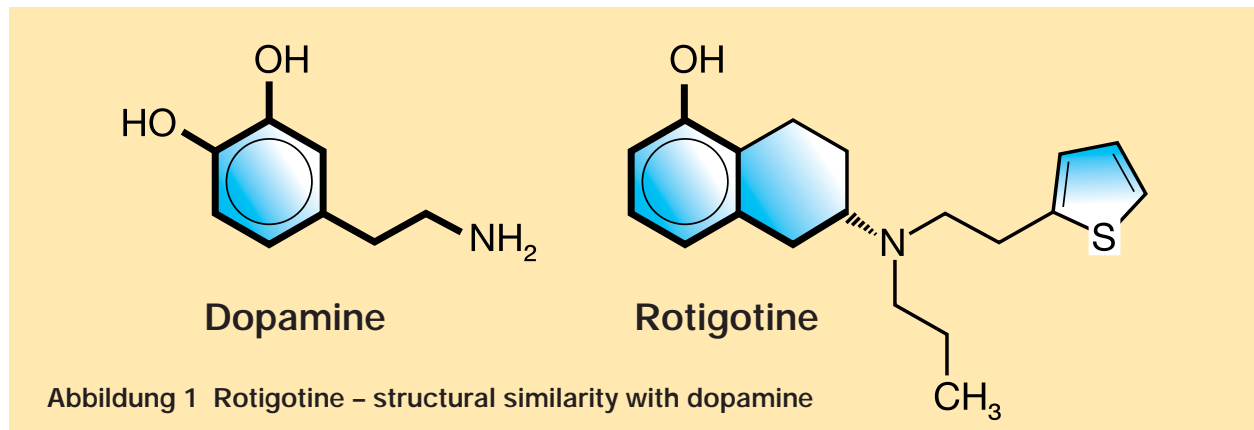


# P-aktuell.

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

## Rotigotin: Kontinuierliche dopaminerge Stimulation



### Editorial

**T**rotz erheblicher Fortschritte in der symptomatischen Therapie des M. Parkinson in den letzten Jahren treten nach wie vor bei einem großen Teil der Patienten im Lauf der Behandlung Komplikationen im Sinn von motorischen Wirkungsschwankungen und oft auch Dyskinesien auf. Die pathogenetischen Grundlagen, die dieser oft sehr behindernden Änderung im Therapieansprechen zugrunde liegen, sind nicht ganz vollständig geklärt. Es gilt jedoch als gesichert, dass einerseits der Schweregrad des Neuronenverlustes und das Erkrankungsalter eine Rolle spielen, dass aber die Art der verwendeten Therapie ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die Entwicklung motorischer Komplikationen hat.

Fast alle derzeit verwendeten dopaminergen Ersatztherapien haben gemeinsam, dass damit nicht die beim Gesunden vorhandenen relativ gleichmäßigen Dopaminspiegel im synaptischen Spalt erzielt werden können. Die daraus resultierende kurzfristige und wiederholte Stimulation der Dopaminrezeptoren gilt heute als ein Hauptauslöser für motorische Komplikationen. Ausweichmöglichkeiten bestehen zwar

in Form verschiedener externer Pumpsysteme, die Dopaminagonisten oder L-Dopa selbst kontinuierlich zuführen, entweder subkutan oder direkt ins Jejunum. Aufgrund der Aufwändigkeit dieser Verfahren sind sie jedoch auf Patienten mit oral nicht beherrschbaren Fluktuationen beschränkt; zur Prophylaxe von motorischen Komplikationen, also frühzeitig im Verlauf, sind sie nicht praktikabel.

Die vorliegende Ausgabe des P-aktuell hat die diesjährige Zulassung des Rotigotin-Pflasters für die Therapie des M. Parkinson zum Anlass. Mit der transdermalen Verabreichung des nicht-ergolinen Dopaminagonisten Rotigotin kann erstmals dem Prinzip einer kontinuierlichen Zufuhr eines Antiparkinson-Medikamentes auf nicht-invasivem Weg entsprochen werden. Somit steht eine klinisch relevante Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten beim M. Parkinson zur Verfügung.

In dieser Ausgabe des P-aktuell haben Professor Poewe und seine Mitarbeiterin Katharina Mair die wesentlichen Informationen zu Pharmakologie und den bisher verfügbaren Studiendaten zusammengefasst, und zwar zur Anwendung von Rotigotin als Monotherapie beim frühen M. Parkinson als auch als Teil einer Kombinationstherapie bei fortgeschrittener Erkrankung.

R. KATZENSCHLAGER

## ROTIGOTIN-PFLASTER in der Parkinsontherapie

K. J. Mair, W. Poewe, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

### Einleitung

Trotz der beeindruckenden Erfolge einer L-Dopa Substitutionstherapie des Morbus Parkinson und der Entwick-

lung zahlreicher neuer Dopaminagonisten bestehen in der praktischen Parkinson-Therapie noch immer ungelöste Probleme bei der Medikamenten-

zufuhr. Die insbesondere in fortgeschrittenen Stadien der Parkinson-Krankheit erforderliche Einnahme von mehr als einem Medikament in →

mehr als drei Dosierungen pro Tag führt nach jüngeren Untersuchungen bei der Mehrzahl der Patienten zu zum Teil gravierenden Compliance-Problemen. Die Dopamin-Substitution durch intermittierende Einzeldosen von L-Dopa ist darüber hinaus mit deutlichen Blutspiegel-Schwankungen und Schwankungen der striatalen Dopamin-Spiegel verbunden, welche zu »pulsatiler« Dopamin-Rezeptor-Stimulation führen. Letztere wird als ein Hauptmechanismus für die Entstehung der motorischen Spätkomplikationen einer L-Dopa-Therapie angesehen (Olanow *et al*, *Neurology* 2000). Wirkungsschwankungen und medikamentös induzierte Dyskinesien in späten Phasen der Parkinson-Krankheit können tatsächlich durch kontinuierliche Medikamentenzufuhr mittels subkutaner Infusionen von Dopaminagonisten oder Intrajugal-Infusionen von L-Dopa mindestens teilweise ausgeglichen werden. Vor diesem Hintergrund wurde bereits vor knapp 20 Jahren versucht, transdermale, kontinuierliche Applikationsformen von Dopaminagonisten zu entwickeln (Coleman, *Mov Disord* 1989). Mit dem nicht-ergolinen Dopaminagonisten Rotigotin steht nun erstmals eine für die Parkinson-Therapie zugelassene transdermale Formulierung eines dopaminergen Pharmakons zur Verfügung. Im folgenden werden die Pharmakologie und bisher verfügbaren Studiendaten zur Anwendung von Rotigotin sowohl in der initialen Monotherapie wie auch als Add-on-Behandlung bei L-Dopa behandelten Parkinson-Patienten mit Wirkungsfuktuationen dargestellt, zusammen mit Informationen zur praktischen Anwendung dieser neuen Therapieoption des Morbus Parkinson.

## Rotigotin – Pharmakologie

Rotigotin ist ein lipidlöslicher, non-ergoliner, selektiver D3/D2/D1 Dopaminagonist, dessen Wirksamkeit in verschiedenen Parkinson-Tiermodellen nachgewiesen werden konnte (Belluzzi, *Mov Disord* 1994; Beaulieu, *Eur J Pharmacol* 1984; van der Weide, *Eur J Pharmacol* 1986). Es handelt sich um ein linksdrehendes Enantiomer einer razemischen Aminotetralin-Verbindung, welches eine ähnliche Strukturformel wie Dopamin und Apomorphin besitzt (Abbildung 1). Weitere Rezeptor-Affinitäten bestehen für 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren (agonistisch) und 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren (antagonistisch) sowie für  $\alpha$ 2-adrenerge-Rezeptoren (antagonistisch). Aufgrund seiner Lipidlöslichkeit ist Rotigotin ein geeigneter Kandidat für die transdermale Applikation. Humane pharmakokinetische Studien haben steady-state Plasmaspiegel von Rotigotin nach 8 bis 12 Stunden und eine gleichmäßige Medikamentenabgabe durch die 24-stündige Pflasterapplikation gezeigt (Abbildung 2). Die Halbwertszeit von Rotigotin beträgt ca. 5 bis 7 Stunden (Pfeiffer, *Neurology* 2005).

Die transdermale Applikationsform

erhielt im Februar 2006 von der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA die Zulassung als Monotherapie zur symptomatischen Behandlung des frühen idiopathischen Parkinson-Syndroms. In Österreich erfolgte die Markteinführung in der oben genannten Indikation bereits vor wenigen Monaten (derzeit noch rote Box).

## Datenlage aus klinischen Studien

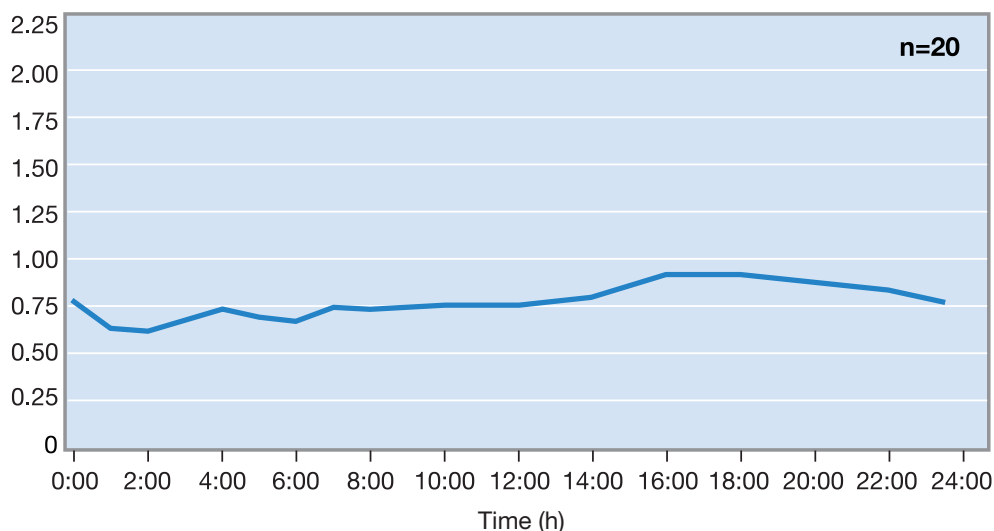
Die Wirksamkeit sowie die Sicherheit von transdermale Rotigotin wurde sowohl als initiale Monotherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter Parkinson-Erkrankung als auch als Add-on-Behandlung bei Patienten mit Wirkungsfuktuationen unter chronischer L-Dopa Therapie untersucht.

### Initiale Monotherapie

Bislang wurden drei randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Rotigotin in der frühen medikamentösen Therapie des Morbus Parkinson publiziert.

Die von der Parkinson Study Group durchgeführte Studie mit 242 eingeschlossenen Patienten war eine rando-

Abbildung 2 Mittlere Plasmakonzentration von Rotigotin bei 20 Probanden bei abdominaler Applikation



misierte, multizentrische, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie (*PSG, Arch Neurol 2003*). Sie war als elfwöchige Dosisfindungsstudie konzipiert. Die Patienten wurden in 5 Parallel-Gruppen randomisiert: 49 Patienten erhielten täglich ein 10 cm<sup>2</sup>-Pflaster mit einer Abgabemenge von 2 mg Rotigotin/24h, 47 Patienten ein 20 cm<sup>2</sup>-Pflaster (4 mg/24h), 48 Patienten ein 30 cm<sup>2</sup>-Pflaster (6 mg/24h) und 51 Patienten ein 40 cm<sup>2</sup>-Pflaster (8 mg/24h), 47 Patienten erhielten Placebo. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten war 61,4 Jahre, die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 1,3 Jahre und der mittlere Summenwert der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens) und Teil III (motorischer Status) zu Baseline war 26,4 Punkte (von maximal 160 Punkten). 36,4% der Patienten waren weiblich. Als primärer Endpunkt wurde die Änderung des Summenwertes des UPDRS Teil II und III zwischen Ausgangsvisite und nach 11 Wochen Behandlung festgelegt. Nach elfwöchiger Behandlung mit Ro-

tigotin zeigte sich in den Verumgruppen eine dosisabhängige Verbesserung des UPDRS II und III Summenscores gegenüber Placebo. In der intention-to-treat Analyse war die Verbesserung für die 6 mg/24h-Gruppe und für die 8 mg/24h-Gruppe mit -4,83 und -5,23 Punkten statistisch hoch signifikant im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,001$ , siehe Abbildung 3). Die ADL-Werte (UPDRS II) hatten sich nur in der 8 mg/24h-Gruppe signifikant gegenüber Placebo verbessert, während die Werte in der motorischen Untersuchung (UPDRS III) sich sowohl in der 6 mg/24h- als auch in der 8 mg/24h-Gruppe verbessert hatten. Nach dem Ausschleichen der Studienmedikation näherten sich die UPDRS-Werte in allen Behandlungsgruppen wieder den Ausgangswerten an.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren (Rotigotin versus Placebo): Übelkeit (47% versus 15%), Erbrechen (16% versus 2%) und Schläfrigkeit (22% versus 4%). Hautirritationen waren zwar häufig (bei ca. der Hälfte der Patienten in der 6 mg/24h- und 8 mg/24h-Gruppe), aber meistens von milder bis mäßiggradiger Intensität. Wenn auch unter den höheren Rotigotin-

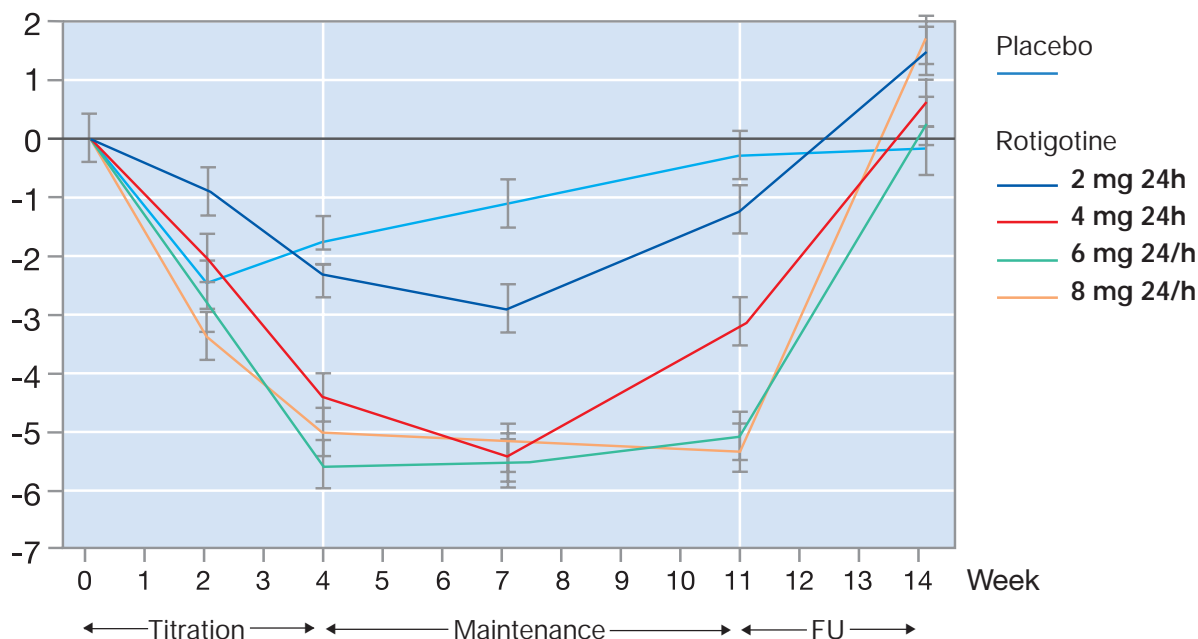
Dosierungen Hautreaktionen häufiger waren, so traten sie bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten bereits bei der initialen Applikation der Placebopflaster (während der Placebo-Run-in-Phase) auf. Bei 22 Patienten führten unerwünschte Nebenwirkungen zu einer frühzeitigen Beendigung der Studie, in acht Fällen aufgrund von Hautirritationen, bei zwei Patienten wegen Einschlafattacken während des Autofahrens, bei weiteren zweien aufgrund von Kopfschmerzen.

Auf den Grundlagen der Ergebnisse der obigen Dosisfindungsstudie wurden zwei weitere Untersuchungen der Wirksamkeit von Rotigotin in der Behandlung des frühen M. Parkinson durchgeführt. Eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie hatte eine Behandlungsdauer von 27 Wochen (*Watts, Mov Disord 2004*). 277 Patienten wurden im Verhältnis 2 zu 1 (Rotigotin bzw. Placebo-Therapie) randomisiert. Patienten im Rotigotin-Arm wurden über eine 3-wöchige Titrationsphase in wöchentlichen 2 mg/24h-Schritten (entsprechen 10 cm<sup>2</sup>) bis zum Erreichen einer optimalen Symptomkon-

Abbildung 3

Mean change in score

n = 242



trolle oder einer maximalen Dosis von 6 mg/24h (30 cm<sup>2</sup> Pflaster) täglich aufdosiert. Die erreichte Erhaltungsdosis wurde sechs Monate konstant gehalten. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten war 62,9 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer zu Studienbeginn betrug 1,3 Jahre, 34,8 % der Patienten waren weiblich. Primärer Endpunkt war die Änderung der Summenwerte von UPDRS Teil II und III am Ende der Behandlung im Vergleich zu Baseline sowie der Prozentsatz der »Responder« (Patienten mit einer mindestens 20%igen Verbesserung des Scorewertes der UPDRS Teil II plus III).

Die mittlere Dosis von Rotigotin zu Woche 27 betrug bei mehr als 90 % der Verumgruppe 6 mg/24h. Verglichen mit der Placebogruppe zeigte die Verumgruppe signifikante Verbesserungen im UPDRS Teil II und III zu Ende der Behandlung (mittlere Verbesserung -3,98 Punkte, in der Placebogruppe Verschlechterung von 1,31 Punkte,  $p < 0,0001$ ). Eine signifikant höhere Responderrate fand sich in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe. (48% versus 19%;  $p < 0,0001$ ). Bei den Patienten, bei denen Rotigotin bis zur Höchstdosis von 6 mg/24h aufdosiert wurde, stiegen auch die Rotigotin-Plasmaspiegel proportional mit der Dosiserhöhung und blieben während der Erhaltungphase stabil.

Folgende Nebenwirkungen traten häufiger in der Verumgruppe gegenüber Placebo auf: Hautirritationen (43% versus 12%), Übelkeit (41% versus 17%), Schläfrigkeit (33% versus 19%), Schwindel (19% versus 13%) und Erbrechen (9% versus 1%).

Zusätzlich zur obigen Studie wurde eine weitere Monotherapiestudie mit Rotigotin bei früher Parkinson-Erkrankung durchgeführt, welche neben Placebo einen aktiven Komparatorarm mit dem oralen Dopaminagonisten Ropinirol hatte (Giladi, WPC 2006). Es wurden 561 Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2 zu 2 zu 1 (Rotigotin zu Ropinirol zu Placebo)

randomisiert. In der Titrationsphase, die bis zu 13 Wochen dauerte, wurde bis zum Erreichen einer optimalen Symptomkontrolle oder bis zur maximalen Dosis von 8 mg/24h (2x 20 cm<sup>2</sup> Pflaster) Rotigotin bzw. 24 mg Ropinirol täglich aufdosiert. Die doppelblinde Erhaltungstherapie wurde sechs Monate konstant gehalten. Als primärer Endpunkt wurde wiederum die Responderrate berechnet (Patienten mit mindestens einer 20%iger Verbesserung des Scorewertes der UPDRS Teil II und III).

52% der Patienten unter Rotigotin, 68% der Patienten unter Ropinirol und 30% der Patienten unter Placebo waren nach oben genannter Definition »Responder«. Damit war Ropinirol besser wirksam als Rotigotin, die zuvor definierte statistische »non-inferiority-Schwelle« wurde verfehlt, d.h. es konnte statistisch nicht nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Rotigotin äquivalent zu der bisherigen Standardtherapie (in diesem Fall Ropinirol) ist. Allerdings zeigte sich bei der in dieser Studie als Höchstdosis gewählten Rotigotindosis von 8 mg/24h eine ähnliche Wirksamkeit wie in der Subgruppe der Patienten mit einer Ropinirol-dosis von 12 mg/d. In den Absolutwerten der UPDRS Teile II plus III beobachtete man zum Ende der Behandlung in der Rotigotin-Gruppe eine mittlere Verbesserung von -6,83 Punkten, in der Ropinirol-Gruppe -10,78 Punkte, und in der Placebo-Gruppe eine Verbesserung von -2,33 Punkte.

Mit Ausnahme der Hautirritationen war das Nebenwirkungsprofil von Rotigotin und Ropinirol ähnlich. Das Auftreten von Übelkeit, Schwindel und Schläfrigkeit war etwas seltener unter Rotigotin als unter Ropinirol (29% vs 36%, 13% vs. 17% und 21% vs. 28,5%).

Zusammenfassend haben diese drei randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien gezeigt, dass die transdermale Applikation von Rotigotin eine wirksame, einmal täglich zu

verabreichende Behandlung von Parkinson-Patienten im frühen Krankheitsstadium darstellt. Die Studien konnten nachweisen, dass Rotigotin in einer Dosierung von 2 mg/24h bis 8 mg/24h eine gute Verträglichkeit aufweist. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit und Schwindel entsprechen den typischen dopaminergen Nebenwirkungen wie sie bei den Dopaminagonisten bekannt sind. Andere Nebenwirkungen, die öfter in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe auftraten, sind Hautirritationen, welche bei 5 – 8% der Patienten zu einem Abbruch der Behandlung führten. Bei der Mehrzahl der Patienten waren die Hautirritationen von milder bis mäßiger Ausprägung und klangen spontan nach Wechsel der Applikationsstelle schnell ab.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien erfolgte die Zulassung von transdermale Rotigotin als Monotherapie zur symptomatischen Behandlung des frühen idiopathischen Parkinson-Syndroms.

### **Add-on Therapie zur Behandlung von Patienten mit Wirkungsfluktuationen**

Vor kurzem wurden auch die Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie zur Wirksamkeit von Rotigotin in der Behandlung von Patienten mit L-Dopa-induzierten Wirkungsfluktuationen in Abstraktform vorgestellt. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und Pramipexolkontrollierte Studie (Poewe et al., WPC 2006). Dabei wurden 506 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2 zu 2 zu 1 randomisiert (Rotigotin n=204, Pramipexol n=201, Placebo n=101). Die maximale Dosis von Rotigotin betrug 16 mg/24h (entspricht 80 cm<sup>2</sup>), die von Pramipexol (Salz) 4,5 mg/d (entspricht Sifrol® 3,15 mg/d). Die Titrationsphase dauerte bis zu 7 Wochen, die Erhaltungphase 16 Wochen. Als primäre Endpunkte wurden die Veränderung der absoluten

OFF-Zeit sowie die Anzahl der »Responder« (Patienten mit einer Verringerung der absoluten OFF-Zeit um 30% oder mehr) bestimmt.

Zu Ende der 16wöchigen Erhaltungsphase konnte in der Rotigotin-Gruppe eine mittlere Reduktion der täglichen OFF-Zeit um 2,44h erreicht werden, in der Pramipexol-Gruppe eine Reduktion um 2,82h und in der Placebo-Gruppe eine Reduktion um 0,88h ( $p < 0,001$  für Rotigotin versus Placebo). Die Differenz von 0,38h in der OFF-Zeit Reduktion unter Rotigotin und Pramipexol in dieser Studie lag unter der vordefinierten »non-inferiority-Schwelle«, sodass beide Substanzen als gleich wirksam angesehen werden.

Als Nebenwirkungen traten in der Rotigotin-Gruppe am häufigsten Hautirritationen (20,5%) und Übelkeit/Erbrechen (17,1%) auf, während unter Pramipexol häufiger über psychiatrische Nebenwirkungen wie Halluzinationen (21,3%) und über Dyskinesien (15,3%) berichtet wurde. Schläfrigkeit kam in beiden Verum-Gruppen annähernd gleich oft vor (Rotigotin 12,2%, Pramipexol 11,9%).

### Bedeutung von Rotigotin in der klinischen Praxis

Die bisher vorliegenden Studiendaten von Rotigotin in der Behandlung der frühen Parkinson-Erkrankung zeigen eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit dieses Dopaminagonisten in transdermaler Applikation. Die praktische Anwendung ist derzeit noch auf die Monotherapie der frühen Parkinson-Erkrankung beschränkt. Allerdings sind die Studienergebnisse von Rotigotin als add-on Therapie bei Patienten mit L-Dopa Wirkungsflektuationen eingereicht, sodass demnächst eine Zulassungserweiterung erfolgen könnte. Die bisherigen Vergleichsdaten aus klinischen Studien lassen gleichartige Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Rotigotin und den oral verabreichten nicht-ergolinen Dopaminago-

nisten erkennen. Wenngleich nicht in den klinischen Studien direkt erforscht, bietet die transdermale Applikation wichtige praktische Vorteile (siehe Kästen).

#### Mögliche Vorteile einer transdermalen Applikation bei M. Parkinson:

- einmal tägliche Gabe
- erhöhte Compliance
- fehlende gastrointestinale Interaktion mit Nahrungsmitteln oder oralen Pharmaka
- Medikamentengabe bei Patienten mit Schluckstörungen / perioperative Therapie
- Umgehung des First-pass-Effektes in der Leber

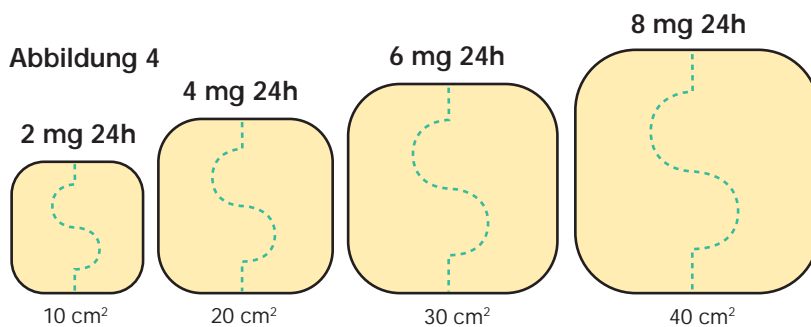
#### Praktische Anwendung/Dosierung:

Neupro® wird einmal täglich auf die Haut aufgebracht, der Applikationszeitpunkt kann unabhängig von Mahlzeiten gewählt werden. Das Pflaster sollte jeden Tag ungefähr um die gleiche Uhrzeit appliziert werden, die Haut sollte sauber, trocken (keine Creme, Öl, Lotionen oder andere Hautpflegeprodukte), intakt und gesund sein, behaarte Hautareale müssen mindestens 3 Tage vor der Applikation rasiert werden. Bevorzugte Klebestellen sind ventrales Abdomen, Vorderseite der Oberschenkel, Hüfte, Flanke, Schulter oder Oberarm. Um das Risiko von Hautirritationen zu minimieren, soll die Appli-

kationsstelle täglich gewechselt werden und erst wieder in 14 Tagen verwendet werden. Normale Aktivitäten wie etwa Duschen, Baden und Sport beeinflussen die Wirksamkeit des Pflasters nicht – Sauna, heiße Bäder oder direkte Sonneneinstrahlung sollen vermieden werden. Da die Außenschicht von Neupro® Aluminium enthält, muss das Pflaster vor einer MRT-Untersuchung oder einer Kardioversion entfernt werden, um Hautverbrennungen zu vermeiden.

Die Dosierung des Dopaminagonisten erfolgt über die verwendete Pflastergröße bzw. Zahl der aufgeklebten Pflaster (Abbildung 4). Neupro® ist in vier Pflastergrößen/Wirkstärken erhältlich: 2mg/24h Rotigotin (10cm<sup>2</sup>), 4mg/24h Rotigotin (20 cm<sup>2</sup>), 6mg/24h Rotigotin (30 cm<sup>2</sup>) und 8mg/24h Rotigotin (40 cm<sup>2</sup>). Die Aufdosierung erfolgt wöchentlich um 2mg/24h, die Titration dauert also maximal vier Wochen. Die zugelassene Höchstdosis beträgt 8mg/24h Rotigotin (als initiale Monotherapie).

Die Äquivalenzdosis von Rotigotin zu anderen Dopaminagonisten lässt sich am besten aus Ergebnissen der Studien mit einem aktiven Komparator-Arm bestimmen. In der Monotherapiestudie versus Ropinirol und Placebo war die Dosis von 8 mg/24h Rotigotin äquivalent zu 12 mg/d Ropinirol. Daraus ergeben sich mögliche Anhaltspunkte für Äquivalenzverhältnisse: 2 mg/24h Rotigotin entsprechen einer Tagesdosis von 3 mg Ropinirol, 0,75 mg Pramipexol (Salz), 0,75 mg Pergolid und 1,15 mg Cabergolin.



## Referenzen:

1. Olanow CW, Obeso JA. Pulsatile stimulation of dopamine receptors and levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease: implications for the early use of COMT inhibitors. *Neurology* 2000;55 (11 Suppl 4): 72-77.
2. Coleman RJ et al. The antiparkinsonian actions and pharmacokinetics of transdermal (+)-4-propyl-9-hydroxynaphthoxazine (+PHNO): preliminary results. *Mov Disord* 1989;4:129-38.
3. Belluzzi JD, Domino EF, May JM, et al. N-0923, a selective D2 receptor agonist, is efficacious in rat and monkey models of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:147-154.
4. Beaulieu M, Itoh Y, Tepper B, et al. N-disubstituted 2-aminotetralins of three new, potent and selective dopamine agonists. *Eur J Pharmacol* 1984;105:15-21.
5. van der Weide J, de Vries JB, Tepper PG, et al. Pharmacological profiles of three new, potent and selective dopamine receptor agonists: N-0434, N-0437 and N-0734. *Eur J Pharmacol* 1986;125:273-283.
6. Pfeiffer RF. A promising new technology for Parkinson's disease. *Neurology* 2005 Volume 65(2) Supplement 1: 6-10.
7. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60:1721-1728.
8. Watts RL, Wendt RL, Nausied B, et al. Efficacy, safety, and tolerability of the rotigotine transdermal patch in patients with early-stage, idiopathic Parkinson's disease: a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2004;19 Suppl 9:S258. Abstract.
9. Giladi N et al. Rotigotine transdermal system in patients with idiopathic Parkinson's disease: Results of two placebo- and comparator-controlled trials. Poster presented at WPC, Washington, D.C. 2006.
10. Poewe W et al. Efficacy of Transdermal Delivery of Rotigotine in Reducing Motor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease – A Placebo and Pramipexole Controlled Randomised Trial. Poster presented at WPC, Washington, D.C. 2006.

in asymptomatic gen carriers. Although the mechanism of action of rhuErypo remains to be elucidated, our findings warrant further in-vivo studies with rhuEpo as a promising therapeutic approach in FRDA.

### The effect of stopping chronic infusions of glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) on <sup>18</sup>F-dopa uptake

G. R. Hottan, N. Patel, S. Gill, D. Brooks (London, United Kingdom; Bristol, United Kingdom)

**Background:** GDNF exerts a range of neuroprotective and neurorestorative effects in animal models of Parkinson's disease (PD). We have previously reported significant improvements in Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and <sup>18</sup>F-fluorodopa positron emission tomography (<sup>18</sup>F-dopa PET) in advanced PD patients treated with GDNF in an open label study. In the present study we examine the effect of stopping GDNF infusions after more than three years of therapy.

**Methods:** Five patients underwent unilateral or bilateral insertion of catheters into the posterior putamen through which human recombinant GDNF was infused for over three years. Six months after stopping the GDNF infusions three of the five patients (one patient had deceased and another refused further follow-up) returned for re-assessment with the UPDRS and <sup>18</sup>F-dopa PET. Both assessments were performed 'off' medication and compared with previous assessments obtained at baseline prior to GDNF and following 24 months of GDNF therapy. **Results:** The mean UPDRS part III motor score for the three patients pre-operatively was 54. This improved over the course of the first 24 months of GDNF to 29.3. The infusions were continued for a mean of 41 months, six months after discontinuing GDNF infusions the mean UPDRS motor score was 31.6. In two of the subjects there had been no deterioration in UPDRS motor score between 24 and 47 months in spite of GDNF therapy being stopped six months previously. Patient four however did experience a substantial worsening of some of his parkinsonian symptoms; this was particularly evident in the tremor and rigidity sub scores, which returned to 80% and 137% of the original pre-operative scores. This was in contrast to bradykinesia sub score, which continued to be 45% of the pre-operative score. The mean putamen <sup>18</sup>F-dopa PET influx constant (Ki) prior to therapy was 0.052 min<sup>-1</sup>, this increased to 0.066 min<sup>-1</sup> over the first 24 months of GDNF therapy. Six months after discontinuing GDNF the mean putamen <sup>18</sup>F-dopa PET Ki remained elevated at 0.064 min<sup>-1</sup>.

**Conclusions:** The chronic infusion of GDNF into the posterior putamen induces changes

# Movement Disorder Society

## 10<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan

Von 28. Oktober bis 2. November 2006 fand der diesjährige Kongress der internationalen Movement Disorder Society in Kyoto, Japan, statt. Der diesmal erstmalig in einem Land außerhalb Europas und der USA stattfindende Kongress wurde von mehr als 3000 Delegierten besucht und bot ein reichhaltiges Programm an Plenarsitzungen, Teaching-Kursen, Meet-the-Expert-Sessions und eine hochqualitative Posterausstellung.

*Die für als Poster Highlights ausgewählten abstracts waren:*

### Abstracts SCIENTIFIC

#### Recombinant human erythropoietin induces frataxin up-regulation in lymphocytes of Friedreich's ataxia patients

S. M. Boesch, B. Sturm, M. Reindl, B. Scheiber-Mojdehkar, W. Poewe (Innsbruck, Austria; Vienna, Austria)

**Background:** Friedreich's ataxia (FRDA) is a recessive neurodegenerative disorder caused by a loss of function mutation in the X25 Gene on Chromosome 9. Current hypothesis on the pathogenesis in Friedreich's ataxia suggests that a loss of function of the gene product Frataxin causes iron accumulation in the mitochondria resulting in oxidative stress and cell damage. Tissues most affected are the nervous system, heart, liver and spleen.

**Methods:** Blood samples of FRDA patients were used in the study and compared to two

samples of healthy age matched control subjects. The age of FRDA patients ranged from 17 to 48 years, their mean disease duration was 13.6 years. Repeat length in the longer fraxas allele ranged between 320 and 650 at time point of diagnosis. Applying Western blot analysis, measurements of Frataxin levels in human lymphocytes were performed at baseline, and after 1 and 48 hours incubation with recombinant human erythropoietin (rhuEpo).

**Results:** Incubation of primary lymphocytes from FRDA patients with rhuEpo lead to a significant (p 0.001), 40% increase in frataxin expression after 1 and 48 hours compared to baseline. Neither baseline measurements of Frataxin nor increased Frataxin levels after incubation with rhuEpo correlated with repeat lengths in the X25 Gen.

**Conclusions:** Incubation of lymphocytes from FRDA patients lead to a consistent increase of frataxin expression to protein levels found

in dopaminergic neurons that remain stable more than six months after the cessation of therapy.

#### **Anti-parkinsonism and gene regulation of pramipexole in Nurr1 gene knock-out animal model**

*W. Xie, E. Buerger, W. Le (Houston, TX, USA; Belberach, Germany)*

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive loss of dopaminergic (DAergic) neurons in the substantia nigra (SN). Levodopa has long been used for the treatment of the disease. However, due to complications of DA replacement therapy and possibility of neurotoxicity of DA metabolites, great attention has been paid to search for new DAergic drugs that can enhance DAergic function and protect DAergic neurons.

We have recently developed a novel parkinsonian model by knocking out Nurr1, a gene essential for the nigral DAergic neuron phenotype and function. The heterozygous Nurr1 knock-out (Nurr1<sup>+/-</sup>) mouse develops parkinsonism and progressive DAergic dysfunction in advanced age. Using this genetic mouse model, we tested a D2/D3 agonist pramipexole to see whether that this drug may slow down the progression of the disease through neuroprotection mechanism. We administered the pramipexole in Nurr1<sup>+/-</sup> mice (0.5 mg/kg a day by i.p. injection) vs bromocriptine (0.5 mg/kg, a day by i.p. injection) as a control for eight months. The Nurr1<sup>+/-</sup> mice treated with pramipexole showed a significant improvement in Rotarod performance and locomotor activity; the postmortem determination of nigral tyrosine hydroxylase positive cells in pramipexole-fed Nurr1<sup>+/-</sup> mice documented a moderately increase as compared with the salin-treated Nurr1<sup>+/-</sup> mice. We also measured the expression of several dopamine neuron associated genes (Nurr1, TH, DAT, and VMAT2) in the substantia nigra (SN) and found that after eight months treatment with pramipexole the Nurr1 and TH mRNA levels were increased by 29-42%, VMAT2 mRNA levels were increased by 58%, whereas DAT mRNA levels had no obviously change. Treatment with bromocriptine did not significantly change the nigral TH-positive cell numbers, nor did it change the DAT and Nurr1 expression, but it slightly increased the expression of nigral VMAT2. The findings from these studies suggest that pramipexole may be a promising drug acting on a unique mechanism for the treatment of Parkinson disease.

#### **Increased neurological and dopaminergic impairment in cannabinoid CB1 receptor knock out mice after 6-OHDA lesion in the caudateputamen nucleus**

*S. Perez-Rial, J. A. Molina, J. C. Leza,*

*E. Sanguino, B. G. Pérez-Nieves, J. Manzanares (San Juan de Alicante, Spain; Madrid, Spain)*

**Objective:** The purpose of this study was to examine the neurological motor impairment and the degree of dopamine loss after lesion with 6-hydroxydopamine (6-OHDA) in the caudate putamen (CPu) of cannabinoid CB1 receptor KO mice and their corresponding WT mice.

**Background:** Several studies point that activation of the cannabinoid CB1 receptor may produce neuroprotective actions against different type of tissue insults. The presence of these receptors in the basal ganglia and other areas regulating motor activity suggests that they may play a major role in the regulation of dopaminergic neuronal activity.

**Methods:** Oxidative/nitrosative and neuroinflammatory parameters in CPu, cortex (Cg) and hippocampus (HIPPO) were estimated by measuring expression on inducible nitric oxide synthase (NOS-2) and cyclooxygenase 2 (COX-2) and malondialdehyde (MDA) levels (the resulting compound of the attack of NOS-2 to lipidic components of cell membranes), in CB1 KO and WT mice under basal conditions. The degree of motor impairment (neurological severity score, asymmetrical motor behaviour, ipsilateral rotations induced by amphetamine) and neurochemical alterations (DA neuronal activity measured by HPLC and proenkephalin mRNA in CPu) were measured in 6-OHDA lesioned CB1 KO and WT mice.

**Results:** Mice lacking CB1 receptor exhibited higher NOS-2 and MDA in CPu and Cg than WT mice. Lesion with 6-OHDA produced in CB1 KO mice more severe deterioration of motor coordination accompanied by higher loss of DA neurons and increased proenkephalin gene expression in the CPu compared to WT mice.

**Conclusions:** Lack of cannabinoid CB1 receptors increased the severity of motor impairment and dopaminergic lesion by altering, at least in part, oxidative/nitrosative parameters. These results suggest that activation of CB1 receptors may result neuroprotective against dopaminergic lesion. (Supported by grant from »Fundación la Caixa«).

#### **Neurturin gene transfer for Parkinson's disease: motor outcomes from the initial CERE-120 clinical trial**

*W. Marks, L. Verhagen Metman, P. Starr, P. Larson, R. Bakay, R. Taylor, D. Lee, R. Bartus, J. Ostrem (San Francisco, CA, USA; Chicago, IL, USA; San Diego, CA, USA)*

**Objective:** We sought to study the effects on motor function of trophic factor gene transfer using CERE-120 in PD.

**Background:** Targeted delivery of a neurotrophic factor to the nigrostriatal system may improve function of degenerating neurons in

PD, with possible symptomatic and restorative effects. CERE-120 is a genetically engineered adeno-associated viral vector into which DNA coding sequences for the trophic factor neurturin, an analog of GDNF, have been inserted. Pre-clinical studies of CERE-120 demonstrate protective & regenerative effects on dopaminergic neurons.

**Methods:** Twelve patients with advanced PD were enrolled in an openlabel study to assess safety of intraputamen administration of CERE-120. Two doses were evaluated, with six subjects per cohort; each received bilateral putamen stereotactic injections into four sites per hemi-sphere. Motor function was assessed at baseline and post-treatment.

**Results:** Dosing began in June 2005 and finished in March 2006. No serious adverse events have occurred. Improvement in total UPDRS and off-medication motor scores, of 20% and 25%, respectively, was observed at both three and six months in the low dose cohort. Improvement in total A off-medication motor scores was approximately 26% and 22%, respectively, at three months in the high dose cohort (time points currently available for analysis). These trends appear to be persisting as longer follow-up accrues. For the low-dose cohort at month six, subscale analysis revealed improved UPDRS motor score was the largest contributor to the improvement in total UPDRS scores. Within the motor score, rigidity and bradykinesia measurements showed greatest improvement (23% and 24%, respectively). Motor diaries showed a 27% reduction in off time and doubling of on time without dyskinesia through six months. Similar trends are emerging in the high dose cohort.

**Conclusions:** In this initial open-label protocol, intraputamen administration of CERE-120 was well tolerated and resulted in measurable improvements in motor function. Detailed analysis of motor outcomes for the full cohort will be presented.

#### **DJ-1's role in the neural defense mechanism against oxidative stress and proteasomal dysfunction**

*N. Lev, D. Ickowicz, D. Offen, E. Melamed (Petah-Tikva, Israel)*

**Objective:** The aim of this study was to elucidate the role of DJ-1 in dopaminergic cells exposed to oxidative stress and proteasomal inhibition.

**Background:** Parkinson's disease (PD) is caused by both genetic and environmental factors. In the recent years, an increasing number of genes that cause inherited PD have provided new insights into the pathophysiology of PD. DJ-1 mutations were recently identified in familial PD. Increased reactive oxygen species (ROS) and proteasome dysfunction are implicated in PD.

**Methods:** Human neuroblastoma cells were

exposed to oxidative stress, proteasomal inhibition, with or without prior treatment with the antioxidant N-acetyl L-cysteine. The effects of oxidative stress and proteasomal inhibition on DJ-1 expression levels and their kinetics were determined using Western blot, ELISA and Real-time PCR methods. Changes induced in DJ-1 isoforms were measured by isoelectric focusing. Intracellular distribution of DJ-1 was determined by immunocytochemistry and cellular fractionation followed by Western blotting. In order to verify the role of upregulation of DJ-1 by oxidative insults, we created neuroblastoma cell stably overexpressing DJ-1 and examined their vulnerability to oxidative stress (using MTT viability assay) and their intracellular ROS accumulation (by DCF assay) as compared to controls.

**Results:** Oxidative stress induced rapid upregulation of DJ-1 mRNA and protein levels, as well as increased acidic isoforms. The changes in DJ-1 expression levels resulted from the oxidative stress, since it was abolished by antioxidant treatment. Moreover, oxidative stress induced translocation of DJ-1 into the nucleus. Proteasomal inhibition by lactacystin did not induce upregulation of DJ-1, however it had a synergistic effect with oxidative stress. Overexpression of DJ-1 resulted in increased dopaminergic cell resistance to oxidative stress and reduced intracellular ROS.

**Conclusions:** Oxidative stress results in rapid upregulation of DJ-1 and its translocation into the nucleus. Proteasomal dysfunction does not upregulate DJ-1, however it augments the effect of oxidative insults. DJ-1 has a protective effect in oxidative stress conditions. Thus we conclude that DJ-1 plays a critical role in the response of dopaminergic neurons to oxidative stress.

#### **A novel function of anti-epileptic drug, Zonisamide on Parkinson's disease**

*Y. Machida, N. Hattori, Y. Mizuno, M. Murata (Tokyo, Japan)*

**Objective:** To evaluate therapeutic effects of Zonisamide (ZNS) on Parkinson's disease (PD). **Background:** Anti-epileptic drug, ZNS has been used for 10 years over to treat intractable epilepsy. In addition to the epileptic effects, we found that ZNS has beneficial effects on PD. A open trial of ZNS for advanced PD patients clearly revealed the lessening the symptoms, especially wearing off. In addition, Nationwide double blind controlled study confirmed the improvement effects on cardinal features of PD. Regarding to the effects of ZNS on PD, ZNS has potential to increase dopamine contents in the striatum and the level of mRNA of tyrosine hydroxylase (TH). Indeed, ZNS moderately inhibits the activity of monoamine oxidase B (MAO-B). However, ZNS does not have the effects on other mechanisms such as dopami-

ne receptor, dopamine release, glutamine receptor, serotonergic receptor, and adenosine receptor which have been considered as additional effects other than dopamine system. In the present study, we searched the exact mechanisms of the improvement for parkinsonian symptoms.

**Methods:** Human neuroblastoma cell line (SH-SY5Y) was cultured in 10% FBS DMEM with 10  $\mu$ M of retinoic acid and incubated for 73 hours. After differentiation, 1mM of ZNS was added to culture medium. 50uM of MPP+ and 10  $\mu$ M of Dopamine-Hcl was administrated and induced oxidative stress and apoptosis. Cell viability was evaluated by MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) reduction assay and immunoblot analysis was done.

**Results:** 1 mM of Zonisamide protect against 10 M of Dopamine-Hcl and 50  $\mu$ M of MPP+ toxicity. Immunoblot analysis revealed increased cytoplasmic phosphorylated-PTEN.

**Conclusions:** Our findings suggest ZNS has potential to prevent neuronal death. In the conditions with oxidative stress, the protective effects were observed, suggesting that the protective effects of ZNS may be involved in the anti-oxidant effects. In addition, ZNS increased phosphorylated-PTEN protein, suggesting that ZNS prevents cell death by activation of PI3K/Akt pathway.

#### **Microglia activation in non-Parkinson's disease tremor**

*R. K. Pearce, T. Choudry, M. Farrar, F. E. Türkheimer, F. Roncaroli (London, United Kingdom)*

**Objective:** To investigate the extent of microglial activation in brains of subjects with non-parkinsonian tremor.

**Background:** The pathogenesis of non-parkinsonian (non-PD) tremor is unclear and the few studies performed in post-mortem brains did not demonstrate significant pathology (Deuschl & Bergman, 2002). Microglia are the phagocytic component of the central nervous system and they react to any insult to brain tissue by changing from ramified resting cells to macrophages.

**Methods:** Immunohistochemistry for MHCII was performed to investigate microglial activation in 19 regions of five post-mortem brains of subjects with non-PD tremor, three with idiopathic PD and two aged-matched normal brains. Cases were donated to the UK Parkinson's Disease Society Tissue Bank. Quantification was performed with semi-automated counting using ImagePlus (Cybernetics, USA) and statistical analysis was performed (Mann-Whitney Test).

**Results:** Age of individuals with non-PD tremor ranged between 72 and 92 yrs (mean 80.6 yrs) Clinically, all cases had limb tremor

of varying severity and chronicity. One case received dopamine-blocking drugs at the time of a PD diagnosis, two had head tremor and two smoking histories The diagnosis of PD was questioned during life in 4/5 cases.

No deposition of alpha-synuclein was seen in non-PD tremor brains and none showed vascular pathology or tau and A-beta peptide deposits. Cases of non-PD tremor showed considerable activation of microglia in nucleus pallidus, midbrain, pons, medulla, and cerebellum compared to other regions. The extent of microglial infiltration was also high in PD cases but non-PD cases showed pronounced infiltrates in the Purkinje cell layer, dentate nucleus and olivary nucleus and the presence of microglia was significantly higher than in normal brains ( $p < 0.002$ ).

**Conclusion:** Presence of microglial activation in the pallidus, midbrain, brainstem and cerebellum suggests that these regions are predominantly involved in the pathogenesis of non-PD tremor. Prominent microglial activation in the Purkinje cell layer, dentate and inferior olive suggests the possibility of cell damage in these structures.

#### **Abstracts CLINICAL**

##### **Progressive, age-dependent expansions of the GAA triplet-repeat sequence in dorsal root ganglia of Friedreich ataxia patients**

*S. Bidichandani, I. De Biase, S. Al-Mahdawi, M. Pook (Oklahoma City, OK, USA; Uxbridge, United Kingdom)*

**Objective:** To determine the cause of the selective and progressive neurodegeneration involving dorsal root ganglia (DRG) in Friedreich ataxia.

**Background:** Friedreich ataxia patients are homozygous for large expansions of a GAA triplet-repeat (GAA-TR) sequence in the FXN gene. Patients develop progressive ataxia in their early teens due to primary neurodegeneration involving the DRG. The cause of this selective degeneration is likely due to the high sensitivity of DRG to frataxin deficiency, however the progressive nature of the disease remains unexplained. We hypothesized that somatic instability of the GAA-TR sequence resulting in age-dependent, larger expansions specifically in the DRG, would serve as the mechanism of the selective and progressive neurodegeneration seen in patients.

**Methods:** Small-pool PCR analysis to analyze the distribution of GAA-TR lengths in individual cells derived from multiple tissues from six autopsies of Friedreich ataxia patients.

**Results:** Small-pool PCR analysis of ~7000 individual genomes derived from multiple tissues collected at autopsy from a FRDA patient showed that DRG had a significantly higher frequency of large expansions compa-

red with other tissues, which was further confirmed in five additional autopsies ( $P > 0.0001$ ). In all six autopsies, we observed a significant age-dependent increase in the frequency of large expansions in DRG, which ranged from 0.5% at 17y to 13.9% at 47y ( $R = 0.78$ ;  $P = 0.028$ ). Furthermore, the overall mutation load in vivo, measured in blood samples, increased with patient age, ranging from 7.5% at 18-weeks gestation to 61.5% at 43y ( $R = 0.86$ ;  $P = 0.005$ ).

Conclusions: These data indicate that somatic instability in FRDA continues throughout life, and suggests that the progressive pathology of DRG may stem, at least in part, from the inordinate frequency and progressive accumulation of large expansions. Thus, somatic instability contributes directly to FRDA pathogenesis and progression, suggesting that postnatal repeat expansion in specific tissues is a common theme in the pathogenesis of triplet-repeat diseases, including Huntington disease and myotonic dystrophy, despite differences in the repeat sequence and genomic location.

#### Leukocyte MAPK activity associated with the LRRK2 G2019S mutation and Parkinson's disease

J. O. Aasly, M. Toft, M. J. Farrer, S. N. Kvam, L. R. White (Trondheim, Norway; Jacksonville, FL, USA)

The G2019S mutation in leucine-rich repeat kinase 2 (*lrrk2*) causing autosomal dominant Parkinson's disease, occurs in the mixed-lineage kinase domain and may therefore alter cellular signalling cascades downstream. We compared total levels and activation of signalling proteins ERK, JNK, p38 MAPK, HSP27 and Src, in extracts of leukocytes isolated from patients with Parkinson's disease (PD) carrying the G2019S mutation, healthy mutation carriers, wild-type family members, patients with idiopathic PD and healthy, age-matched controls. Significant reductions in the phosphorylation of HSP27, Src and JNK were found in cell extracts from patients with G2019S-PD, and in HSP27 and Src in patients with idiopathic PD (non-significant reduction in JNK). This pattern was also found in the group of healthy carriers of the mutation, but was significant only for phospho-Src. Significant reductions in total Src and JNK were also found in patients with G2019S-PD. The results therefore indicate significant alterations in key signaling proteins in Parkinson's disease. The changes can be detected in PD patients generally, but seem to be more pronounced in G2019S-PD. Such changes may be demonstrable during the preclinical stage of G2019S-PD, which could be particularly important for the development of neuroprotective strategies to delay onset, or slow progression of PD.

#### Mutations in PLA2G6 cause a spectrum of Movement Disorders with high basal ganglia iron

S. Hayflick, S. K. Westaway, N. V. Morgan, A. Gregory, D. Rodriguez, I. Desguerre, N. Nardocci, G. Zorzi, J. Gitschier, E. R. Maher (Portland, OR, USA; Edgbaston, United Kingdom; Paris, France; Milan, Italy; San Francisco, CA, USA)

Using linkage analysis, we mapped the gene for infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) to 22q12 and identified mutations in PLA2G6 in 32 unrelated affecteds. Although brain MRI changes indicating high levels of iron have been reported only rarely in INAD, 40% of kindreds (eight of 20) with mutation-positive INAD showed high iron in the globus pallidus. Following this observation, we searched for PLA2G6 mutations in patients with globus pallidus iron accumulation but

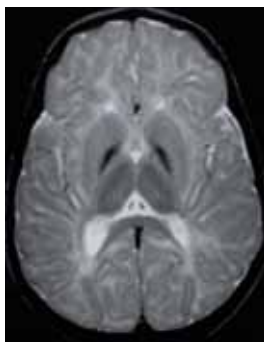


FIG. 1 (P322). T2-weighted brain MRI showing iron accumulation in the globus pallidus in PLA2G6-associated NBIA. This pattern is distinct from the eye-of-the-tiger sign seen in PANK2-associated disease.

without clinical features of INAD. These patients were diagnosed with neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA), which represents a clinically and genetically heterogeneous group of disorders. All had previously been shown to lack mutations in PANK2, the gene responsible for a distinct form of NBIA, called pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Of 24 patients with NBIA, five had mutations in PLA2G6. These patients demonstrate a range of clinical features including hyperkinesia, spasticity and dystonia. In addition to MRI changes indicating high globus pallidus iron, these patients also show nigral iron accumulation and cerebellar atrophy.

The PLA2G6 gene encodes a calcium-independent phospholipase A2 that is critical in maintaining membrane integrity. We hypothesize that defects in PLA2G6 lead to a relative abundance of phosphatidylcholine in membrane, causing altered fluidity and secondary structural anomalies. Impaired phospholipase A2 function leads to neurodegeneration

and to the neuropathological correlates of distended axons (spheroids) and iron accumulation. This discovery implicates phospholipases in the pathogenesis of neurodegenerative disorders and identifies a new neuroprotective target in common disorders with brain iron dyshomeostasis, including Parkinson disease.

#### Epidemiologic association of Parkinson's disease and melanoma

J. M. Berton, J. P. Arlette, H. H. Fernandez, K. Frei, M. F. Gordon, M. N. Hassan, S. H. Isaacson, M. F. Lew, E. Molho, W. G. Ondo, T. J. Phillips, C. Singer, J. P. Sutton, J. E. Wolf Jr. (Omaha, NE, USA; Calgary, AB, Canada; Gainesville, FL, USA; Fountain Valley, CA, USA; Great Neck, NY, USA; Hartford, CT, USA; Boca Raton, FL, USA; Los Angeles, CA, USA; Albany, NY, USA; Houston, TX, USA; Boston, MA, USA; Miami, FL, USA; Oxnard, CA, USA)

Objective: To evaluate the possible association between Parkinson's disease (PD) and melanoma.

Background: Case reports and retrospective cohort studies have suggested an association between PD and melanoma, but no prospective studies have addressed this.

Methods: Neurologists from 31 North American Movement Disorder centers recruited 2106 patients with idiopathic PD to participate in this survey. Dermatologists collected melanoma risk factor information, performed whole-body examinations, and biopsied suspicious lesions. Mean patient age was  $68.6 \pm 10.6$  years, mean PD duration  $7.1 \pm 5.7$  years, and mean H&Y score  $2.2 \pm 0.7$ . Most patients (84.8%) were taking levodopa.

Results: Dermatologists identified 346 patients with suspicious pigmented lesions; dermatopathology confirmed 20 in situ melanomas (0.95%) and four invasive melanomas (0.19%). Patient histories recorded 72 prior melanomas. No relationship between occurrence of melanoma (prior or at examination) and levodopa usage was observed. Prevalence (five-year limited-duration) of invasive melanoma in US PD patients ( $n = 1692$ ) was 2.2-fold higher (95% CI 1.21-4.17) than expected in ageand sex-matched populations in the national SEER database. Compared with American Academy of Dermatology screening programs, age- or sex-adjusted relative risk of any melanoma at screening was  $> 8$  for US patients.

Conclusions: These data support existing evidence of an association between PD and melanoma, but not between levodopa and melanoma. Increased dermatologic screening may be warranted for PD patients.

**Das folgende Abstract wurde in der Highlights Session von Prof. William Weiner diskutiert, um einer vorzeitigen unkritischen Verbreitung vorzubeugen: In der derzeit-**

*gen Form wurde die Evidenz nicht für ausreichend erachtet, um tatsächlich eine Mutation mit 29 CAG repeats als Ursache des beschriebenen klinischen Bildes im Sinne eines »pathologisch gesicherten« M. Huntington anzuerkennen.*

**Autopsy-proven Huntington disease with 29 CAG repeats**

*C. Kenney, S. Powell, J. Jankovic (Houston, TX, USA)*

**Objective:** To present a case report of autopsy-proven Huntington disease (HD) in a patient with 29 CAG repeats in the huntington gene. **Background:** HD is a devastating neurodegenerative disorder with profound progressive psychiatric and neurological deficits. The presence of 40 or more CAG repeats essentially ensures the development of HD, while the presence of less than 30 repeats has generally been associated with a normal phenotype.

**Methods:** The patient is a 62 year-old, right-handed male who presented with two years of progressively worsening involuntary appendicular and facial movements. His gait had also deteriorated leading to multiple falls. There were no complaints of cognitive dysfunction. The family history revealed that his father died at 79 from »Alzheimer disease« and manifest involuntary movements in his last year of life. On examination, the patient scored of 27/30 on the mini-mental status examination, missing one point for orientation and two points for delayed recall. Motor examination revealed generalized chorea and random contractions of the frontalis muscle. Sustained tongue protrusion was impaired and his gait displayed a shuffling quality with superimposed choreiform movements of the upper extremities. Brain MRI revealed focal atrophy of the caudate bilaterally. Genetic testing for HD revealed 29 and 20 CAG repeats in the huntingtin gene alleles. Additional studies were normal including anti-cardiolipin antibody, thyroid function, blood smear for acanthocytes, and DNA analysis for Dentatorubral-Pallidolusian Atrophy. Over the next three years, the patient's neurological function deteriorated mildly, but he died suddenly after falling down a flight of stairs. **Results:** Autopsy revealed evidence of an acute subarachnoid hemorrhage with no obvious source, thinning of the cortical ribbon, and severe gliosis/neuronal loss within the caudate and putamen. Ten years later, the patient's asymptomatic, 38 year-old son presented to our clinic after undergoing HD genetic testing with 32/19 CAG repeats. His neurological examination and brain MRI were normal.

**Conclusions:** To our knowledge, this is the least number of CAG repeats reported in an autopsy-proven case of HD. Expansion of the CAG repeats from the proband to his son argues in favor of anticipation and against the possibility of a phenocopy.

## **Verleihung des Dingemann-Preises der Deutschen Gesellschaft für Neurologie an Herrn Prof. Dr. Werner Poewe**



Der Vorstand der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft und die Herausgeber des P-aktuell gratulieren dem langjährigen ÖPG-Präsidenten Professor Poewe ganz herzlich zur Verleihung dieses renommierten Wissenschaftspreises.

Hier der Abdruck der von Professor Wolfgang Oertel anlässlich der Preisverleihung am Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Marburg im September 2006 gehaltenen Laudatio:

*»Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie verleiht für herausragende wissenschaftliche Leistungen im Bereich der Parkinson-Forschung alle 2 Jahre den Dingebauer-Preis. Im Jahr 2006 wurden die beiden Wissenschaftler und klinischen Neurologen Herr Prof. Dr. Werner Poewe, Direktor*

der Klinik für Neurologie an der Universität Innsbruck, und Herr Professor Dr. Olivier Rascol, Professor für Pharmakologie und Neurologie, Universität Toulouse, geehrt.

Herr Professor Poewe wurde in Essen geboren. Im Jahr 1970 begann er sein Studium der Humanmedizin in Marburg. Er wechselte nach dem Physikum 1973 an die Universität Innsbruck, wo er im Jahr 1976 sein Staatsexamen ablegte. In den Jahren 1977 – 1981 war er wissenschaftlicher Assistenzarzt an der Klinik für Neurologie (Prof. Dr. F. Gerstenbrand). Es folgte die einjährige Ausbildung in Innerer Medizin als auch Psychiatrie. Im Jahr 1984 legte er die Facharztprüfung für Neurologie ab. Ab 1984 verbrachte er 1 Jahr am National Hospital for Nervous Diseases, Queen Square, London. Hier arbeitete er einerseits klinisch-neurologisch, andererseits zusammen mit Herrn Prof. Dr. A. Lees und Prof. Dr. G. Stern über die klinische Pharmakologie der Parkinson-Therapie. Er kehrte 1986 an die Universität Innsbruck zurück, um dort als Oberarzt und Professor seine grundlegenden Forschungen in der klinischen Neurologie und klinischen Pharmakologie an Patienten mit Parkinson-Krankheit und anderen Bewegungsstörungen fortzusetzen. Im Jahr 1990 wurde er als leitender Oberarzt und C3-Professor, später als kommissarischer Leiter, an die Klinik für Neurologie am Klinikum Virchow der Freien Universität Berlin berufen, damals das modernste Krankenhaus Deutschlands. Hier erlebte er hautnah die Umwälzungen in der alten und neuen Hauptstadt der Bundesrepublik Deutschland nach der Wiedervereinigung und die Bestrebungen des Berliner Senats für Wissenschaft und Kunst, die Universitätskliniken in Berlin zu fusionieren.

Im Jahr 1995 wurde er als Direktor und C4-Professor an die Klinik für Neurologie der Universität Innsbruck berufen. Diese Position füllt er bis heute aus.

Von seinen über 330 Publikationen in internationalen peer-reviewed wissenschaftlichen Zeitschriften ragt zunächst seine Arbeit aus dem 1986 heraus, in der er zusammen mit A. Lees und G. Stern einen 6-Jahresverlauf von Parkinson-Patienten unter der niedrig dosierten L-Dopa-Therapie beschreibt.

In den Jahren 2001– 2002 leitete er als Präsident die internationale Movement Disorder Society. In seine Amtszeit fallen die Gründung der Europäischen Sektion der Movement Disorder Society, die Initiierung des ersten Evidence Based Medicine Review der medikamentösen und operativen Therapie der Parkinson-Krankheit, die er zusammen mit William Koller koordinieren durfte. Im Jahr 2002 wurde das Ergebnis dieser umfassenden Analyse in Kooperation mit den Professoren Olivier Rascol, Christopher Goetz, Christina Sampaio und Eduardo Tolosa und weiteren Autoren in der Zeitschrift *Movement Disorders Journal* publiziert. Im Jahr 2005 erfolgte die 2. revidierte Analyse. Darüber hinaus ist Prof. Poewe seit 1996 Präsident der Österreichi-

schen Parkinson-Gesellschaft und bekleidete von 2003 – 2004 das Präsidentenamt der Österreichischen Neurologischen Gesellschaft. Er ist seit ihrer Gründungsversammlung in Innsbruck im Jahr 1999 gemeinsam mit seinem Oberarzt Prof. Wenning Koordinator der EU geförderten Europäischen MSA Studiengruppe (EMSA-SG), der zahlreiche Parkinson-Experten in Deutschland und im europäischen Ausland angehören. Die von dieser Studien-gruppe durchgeführten Untersuchungen gehören zu den fundiertesten Forschungsprojekten, die auf diesem Bereich derzeit erfolgen. Darüber hinaus ist er Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften. Er ist einer der wenigen klinischen Neurologen, die sowohl den Schwerpunkt Parkinson-Syndrom als auch Dystonie klinisch und wissenschaftlich voll ausfüllen. Seine Arbeitsgruppe hat sich darüber hinaus im Bereich der Bildgebung einen international herausragenden Namen erworben. So etablierten seine Mitarbeiter Dr. Seppi und Prof. Schocke die diffusionsgewichtete MRT-Technik für die Früh- und Differentialdiagnose zwischen Parkinson-Krankheit und den atypischen Parkinson-Syndromen MSA und PSP.

Seit einigen Jahren nimmt sein Interesse an der Erforschung von neurologischen Schlafstörungen, insbesondere im Zusammenhang mit Bewegungsstörungen kontinuierlich zu.

Die uns heute zur Verfügung stehende Pharmakotherapie wäre ohne Werner Poewe und auch ohne Olivier Rascol nicht denkbar. So ist er in fast jedem Beratungsgremium namhafter forschender pharmazeutischer Firmen europaweit und auch weltweit vertreten, wenn es um die Planung, Durchführung und Analyse von Zulassungsstudien in der Indikation Parkinson-Syndrom geht. Er hat entscheidend die Entwicklung und Zulassung folgender Medikamente begleitet: Apomorphin, Cabergolin, Entacapon, L-Dopa-Standard und L-Dopa-Retard, Piribedil, Pramipexol, Rasagilin, Ropinirol, Rotigotin, Selegilin und Tolcapon.

Werner Poewe gehört zweifellos zu den weltweit angesehensten Neurologen im Indikationsbereich Parkinson-Syndrom.

Es besteht kein Zweifel, dass Herr Professor Werner Poewe auch in Zukunft wesentlich die Entwicklung neuer symptomatischer und möglicherweise auch potentiell neuroprotektiver Therapieverfahren befruchtet. Wir erhoffen uns, dass sein Enthusiasmus und sein umfassendes Wissen mit dazu führen, eine neuroprotektive Therapie für die Parkinson-Krankheit zu finden.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie fühlt sich geehrt, den Dingebauer-Preis für herausragende Leistungen in der Parkinson-Forschung Herrn Professor Werner Poewe zusprechen zu dürfen.«

Prof. Dr. Wolfgang H. OERTEL  
Prof. Dr. Johannes NOTH

## Kongresskalender 2006/07

**23. – 25. November 2006****ÖPG-Jahrestagung  
»Parkinson 06«****Millenium Event Center, Wien***Information:*

Ingrid Schermann, AKH Wien  
Währinger Gürtel 18-20,  
A-1090 Wien  
T: +43-1-40400-3120  
F: +43-1-40400-3145  
ingrid.schermann@meduniwien.ac.at  
www.parkinson.at

**12. – 13. Januar 2007****3<sup>rd</sup> International Congress on  
Multiple System Atrophy,  
Medizinische Universität  
Innsbruck, Anichstrasse 35,  
A-6020 Innsbruck, Austria***Information:*

Prof. Gregor Wenning  
T: +43-512-504-81811  
F: +43-512-504-23852  
gregor.wenning@i-med.ac.at  
www.emsa-sg.org/MSA2007

**2. – 3. Februar 2007****1st International Symposium on  
Neuroimaging in Parkinson's  
Disease, Innsbruck, Austria***Information:*

Andrea Hunter, The Movement  
Disorder Society  
555 East Wells Street, Suite 1100  
Milwaukee, WI 53202 USA  
T: +1-414-276-2145  
F: +1-414-276-3349  
ahunter@movementdisorders.org  
www.movementdisorders.org/  
meetings/neuroimaging07

**8. – 10. März 2007****5.Deutscher Parkinson-Kongress  
Neurologische Universitätsklinik  
Ulm, Steinhövelstr. 9  
D-89075 Ulm, Deutschland***Information:*

Prof. Dr. A.C. Ludolph  
www.parkinson-gesellschaft.de

**14. – 18. März 2007****8<sup>th</sup> International Conference on  
Alzheimer's and Parkinson's  
Disease (AD/PD 2007), Salzburg,  
Austria***Information:*

Kenes International, AD/PD 2007  
17 Rue du Cendrier, P.O. Box 1726  
CH-1211 Geneve 1, Schweiz  
T: +41-22-908-0488  
F: +41-22-732-2850  
adpd@kenes.com  
www.kenes.com/adpd

**25. – 28. April 2007****Gemeinsame Jahrestagung der  
ÖAG, ÖGN und ÖGPP  
Salzburg Congress,  
Auerspergstraße 6, 5020 Salzburg  
Austria***Information:*

Mag. Sylvia Blebann,  
Österreichische Gesellschaft für  
Psychiatrie und Psychotherapie  
sylvia.blebann@aon.at

**28. April – 5. Mai 2007****59<sup>th</sup> AAN Annual Meeting 2007  
Boston MA, United States,  
American Academy of Neurology,  
1080 Montre Paul, MN 55116, USA***Information:*

T: +1-800-879-1960 /  
+1-651-695-2717  
F: +1-800-651-695-2791  
www.aan.com

**3. – 7. Juni 2007****11<sup>th</sup> International Congress of  
Parkinson's Disease and Movement  
Disorders, Istanbul, Türkei***Information:*

The Movement Disorder Society  
555 East Wells Street, Suite 1100  
Milwaukee, WI 53202-3825 USA  
T: +1-414-276-2145  
F: +1-414-276-3349  
congress@movementdisorders.org  
www.movementdisorders.org

Diese Sonderausgabe konnte erstellt  
werden mit freundlicher  
Unterstützung der Drucklegung von  
SCHWARZ Pharma GmbH

Kontaktadresse:

Schwarz Pharma GmbH  
Saturn Tower  
Leonard-Bernstein-Straße 10  
A-1220 Wien  
T: +43/1/269 70 90  
F: +43/1/269 70 90-99  
office@schwarzpharma.at  
www.schwarzpharma.at

Impressum:

Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft,  
Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020  
Innsbruck, Tel: +43/512/504/23850, Fax: +43/512/  
504-23852 • Für den Inhalt verantwortlich: O. Univ.-  
Prof. Dr. W. Poewe, A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning,  
Doz. Dr. R. Katzenschlager • Editor: A.Univ.-Prof.  
Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anich-  
str. 35, A-6020 Innsbruck, Tel: +43/512/504/81811,  
Fax: +43/512/504-23852, e-mail: gregor.wenning@  
i-med.ac.at; Co-Editor: Doz. 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 •  
November 2006