



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**bmb+f**

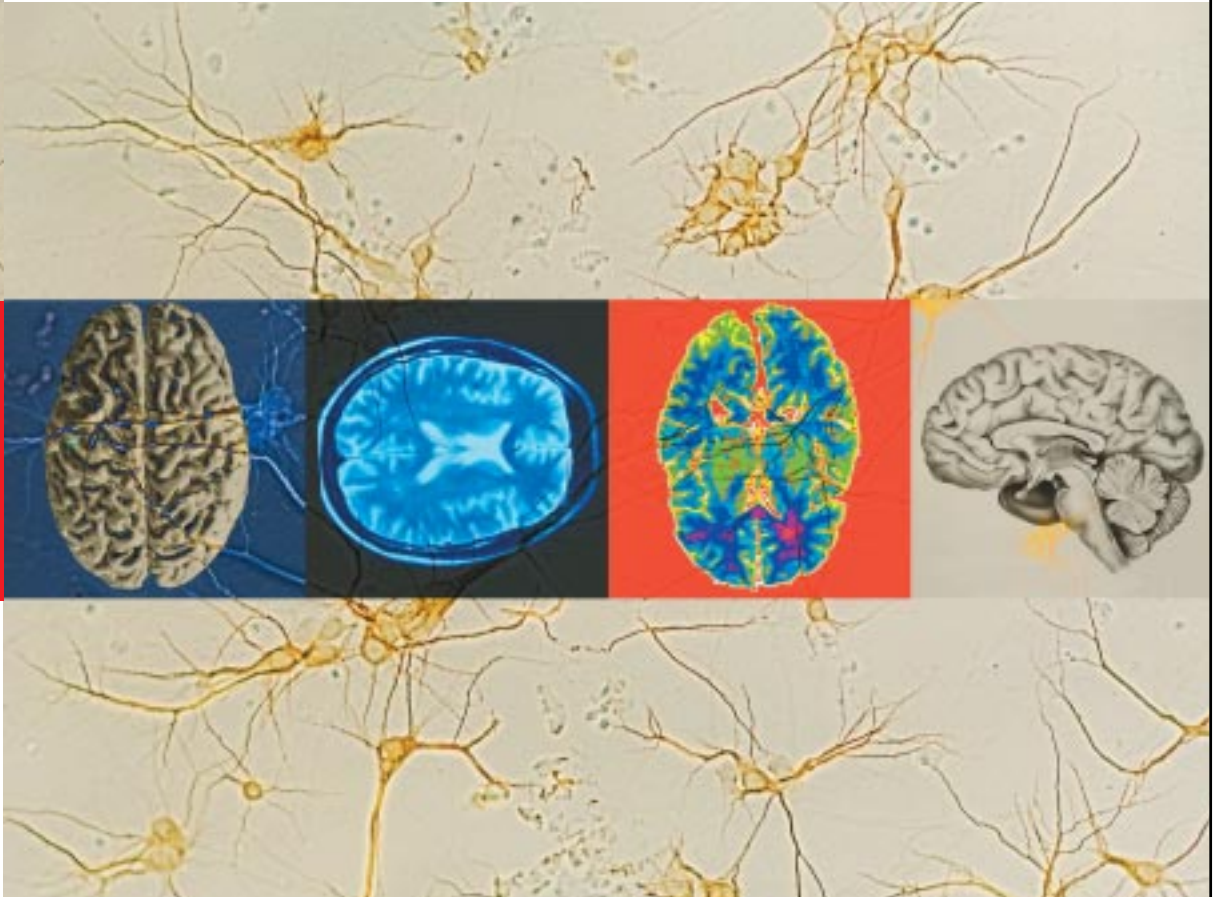


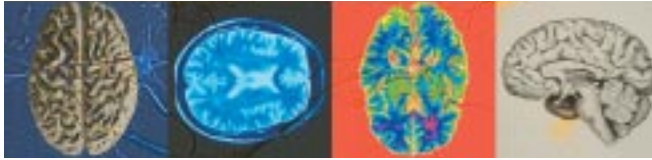
# Workshop Erkrankungen des Nervensystems 6./7. November 2001

Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen



**BMBF PUBLIK**





## Workshop Erkrankungen des Nervensystems

### Inhaltsverzeichnis

#### Einleitung

#### Plastizität des Gehirns: Bedeutung für neurologische Erkrankungen

*Prof. Dr. Herta Flor*

#### Die Bedeutung der Genetik für die Untersuchung von Krankheiten des Nervensystems

*Prof. Dr. Peter Propping*

#### Die Alzheimer-Erkrankung: Von der Grundlagenforschung zu neuen Therapien

*Prof. Dr. Dr. Fritz A. Henn*

#### Volkskrankheit Depression: Nur zehn Prozent der Betroffenen werden richtig behandelt

*Prof. Dr. Ulrich Hegerl*

#### Die Langzeitbehandlung von schizophrenen Patienten

*Prof. Dr. Wolfgang Gaebel*

#### Parkinson-Syndrom Forschung, Diagnose, Therapie

*Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel*

#### Neue Ansätze für ein verbessertes Management des Schlaganfalls

*Prof. Dr. Arno Villringer*

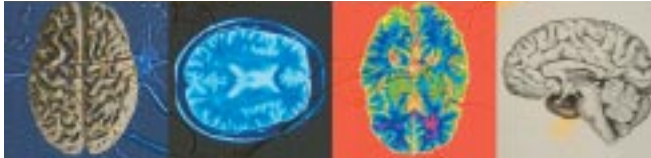
#### Forced-use-Therapie und Möglichkeiten der funktionellen Bildgebung Exkursion

*Prof. Dr. Cornelius Weiller*

#### Neurologische und psychiatrische Erkrankungen Die Förderaktivitäten des BMBF

#### Glossar

#### Bildnachweis



# Workshop

## Erkrankungen des Nervensystems



## Einleitung

Das Gehirn ist ein faszinierendes Organ – doch so vielfältig wie seine Leistungen sind auch die Erkrankungen.

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte bei der Aufklärung von Krankheitsursachen erzielt und neue Therapien entwickelt. Die Erkenntnis, dass sich unser Gehirn auch nach Abschluss der Entwicklung verändern kann, hat weite Bereiche der Neurowissenschaften verändert und neue Therapien, beispielsweise nach einem Schlaganfall, ermöglicht. Die Genanalyse hat in den letzten Jahren dazu beigetragen, dass die Ursachen zahlreicher erblicher neurologischer Krankheiten aufgeklärt werden konnten.

Noch immer aber liegt ein weites Feld vor den Wissenschaftlern. Bei der Schizophrenie beispielsweise sind die genetischen Komponenten nicht ausreichend bekannt. Die Alzheimer-Erkrankung oder die Parkinson-Krankheit sind bis heute nicht heilbar.

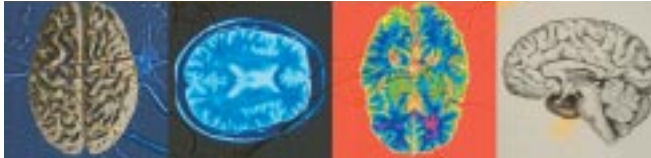
Der Informationsbedarf ist groß und den Medien kommt hier eine wichtige Rolle als Vermittler zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit zu. Voraussetzung hierfür ist die umfassende und verständliche Aufarbeitung der oftmals komplexen wissenschaftlichen Zusammenhänge.

Welche Methoden werden bei der Erforschung von Krankheitsursachen und neuen Medikamenten angewendet? Sind neue Therapien bei der Bekämpfung neurologischer Erkrankungen zu erwarten? Dieser Workshop will Ihnen diese und andere Fragen beantworten und ein Forum für den Dialog zwischen Forschern und Journalisten bieten.



## Plastizität des Gehirns: Bedeutung für neurologische Erkrankungen

*Prof. Dr. Herta Flor*



## Workshop Erkrankungen des Nervensystems



## Plastizität des Gehirns: Bedeutung für neurologische Erkrankungen

*Prof. Dr. Herta Flor, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim*

Die neurowissenschaftliche Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass die Bereiche des Gehirns, in denen Reize aus der Umwelt oder dem Körper verarbeitet werden und der Bereich, in dem Bewegungen ausgelöst werden, plastisch sind und sich durch Verletzungen sowie durch Stimulation und Lernen verändern. Damit wurde eine lange als Dogma betrachtete Annahme, dass sich das Gehirn nur in den frühen Phasen der Entwicklung umformen und Verletzungen kompensieren kann, widerlegt. Verletzungsbedingte und lernbedingte plastische Veränderungen des Gehirns treten beim Phantomschmerz, bei chronischen Schmerzen, bei Tinnitus und bei fokalen Dystonien (z. B. Schreibkrampf) auf. Da Verhaltenstraining diese plastische Umorganisation des Gehirns wieder rückgängig machen kann, ist es möglich, Trainingsverfahren zur Behandlung dieser Störungen einzusetzen. Trainingsverfahren sind auch geeignet, um beim Schlaganfall Funktionsstörungen zu kompensieren. Bei der Epilepsie kann man durch Training die Überreagibilität des Gehirns senken und bei völlig gelähmten Patienten (Locked-in-Syndrome) dient ein Gehirn-Computer-Interface dazu, durch Beeinflussung ihrer Gehirnaktivität Kommunikation ohne sprachliche Äußerungen zu ermöglichen. Diese Erkenntnisse werden einen wichtigen Einfluss auf die neurologische Rehabilitation haben.





**Prof. Dr. med. rer. soc. Dipl.-Psych. Herta Flor**

Lehrstuhl für Neuropsychologie  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit J5  
68159 Mannheim

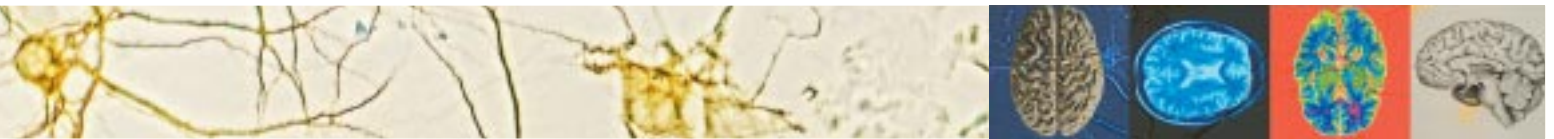
Tel.: 0621/17 03-9 18  
0621/17 03-9 22  
Fax: 0621/17 03-9 32  
E-Mail: flor@as200.zi-mannheim.de

- 1954 geboren in Schnaittenbach, Bayern
- 1977 Vordiplom Psychologie, Universität Würzburg
- 1981 Diplom Psychologie, Universität Tübingen
- 1984 Promotion, Universität Tübingen
- 1983-84 Postdoctoral Fellow, Yale University, New Haven, USA
- 1984-85 Hochschulassistentin, Universität Bonn
- 1986-87 Visiting Assistant Professor, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA
- 1987-89 DFG-Stipendiatin, Universität Tübingen
- 1990-91 Lehrstuhlvertretung, Universität Marburg
- 1991-93 Heisenberg-Stipendiatin, Universität Tübingen
- 1994-95 C3-Professorin für Klinische Psychologie und Psychosomatik,  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Ruf auf eine C4-Professur an der Universität Leipzig (abgelehnt)
- 1995-2000 C4-Professorin für Klinische Psychologie und Verhaltensneurowissenschaft,  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Ruf auf eine C4-Professur an der Universität Marburg (abgelehnt)  
Ruf auf eine C4-Professur an der Universität Genf (abgelehnt)
- seit 2000 C4-Professorin für Neuropsychologie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

**Forschungsschwerpunkte**

- Beiträge zur Psychophysiologie und Verhaltenstherapie von chronischen Schmerzen
- Rolle der kortikalen Reorganisation bei chronischen Schmerzen
- neuropsychologische Rehabilitation
- Psychobiologie, Diagnostik und Behandlung chronischer und akuter Schmerzen
- Psychophysiologie und Therapie der Posttraumatischen Belastungsreaktion
- Psychobiologie und psychologische Behandlung von Abhängigkeiten
- Emotionales Lernen bei Psychopathie und Phobien





### **Forschungsprojekte:**

- Insgesamt 13 Projekte zu den Themen Schmerz, Lernen, kortikale Reorganisation, Konditionierung (gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Bundesministerium für Bildung und Forschung, die Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie, den Deutschen Akademischen Auslandsdienst, das British Council, den Humboldt-Forschungsfonds und das Deutsch-Amerikanische Konzil)
- Sprecherin der durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten Forschergruppe „Kortikale Plastizität: Psychophysiologische Untersuchungen zu läsions- und verhaltensinduzierten Funktionsveränderungen kortikaler Areale“
- Sprecherin des Graduiertenkollegs GRK 423 „Klinische und kognitive Neurowissenschaften“

### **Publikationstätigkeit:**

über 150 Publikationen

### **Mitgliedschaften (u. a.):**

- American Association for the Advancement of Science (AAAS)
- Society for Psychophysiological Research (SPR)
- Society for Neuroscience (SFN)
- International Association for the Study of Pain (IASP)

### **Mitherausgeberin und Mitglied des Editorial Board:**

- Zeitschrift für Klinische Psychologie
- Applied Psychophysiology and Biofeedback
- Pain
- International Journal of Behavioral Medicine
- Psychotherapeut
- Clinical Journal of Pain
- European Journal of Pain

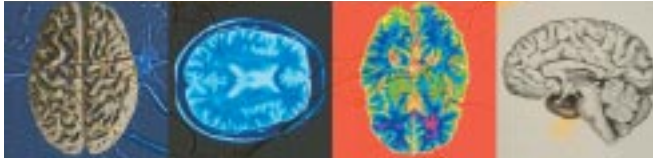
### **Auszeichnungen:**

- Medtronic Preis der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (1990)
- Förderpreis für Schmerzforschung der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (1992)
- Preis für Klinische Forschung der SmithKline Beecham-Stiftung (1995)
- Sertürner Preis für Schmerzforschung (2000)
- Förderpreis für Schmerzforschung der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (2000)
- Max-Planck-Forschungspreis (2000)

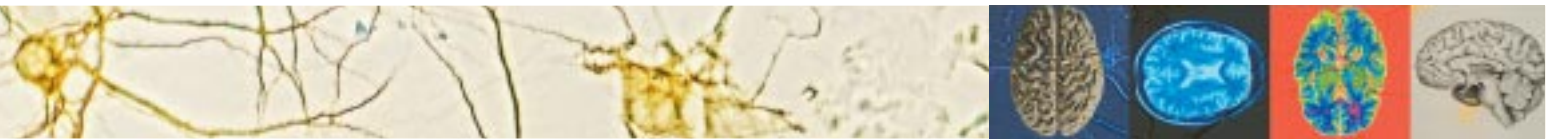


## Die Bedeutung der Genetik für die Untersuchung von Krankheiten des Nervensystems

*Prof. Dr. Peter Propping*



## Workshop Erkrankungen des Nervensystems



## Die Bedeutung der Genetik für die Untersuchung von Krankheiten des Nervensystems

*Prof. Dr. Peter Propping, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn*

In den letzten 20 Jahren konnten bei einer großen Zahl monogen, d. h. mendelnd erblicher Krankheiten mit Hilfe genetischer Methoden die Ursachen aufgeklärt werden. Dazu gehören auch zahlreiche neurologische Krankheiten, z. B. Huntington'sche Krankheit, verschiedene Formen der Zerebellären Ataxien, Spinale Muskelatrophie, zahlreiche Muskelkrankheiten wie Muskeldystrophie Duchenne/Becker und Myotone Dystrophie. Eine monogen erbliche Krankheit beruht auf einer Mutation, die eine schwere Funktionsstörung zur Folge hat, welche vom Organismus wiederum nicht kompensiert werden kann. Aus der Tatsache eines mendelschen Erbganges kann man daher auf eine einzige spezifische Ursache, d. h. eine Mutation schließen. Mit Hilfe chromosomal kartierter, polymorpher Kopplungsmarker kann man das ursächliche Gen zunächst lokalisieren und es in einem zweiten Schritt dann identifizieren (Positionsklonierung).

An zahlreichen Krankheiten des Gehirns sind genetische Faktoren in unübersichtlicher Form beteiligt. Dies gilt z. B. für Schizophrenie, manisch-depressive Krankheit, Epilepsien, Migräne, Parkinsonismus und Dyslexie. Formalgenetische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Krankheiten nicht durch Mutationen in jeweils einem Gen verursacht werden. Vielmehr sind für die Krankheitsmanifestation bei einer Person höchstwahrscheinlich gleichzeitig mehrere genetische Faktoren notwendig. Diese Faktoren schaffen erst eine „Disposition“, und exogene Einflüsse entscheiden darüber, ob diese Disposition in eine Krankheit umschlägt (genetisch komplexe Krankheit).

Fortschritte der Molekulargenetik und der biometrisch-genetischen Analyse machen es heute möglich, auch die genetischen Faktoren zu identifizieren, die zu genetisch komplexen Krankheiten disponieren. Aufbauend auf langjährigen Untersuchungen werden gegenwärtig in Bonn und anderen Standorten des Nationalen Genomforschungsnetzes sowie in Kooperation mit der GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin im Hochdurchsatzverfahren zahlreiche Marker in solchen chromosomalen Regionen untersucht, für die sich zuvor Kopplungshinweise ergeben hatten. Es sollte auf diesem Wege möglich sein, ursächliche Krankheits-Gene zu identifizieren.

Genetische Forschung bei Krankheiten bedeutet Ursachenforschung. Die Aufklärung der Ursachen genetisch komplexer Krankheiten dürfte der Therapie und Prävention besondere Möglichkeiten eröffnen. Dies lässt sich aus den Ergebnissen klassischer Zwillingsstudien schließen: Im Gegensatz zu den monogen erblichen Krankheiten sind eineiige Zwillinge für die genetisch komplexen Krankheiten keineswegs zu 100 Prozent konkordant. Dies weist auf die Wirksamkeit exogener Einflüsse hin. Es gibt also eine „Labilität“ hinsichtlich der Manifestation einer genetischen Disposition. Diese Tatsache berechtigt zu Hoffnungen im Hinblick auf Therapie und Prävention.





**Prof. Dr. med. Peter Propping**

Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Bonn  
Wilhelmstraße 31  
53111 Bonn

Tel.: 0228/2 87-23 46

Fax: 0228/2 87-23 80

E-Mail: [propping@uni-bonn.de](mailto:propping@uni-bonn.de)

- 1942 geboren in Berlin
- 1962-68 Studium der Humanmedizin, Freie Universität Berlin (Prof. Herken)
- 1968-70 Medizinalassistent
- 1970 Approbation als Arzt  
Promotion zum Dr. med.
- 1970-77 Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Anthropologie und Humangenetik,  
Universität Heidelberg (Prof. Vogel)
- 1976 Habilitation für Humangenetik, Universität Heidelberg
- 1980-83 Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Psychiatrische  
Genetik gleichzeitig am Institut für Humangenetik, Heidelberg und am Zentralinstitut für  
Seelische Gesundheit, Mannheim
- seit 1984 C4-Professur für Humangenetik und Direktor des Instituts für Humangenetik der  
Universität Bonn
- 1995 Facharzt für Humangenetik

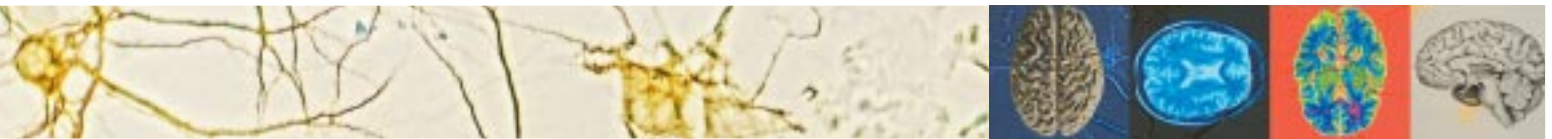
**Forschungsschwerpunkte**

- Medizinische Genetik, besonders
  - Genetik neuropsychiatrischer Krankheiten
  - Analyse genetisch komplexer Krankheiten
  - Genetik erblicher Krebserkrankungen
- Genetische Variabilität zentralnervöser Rezeptoren des Menschen
- Geschichte der Humangenetik und Eugenik

**Publikationstätigkeit:**

über 350 wissenschaftliche Veröffentlichungen





### **Mitgliedschaft im Editorial Board**

- Human Genetics (1984-1998)
- Psychiatric Genetics (seit 1990)
- Pharmacogenetics (1991 und seit 1999)
- American Journal of Medical Genetics/Section Neuropsychiatric Genetics (seit 1993)
- Neurology, Psychiatry & Brain Research (seit 1993)
- Der Nervenarzt (seit 1993)
- Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (seit 1996)
- Deutsches Ärzteblatt (seit 1996)
- Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik (seit 1996)
- Psychiatry Research (seit 1996)
- Twin Research (seit 1998)
- Der Onkologe (seit 1999)

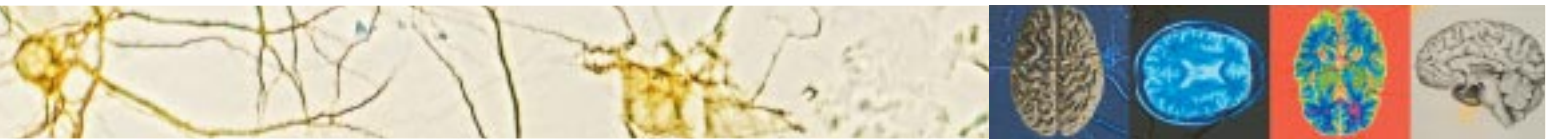
### **Tagungsorganisation**

- Organisator der 2. Tagung der Gesellschaft für Humangenetik in Bonn (1990)
- Organisator des 6th World Congress of Psychiatric Genetics in Bonn (1998)
- Organisator des Symposiums der Deutschen Krebshilfe in Bonn „Krankheiten mit erblicher Krebsdisposition: Wie effektiv ist die Krebsfrüherkennung?“ (2001)

### **Aufgaben in der akademischen und berufsständischen Selbstverwaltung**

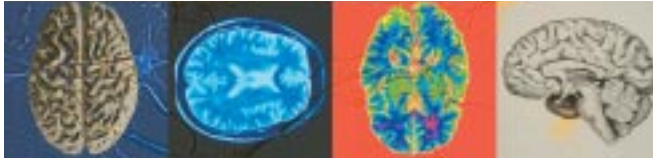
- Mitglied der „Zentralen Kommission der Bundesärztekammer zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Reproduktionsmedizin, Forschung an menschlichen Embryonen und Genterapie“, danach „Biomedizinische Ethik und Technologiefolgenabschätzung“ (1984-96)
- Gewählter Fachgutachter für „Humangenetik“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1989-96)
- Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn (1990-92)
- Koordinator des DFG-Schwerpunktprogramms „Genetische Faktoren bei psychiatrischen Erkrankungen“ (1991-97)
- Sachverständiger für „Humangenetik“ beim Institut für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (seit 1993)
- Vorstandsmitglied im SFB 400 „Molekulare Grundlagen zentralnervöser Erkrankungen“ an der Universität Bonn (seit 1994)
- Prorektor für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs der Universität Bonn (1994-96)
- Sprecher des Graduiertenkollegs „Pathogenese von Krankheiten des Nervensystems“ (seit 1996)





- Berufung in den Zentralen Auswahlausschuss der Alexander von Humboldt-Stiftung (1996)
- Mitglied des Medizinischen Beirats der Deutschen Krebshilfe (seit 1997), stellvertretender Vorsitzender (seit 2000)
- Mitglied der „Kommission zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen“ beim Wiss. Beirat der Bundesärztekammer (1997-98)
- Mitglied im Direktorium des Deutschen Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (seit 1999)
- Mitglied und Vorsitzender des Arbeitskreises „Prädiktive genetische Diagnostik“ beim Wiss. Beirat der Bundesärztekammer (seit 2000)
- Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Medizinischen Fakultät Halle (seit 2001)
- Prodekan der Medizinischen Fakultät Bonn (seit 2001)
- Mitglied im Projektkomitee des Nationalen Genomforschungsnetzes (seit 2001)
- Mitglied im Nationalen Ethikrat (seit 2001)





## Workshop Erkrankungen des Nervensystems

**Die Alzheimer-Erkrankung: Von der Grundlagenforschung zu neuen Therapien**

*Prof. Dr. Dr. Fritz A. Henn*



## Alzheimer-Erkrankung

Bei der Alzheimer-Erkrankung handelt es sich um eine insbesondere im höheren Lebensalter recht häufig vorkommende degenerative Erkrankung des Gehirns, die mit typischen Symptomen einhergeht. Das klinische Bild ist durch ein demenzielles Syndrom geprägt, das sich insbesondere in einer zunehmenden Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen (d. h. Gedächtnis und Denkvermögen) äußert. In zunehmendem Maße werden dadurch Aktivitäten des alltäglichen Lebens beeinträchtigt. Neben Gedächtnis-, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen treten meist auch schwere Orientierungsstörungen sowie Stimmungsveränderungen, Antriebsverlangsamung und Sprachstörungen auf. Der zu Beginn oft schleichende Verlauf geht in ein chronisch-progredientes Stadium über. Obwohl die pathologischen Veränderungen im Gehirn recht gut bekannt sind, ist der genaue Entstehungsmechanismus bislang ungeklärt.

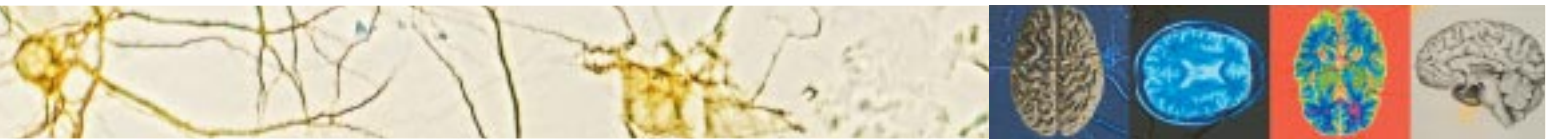
Wichtigster Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz ist das Lebensalter. Mit stetig steigender Lebenserwartung in unserer Bevölkerung wird auch die Häufigkeit dieser schweren Krankheit kontinuierlich zunehmen. Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter exponentiell: Die Erkrankung besitzt in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen eine Häufigkeit von ca. 0,5 Prozent, in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen von ca. drei Prozent. Bei 80- bis 89-Jährigen leiden sogar über zehn Prozent an einer Alzheimer-Erkrankung. Im Vergleich dazu sind in der Altersgruppe der 30- bis 59-Jährigen lediglich 0,02 Prozent betroffen.

Die volkswirtschaftlichen Kosten der Alzheimer-Erkrankung betragen weltweit derzeit schätzungsweise 80 Milliarden DM. Es ist davon auszugehen, dass diese Summe in den kommenden Jahren deutlich ansteigen und spätestens 2010 die 100-Milliarden-Grenze überschreiten wird.

Das Krankheitsbild wurde 1907 erstmals von dem Würzburger Arzt Alois Alzheimer beschrieben. Darüber hinaus entdeckte er auch schon die wesentlichen hirnanatomischen Veränderungen, nämlich Hirnatrophie, Plaque-Ablagerungen und Neurofibrillenveränderungen. Damit hatte er erstmals das morphologische Korrelat einer psychiatrischen Erkrankung entdeckt. Aufgrund dieser Leistung wurde die Erkrankung später nach ihm benannt.

Obgleich mit den charakteristischen Amyloid-Plaques und neurofibrillären Veränderungen die wesentlichen pathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Erkrankung bekannt sind, ist der genaue Entstehungsmechanismus bislang ungeklärt. Es existiert eine Reihe von Hypothesen zur Erklärung der Krankheitsentstehung, die u. a. davon ausgehen, dass immunologische Prozesse, freie Radikale (oxidativer Stress), Exzitotoxizität (glutamaterge Neurotransmission) und Veränderungen des Glukose-Stoffwechsels eine wesentliche Rolle spielen. Diskutiert werden auch infektiöse und toxische Einflüsse. Darüber hinaus ist bekannt, dass es bei der Erkrankung zu einer Verminderung des Neurotransmitters Acetylcholin kommt. Weiterhin gilt als gesichert, dass es bestimmte genetische Risikofaktoren gibt. Wahrscheinlich sind





mehrere Faktoren, die im Sinne einer „pathogenetischen Kaskade“ miteinander interagieren, an der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung beteiligt.

Eine Heilung von der Alzheimer-Erkrankung ist bislang nicht möglich. Dennoch steht eine Anzahl von Medikamenten zur Verfügung, mit deren Hilfe eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs versucht werden kann. Obgleich die bisher verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten nicht in jedem Einzelfall zum Erfolg (d. h. auch schon zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung) führen, sollten stets Therapieversuche erfolgen und ein Patient keinesfalls unbehandelt bleiben. In manchen Fällen sind die Behandlungsmaßnahmen durchaus wirksam. Die Erfolgsaussichten einer Therapie sind umso größer, je eher sie begonnen wird. Es kommt also darauf an, möglichst frühe Krankheitsphasen rechtzeitig zu erfassen. Um das Acetylcholin-Defizit bei Alzheimer-Patienten auszugleichen, können so genannte Acetylcholinesterase-Inhibitoren verabreicht werden. Dadurch wird der Abbau dieses Neurotransmitters reduziert. Zusätzlich wurde von positiven Effekten durch die Gabe von Glutamat-Antagonisten berichtet. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von pflanzlichen Präparaten und Vitaminen, die möglicherweise den oxidativen Stress reduzieren. Zur symptomatischen Behandlung (z. B. nächtliche Verwirrtheits- und Unruhezustände, Depressionen) können auch Neuroleptika und Antidepressiva angewandt werden. Darüber hinaus befinden sich einige therapeutische Ansätze noch im experimentellen Stadium. Hierzu zählen u. a. der Einsatz von neurotrophen Faktoren, um die neuronale Plastizität wieder anzuregen sowie die Gabe von Enzym-Inhibitoren, welche die Plaque-Bildung verhindern sollen. Von besonderem Interesse sind derzeit tierexperimentelle Befunde, nach denen eventuell eine Impfung vor der Erkrankung schützen könnte. Sollte eine solche Impfung auch beim Menschen möglich sein, wäre dies ein großer Erfolg im Hinblick auf die Prävention der Erkrankung. Zur Vorbeugung wurde lange Zeit auch kognitives Training empfohlen; allerdings zeigen neuere Studien, dass dadurch die Krankheitsentstehung wohl kaum beeinflusst werden kann. Wesentlich sind aber dennoch Trainingsprogramme, die sich der Realitätsorientierung der Patienten widmen, um soziale Kompetenzen möglichst lange aufrechtzuerhalten sowie intensive Beratung der oft durch die Krankheit stark belasteten Bezugspersonen.

**Prof. Dr. Dr. Fritz A. Henn**

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit J5  
68159 Mannheim

Tel.: 0621/17 03-7 39

Fax.: 0621/17 03-7 60

[henn@as200.zi-mannheim.de](mailto:henn@as200.zi-mannheim.de)





## Die Alzheimer-Erkrankung: Von der Grundlagenforschung zu neuen Therapien

*Prof. Dr. Dr. Fritz A. Henn, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim*

Demenzkrankungen werden bis zum Jahr 2050 aufgrund der ständig steigenden Lebenserwartung die mit Abstand größte wirtschaftliche Belastung unseres Gesundheitssystems darstellen, wenn es uns nicht gelingt, den Verlauf dieser Erkrankungen aufzuhalten. Die weitaus häufigste Erscheinungsform von Demenz ist die Alzheimer-Demenz. Zusammen mit Lewy Body Demenz, Frontallappen-Demenz (Morbus Pick) und der Creutzfeld-Jakob-Krankheit bildet sie eine Gruppe von Erkrankungen, die den progressiven Verlust von Nervenzellen mit einhergehenden Funktionsverlusten im ZNS zur Folge haben. Diese Erkrankungen zeichnen sich durch ein gemeinsames pathologisches Muster aus, welches in vielen Aspekten durch Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Neurobiologie erklärt werden konnte und hier diskutiert werden soll. Obwohl Molekularbiologie und Molekulargenetik als der größte Durchbruch unseres Zeitalters gelten und Biotechnologie-Unternehmen entsprechende Ankündigungen machten, brachte die Grundlagenforschung bislang relativ wenige neue Behandlungsmethoden hervor. Ich bin jedoch nach wie vor der Meinung, dass sich die Grundlagenforschung im Bereich der Demenzerkrankungen auf dem richtigen Weg befindet und uns in nächster Zukunft eine ganze Reihe von neuen, wirksamen Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen werden.

Was wissen wir über diese Erkrankungen und welche Behandlungsmöglichkeiten stehen uns derzeit zur Verfügung? Zunächst kann festgehalten werden, dass alle Erscheinungsformen von Demenz die fehlerhafte Verarbeitung von Proteinen beinhalten und das Zusammenkleben dieser Proteine oder Proteinfragmente in unlösliche Klumpen, die sich im Gehirn ablagern. Diese Klumpen können zum einen selbst von toxischer Wirkung sein oder aber destruktive Reaktionen auslösen, welche dann zum Zelltod führen. Zwei solcher gefährlicher Reaktionen konnten bislang aufgezeigt werden, nämlich die Förderung von zellzerstörenden freien Radikalen und die Auslösung entzündlicher Prozesse, in deren Verlauf Zellen des Immunsystems auf die Verklumpungen reagieren und versuchen, diese zu entfernen. Leider ist diese Reaktion jedoch kontraproduktiv, da dadurch Signalmoleküle, d. h. Zytokine freigesetzt werden, welche wiederum zur exzessiven Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat und somit auch zum Anstieg von zellulärem Kalzium führen. Dieser Ablauf lässt auf einen spezifischen Pfad für programmierten Zelltod schließen, der zum irreversiblen Verlust von Neuronen führt.

Am Beispiel der Alzheimer-Demenz soll untersucht werden, wie es zur fehlerhaften Verarbeitung des APP-Proteins kommen kann. Ergebnisse jüngster genetischer Forschung lassen darauf schließen, welche Enzyme in der Verarbeitung von APP involviert sind und wie diese zur Bildung pathologischer Peptide beitragen. Diese Erkenntnis wiederum deutet auf molekulare Targets für die Entwicklung neuer Medikamente hin, die den Verlauf des pathologischen Prozesses aufhalten könnten. Ein Ansatzpunkt, der hier bereits seit längerem erforscht wird, ist die Unterdrückung der Enzyme und Sekretasen, die für die Bildung





der gefährlichen Peptide verantwortlich sind. Näher erörtert werden soll außerdem die Möglichkeit, die Verklumpung von Peptiden gänzlich zu verhindern. Schließlich kann auch der Versuch unternommen werden, bereits vorhandene Peptidaggregate, die bei der Alzheimer-Demenz als Plaques bekannt sind, aufzulösen. Dies sollte durch ein spezielles immunologisches Verfahren möglich sein, welches die Impfung des Patienten mit dem schädlichen Peptid beinhaltet und so die Bildung von Antikörpern initiiert, was letztlich zur Bindung des Peptids sowie zu seiner Entfernung aus den Plaques und somit zur Umkehr des pathologischen Prozesses führt. Diese Methode soll anhand eines Tiermodells beschrieben werden, in dessen Rahmen sie sich als sehr erfolgreich gezeigt hat.





**Prof. Dr. phil. Dr. med. Fritz A. Henn**

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit J5  
68159 Mannheim

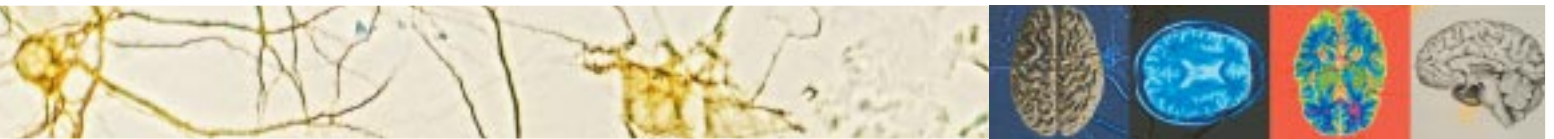
Tel.: 0621/17 03-7 39

Fax: 0621/17 03-7 60

E-Mail: [henn@as200.zi-mannheim.de](mailto:henn@as200.zi-mannheim.de)

- 1941 geboren in Alden, Pennsylvania
- 1959-63 Wesleyan Universität, Middletown/Connecticut
- 1963-67 Johns Hopkins Universität, School of Medicine, Baltimore/Maryland
- 1967 Abschluss: Dr. phil.
- 1970-71 Gastwissenschaftler am Neurobiologischen Institut der Universität Göteborg
- 1971 Abschluss an der Universität von Virginia: Dr. med.
- 1971-74 Facharztausbildung an der Psychiatrischen Klinik, Washington Universität, School of Medicine, St. Louis/Missouri
- 1974 Facharztanerkennung durch den American Board of Psychiatry and Neurology
- 1974-78 Assistenzprofessor an der Universität Iowa, College of Medicine, Psychiatrische Klinik, Iowa City
- 1975 Leiter des Weiterbildungsprogramms für Psychiatrie und Psychotherapie der Psychiatrischen Klinik der Universität Iowa, Iowa City
- 1978-81 apl. Professor der Universität Iowa, College of Medicine, Psychiatrische Klinik, Iowa City
- 1981 o. Professor der Universität Iowa, College of Medicine, Psychiatrische Klinik, Iowa City
- seit 1982 Professor und Leiter der Psychiatrischen Klinik und des Department of Behavioral Medicine, State University New York at Stony Brook
- 1982-83 Direktor, Long Island Forschungsinstitut, New York State Office of Mental Health
- 1983-94 Direktor, Forschungsinstitut für Seelische Gesundheit an der State University New York at Stony Brook, School of Medicine, Stony Brook
- seit 1994 Ordinarius für Psychiatrie an der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg  
Direktor, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim  
Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim





### **Mitgliedschaft in Fachgesellschaften**

- American Society of Neurochemistry (seit 1975)
- International Society for Neurochemistry (seit 1975)
- American Psychiatric Association (seit 1975)
- Psychiatric Research Society (seit 1976), Präsident (1992)
- American Medical Association (seit 1977)
- American Psychopathological Association (seit 1977), Membership Committee (seit 1988)
- American Association of Psychiatry Residency Directors (1977-81)
- Society for Neuroscience (seit 1979)
- Society for Biological Psychiatry (seit 1980)
- American Association of Chairman of Psychiatry (seit 1982), Executive Committee (seit 1990)
- American College of Psychiatrists (seit 1983)
- American College of Neuropsychopharmacology (seit 1984), Education and Training Committee (1989-91), Vorsitzender (1991-92)
- Winter Conference on Brain Research (seit 1985), Vorsitzender (1990-92)
- Arbeitsgemeinschaft Europäischer Psychiater (seit 1995)
- American Association for the Advancement of Science (seit 1989)
- Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (seit 1995)
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde und Diagnosenkommission der DGPPN (seit 1995)
- European College of Neuropsychopharmacology (seit 1995)
- Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (seit 1996)

### **Mitgliedschaft in Beratungsgremien der amerikanischen Bundesbehörden**

- Consultant Justice Department, Project Dawn (Drug Abuse Warning Network) (1973-74)
- National Institute of Neurology and Communicative Disorders National B Study Section – 1976 Ad hoc committee
- Veterans Administration Merit Review Board Neuroscience, Mitglied (1976-78), Vorsitzender (1978-80)
- National Institute Mental Health Research Training Study Section, Mitglied (1983-85), Vorsitzender (1986-87)
- National Institute Mental Health Research Scientist Development Review Committee (1988-91)
- National Institute of Mental Health, Biological Psychopathology Review Committee (seit 1992)
- Committee on the Prevention of Mental Illness, Institute of Medicine, National Academy of Science (1992-95)





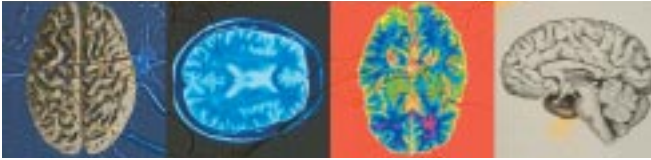
### **Mitgliedschaft in Wissenschaftlichen Gremien und Preiskomitees**

- NARSAD (National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression) Scientific Council (seit 1992)
- Jury der Anna-Monika-Stiftung (seit 1993)
- Vorsitzender des Fachbeirats des Max-Planck-Instituts für Experimentelle Medizin, Göttingen, der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften (1994-99)
- Verleihungskomitee des Alois-Alzheimer-Preises (seit 1995)
- Auswahlkommission des Karl-Jaspers-Preises (seit 1995)
- Kuratorium des Deutschen Zentrums für Altersforschung an der Universität Heidelberg (seit 1996)
- Wissenschaftlicher Beirat für Biomedizinische Forschung der Forschungszentrum Jülich GmbH (seit 1996)
- Wissenschaftlicher Beirat Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung Leipzig (seit 1997)
- Gutachter für das Förderprogramm „Gesundheitsforschung 2000“ des BMBF (seit 1997)
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (seit 1998)

### **Mitherausgeber und Mitglied des Editorial Board**

- Archives of General Psychiatry (seit 1983)
- Journal of Schizophrenia Research (seit 1987)
- Mind/Body Medicine (seit 1995)
- Molecular Psychiatry (seit 1996)
- Neurochemical Research (seit 1996)
- Mitherausgeber: Psychiatrie der Gegenwart, 4. Auflage, 2000 und Contemporary Psychiatry, 1<sup>st</sup> edition, 2000, Springer-Verlag





## Workshop Erkrankungen des Nervensystems

**Volkskrankheit Depression: Nur zehn Prozent  
der Betroffenen werden richtig behandelt**

*Prof. Dr. Ulrich Hegerl*



## Depressionen

### **Depression – eine lebensbedrohliche Erkrankung**

Vier Millionen Menschen leiden in Deutschland unter Depressionen. Wenn gedrückte Stimmung, Kraftlosigkeit, Schlafstörungen, Freudlosigkeit und körperliche Beschwerden mehr als zwei Wochen anhalten, können diese Symptome Anzeichen einer Depression sein. Frauen sind von dieser Erkrankung häufiger betroffen als Männer. Depressionen beeinträchtigen wie kaum eine andere Erkrankung in fundamentaler Weise die Lebensqualität der Betroffenen. So unterstreichen beispielsweise neuere Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltbank mit überraschender Deutlichkeit die herausragende medizinische und gesundheitspolitische Bedeutung depressiver Erkrankungen.

Die Krankheit – obwohl weit verbreitet – wird in der Öffentlichkeit häufig unterschätzt, und die Leiden der Betroffenen werden verharmlost. Besonders gefährlich und verbreitet ist die Tendenz, Depression nicht als schwere medizinische Erkrankung zu sehen, die auch durch körperliche Faktoren bedingt wird. Depressionen werden oft als nachvollziehbare, verständliche Reaktion z. B. auf schwierige Lebensumstände missverstanden. Die Fehleinschätzung einer depressiven Erkrankung als „depressiv sein“ im umgangssprachlichen Sinne hat für viele Patienten fatale Folgen.

Depressionen gehören zu den lebensbedrohlichen Erkrankungen, da der Leidensdruck für die Betroffenen so groß ist, dass sie zu Suizidhandlungen neigen. 15 Prozent aller Patienten mit einer schweren Depression sterben durch Selbsttötung. 1999 gab es in Deutschland mehr Suizide (11.157) als Verkehrstote (7.749). Auch unabhängig von der Suizidalität ist Depression lebensbedrohlich, da so gut wie alle Körperfunktionen negativ beeinflusst werden.

Die Erkrankung kann mit Medikamenten (Antidepressiva) und Psychotherapie erfolgreich behandelt werden, aber das Wissen über Therapiemöglichkeiten ist in der Fachöffentlichkeit sowie in der Bevölkerung oft nur ungenügend vorhanden. In jedem zweiten Fall wird eine Depression vom Hausarzt nicht erkannt. Nur etwa zehn Prozent der depressiv erkrankten Menschen erhalten eine Therapie, die dem Stand der Forschung entspricht.

### **Wie entsteht eine Depression?**

Nach Ansicht vieler Wissenschaftler ist während einer Depression der Stoffwechsel des Gehirns gestört: Botenstoffe zwischen den Nervenzellen – Serotonin und/oder Noradrenalin – sind aus der Balance geraten. Sie sind entweder in zu geringer Konzentration vorhanden oder eine Übertragung funktioniert nicht





richtig. Ist aber die Übertragung zwischen den Nervenzellen gestört, so schlägt sich das auch in den Gefühlen und Gedanken nieder, wie etwa in Grübeln und Niedergeschlagenheit. Viele antidepressive Medikamente setzen an dieser Stelle an und bringen den Hirnstoffwechsel wieder ins Gleichgewicht. Eine Depression hat selten eine einzige Ursache. Meist führt ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren zur Erkrankung. Die genetische Veranlagung spielt eine Rolle. Ebenso können Persönlichkeitsfaktoren (d. h. bestimmte Persönlichkeitsstörungen) von Bedeutung sein. Epidemiologische Studien zeigen, dass psychosoziale Belastungen wie der Verlust oder Tod einer Bezugsperson vermehrt vor dem Beginn einer Depression auftreten. Auch körperliche Erkrankungen, z. B. Schilddrüsenfunktionsstörungen, können eine Depression mitverursachen. Von Belang sind außerdem soziale Faktoren, die eine Anpassung an neue Umstände erfordern, wie z. B. Heirat, Arbeitslosigkeit und Berentung. Die verschiedenen Faktoren führen zu neurobiologischen Veränderungen im Hirnstoffwechsel, die dann bei manchen Personen in eine Depression münden können.

### **Therapie der Depression**

Die Pharmakotherapie gilt inzwischen als unverzichtbares und wirksames Heilverfahren. Bei mittelschweren und schweren Depressionen ist eine Behandlung mit Antidepressiva dringend geboten. Im Gegensatz zu anderen Psychopharmaka besteht bei den Antidepressiva nicht die Gefahr, dass sie abhängig machen. Sie sind auch nicht, wie oft befürchtet wird, eine unspezifisch dämpfende „chemische Keule“, sondern wirken gezielt gegen die Depression. Antidepressiva beeinflussen den Stoffwechsel im Hirn. Sie sorgen dafür, dass die chemische Übertragung im synaptischen Spalt durch die Botenstoffe Serotonin und Noradrenalin besser funktioniert. Auch psychotherapeutische Verfahren wie z. B. die kognitive Verhaltenstherapie haben ihren festen Platz bei der Behandlung der Depression. Wenn möglich, werden beide Therapieformen kombiniert.

### **Ziele des Großforschungsprojekts Kompetenznetz Depression, Suizidalität**

Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), will das Großforschungsprojekt Kompetenznetz Depression, Suizidalität in enger Zusammenarbeit mit Hausärzten diagnostische und therapeutische Defizite beheben und die Krankheit, ihre Symptome und Behandlungsmethoden bei den Betroffenen und in der Öffentlichkeit bekannter machen. Darüber hinaus soll das Kompetenznetz dazu beitragen, die anwendungsorientierte Forschung zu verbessern und z. B. Fragen aus dem ambulanten und hausärztlichen Bereich intensiver als bisher aufzugreifen. 1999 begann im Kompetenznetz Depression,





Suizidalität die Forschungsarbeit. Das Projekt wird für einen Zeitraum von fünf Jahren vom BMBF mit 25 Millionen Mark gefördert und ist derzeit das größte Projekt zu dieser Thematik in der Geschichte des deutschen Gesundheitswesens.

**Kompetenznetz Depression, Suizidalität**

Sprecher: Prof. Dr. Ulrich Hegerl  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Nußbaumstraße 7  
80336 München

**Presseanfragen:**

Maike Zander  
Tel.: 089/51 60-55 53  
Fax: 089/51 60-55 57  
[maike.zander@psy.med.uni-muenchen.de](mailto:maike.zander@psy.med.uni-muenchen.de)  
<http://www.kompetenznetz-depression.de>





## Volkskrankheit Depression

### Nur zehn Prozent der Betroffenen werden richtig behandelt

*Prof. Dr. Ulrich Hegerl, Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München,  
Sprecher des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität*

Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben mit großer Deutlichkeit gezeigt, dass die Depression in den entwickelten Ländern zur Volkskrankheit Nummer eins avanciert ist – mit weiter steigender Bedeutung bis zum Jahr 2020. Obwohl die Krankheit mit Antidepressiva und Psychotherapie erfolgreich zu behandeln ist, erhalten nur ca. zehn Prozent aller Betroffenen eine Therapie, die dem Stand der Forschung entspricht. Das Großforschungsprojekt Kompetenznetz Depression, Suizidalität – gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung – hat es sich zum Ziel gesetzt, durch gezieltere und besser koordinierte Forschung und durch enge Kooperation mit Hausärzten die Versorgung depressiver Patienten in Deutschland zu verbessern. Den Hausärzten kommt in diesem Projekt eine Schlüsselrolle zu, da sie zum einen die große Mehrheit der depressiven Patienten versorgen. Zum anderen gibt es in diesem Bereich der Primärversorgung große Defizite, da bei etwa der Hälfte der Patienten die Depression nicht erkannt und selbst bei richtiger Diagnose nicht konsequent behandelt wird.

Die Gründe für dieses diagnostische und therapeutische Defizit sind vielfältig und reichen von einem zum Teil unzureichenden Kenntnisstand bei den Hausärzten bis zu vielfältigen Vorurteilen und Ängsten in der Bevölkerung. Patienten und ihre Angehörigen erleben eine depressive Erkrankung oft als persönliches Versagen. Unbegründete Ängste, Antidepressiva könnten abhängig machen, führen dazu, dass Patienten ihre Medikamente nicht einnehmen. Im Rahmen eines weltweit einmaligen Projekts, des „Nürnberger Bündnisses gegen Depression“, werden Hausärzte und Multiplikatoren fortgebildet sowie die Bevölkerung durch eine intensive Öffentlichkeitsarbeit informiert. Darüber hinaus erhalten Betroffene unterschiedliche Hilfsangebote wie z. B. eine Notfallkarte. Das Forschungsprojekt unterstützt auch die Gründung von Selbsthilfegruppen.

Unbehandelte Depressionen sind ein Hauptgrund für die erschreckend hohen Suizidraten in Deutschland. 15 Prozent aller Patienten mit schweren Depressionen nehmen sich im Laufe ihrer Krankheit das Leben. Ziel des „Nürnberger Bündnisses gegen Depression“ ist es deshalb, die Versorgung depressiver Patienten zu verbessern und auf diesem Wege die Zahl der Suizide und Suizidversuche in der Großstadt nachweisbar zu senken. Damit hat das Projekt auch Pilotfunktion für Deutschland. 1999 wurden in der Bundesrepublik 11.157 Suizide gezählt. Damit liegt die Zahl der Suizidopfer weiterhin über der Zahl der Verkehrstoten von 7.749. Im Falle eines Erfolgs ist geplant, die Nürnberger Pilotstudie zur Suizidprävention bundesweit auszudehnen.





**Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl**

Psychiatrische Klinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Nußbaumstr. 7  
80336 München

Tel.: 089/51 60-55 41  
Fax: 089/51 60-55 42  
E-Mail: [uhegerl@psy.med.uni-muenchen.de](mailto:uhegerl@psy.med.uni-muenchen.de)

- 1953 geboren
- 1973-78 Medizinstudium in Erlangen und Rennes, Frankreich
- 1979-80 Stabsarzt in Bayreuth (Wehrpflicht)
- 1980-84 Wissenschaftlicher Mitarbeiter bzw. Hochschulassistent der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin (in den Abteilungen Neurologie, klinische Psychophysiologie, klinische Psychopharmakologie und klinischer Psychiatrie)
- 1985 Fortbildungsaufenthalt bei Prof. Dr. P. Watzlawik am Mental Research Institute, Palo Alto: Ausbildung in verhaltenstherapeutisch orientierter Familientherapie, „Brief Family Therapy“
- 1986 vierwöchiger Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. H. Maturana im Labor für Experimentelle Neurophysiologie an der Facultad de Ciencias der Universidad de Chile, Santiago
- 1986-90 Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung „Psychotherapie“ (Tiefenpsychologisch fundierte Gesprächstherapie) an der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
- 1990 dreiwöchiger Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. A. Gevins im EEG Systems Laboratory, San Francisco
- 1988-94 Oberarzt der Berliner Lithiumkatamnese
- 1992 Habilitation im Fach Psychiatrie
- seit 1994 Klinischer Oberarzt an der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Leitung der Depressionsstation, bis 1999 Leitung der Psychogeriatrischen Forschungsstation, Leitung der Abteilung „Klinische Neurophysiologie“ sowie der Arbeitsgruppe „Hirnfunktionsdiagnostik“, Leitung der Ambulanz für Zwangsstörungen, Leitung der Ambulanz für Rückfallverhütung affektiver Störungen, seit 1999 Leitung der Ambulanz für Internetabhängigkeit)
- 1998 C3-Professur für Psychiatrie an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München





### **Forschungsschwerpunkte**

- Depression und Suizidprävention  
Psycho- und Pharmakotherapie leichter und subdiagnostischer Depressionen  
Gewinner der BMBF-Ausschreibung Kompetenznetzwerke in der Medizin und Sprecher des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität (seit 1999)
- Hirnfunktionsdiagnostik:  
EEG und Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) als Indikatoren neurochemischer Dysfunktion und als Prädiktoren des Therapieverlaufs bei psychiatrischen Patienten  
Kombination von EEG/EKP-Untersuchungen mit funktioneller und struktureller Bildgebung (MRT, fMRT, SPECT) bei Patienten mit schizophrenen Störungen, Zwangsstörungen und Depressionen  
Störungen der Manuomotorik und Mimik bei psychiatrischen Patienten
- Biologische Grundlagen der Zwangsstörungen
- Frühdiagnostik der Alzheimer-Demenz

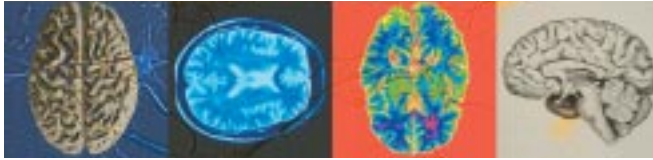
### **Mitgliedschaften**

- Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Zwangsstörungen, 1. Vorsitzender
- Deutsche Gesellschaft für Zwangsstörungen, Vorstandsmitglied
- European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)
- Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie
- International Pharmacology-EEG Society (IPEG)
- Hirnliga e. V.
- Alzheimer's Disease International
- CINP

### **Advisory Board bzw. Beiratstätigkeit**

- Zeitschrift „Neuropsychobiology“
- Zeitschrift „Pharmacopsychiatry“
- Zeitschrift „Z EEG-EMG“
- Regelmäßige Reviewtätigkeit u. a. für:  
Biological Psychiatry  
Nervenarzt  
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience  
Psychiatry Research
- Gutachter der Europäischen Kommission für das Programm „Quality of life and management of living resources“





## **Workshop** **Erkrankungen des Nervensystems**

**Die Langzeitbehandlung von  
schizophrenen Patienten**  
*Prof. Dr. Wolfgang Gaebel*



## Schizophrenie

Die Beschreibung des Krankheitsbilds der Schizophrenie in Abgrenzung zu anderen psychiatrischen Krankheitsbildern hat sich um die Jahrhundertwende des 19./20. Jahrhunderts herausgebildet. Hauptsymptome sind Realitätsverlust mit Wahnideen, Identitätsstörungen und Halluzinationen, Störungen des Denkens, der Affektivität und des Antriebs sowie sozialer Rückzug. Moderne Konzepte zur Entstehung stützen sich auf ein multifaktorielles Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell, nach dem die Erkrankung auf eine – genetisch und/oder (vor-)geburtlich bedingte – biologische Disposition in Wechselwirkung mit psychosozialen Belastungsfaktoren (Stress) bei zugleich unzureichender Stressverarbeitungs-kompetenz (Coping) zurückzuführen ist. Insofern lässt sich die Schizophrenie als eine Erkrankung des Gehirns klassifizieren, ohne dass bislang jedoch die beteiligten genetischen und anderen biologischen Komponenten ausreichend identifiziert sind.

Weltweit erkranken etwa ein Prozent der Bevölkerung mindestens einmal in ihrem Leben an Schizophrenie. Für Deutschland bedeutet dies, dass ca. 800.000 Menschen mindestens eine schizophrene Krankheits-episode hatten bzw. haben werden. Die Ersterkrankung tritt bevorzugt im späten Jugend- und frühen Erwachsenenalter auf. Für die Betroffenen, aber auch für die nächsten Angehörigen und Freunde ist die Schizophrenie eine schwere Belastung. Häufig ist Schizophrenie mit Krankenhausaufenthalten, Erwerbs-unfähigkeit und sozialer Isolation verknüpft. Zehn bis 15 Prozent der Betroffenen begehen in den ersten zehn Jahren nach dem Krankheitsausbruch Selbstmord. Das relativ junge Alter bei der Ersterkrankung und die Schwere der Erkrankung bedingen, dass Schizophrenie zu den zehn Krankheiten zählt, die am meisten verlorene Lebensjahre nach sich ziehen. Für die Gesellschaft entstehen so direkte und indirekte Kosten in Höhe von über sieben Milliarden DM jährlich – vergleichbar mit den Kosten von Volkskrankheiten wie Diabetes oder Herzerkrankungen.

Bei der Mehrzahl der Betroffenen werden schon Jahre vor der Erstmanifestation Erlebensveränderungen und Verhaltensauffälligkeiten registriert. Diese werden häufig als vorübergehende Krisen, neurotische Konfliktreaktionen und andere psychische Störungsformen fehlgedeutet. Tritt die Krankheit bei der Erst-manifestation in ihre akute Phase, ist meist bereits viel wertvolle Zeit verstrichen. Man geht davon aus, dass eine frühzeitige sachgemäße Therapie die Chancen für einen günstigen Krankheitsverlauf deutlich erhöht. Die Früherkennung von Personen mit einem erhöhten Schizophrenierisiko und die Entwicklung von psychologischen und pharmakologischen Strategien zur Frühbehandlung bei psychosefernen und psychosenahen Prodromen bilden daher einen eigenen Forschungsschwerpunkt im Kompetenznetz Schizophrenie.





Schizophrenie tritt nur bei knapp einem Viertel der Fälle einmalig auf, in der Regel verläuft sie in mehreren Episoden. Bei vielen Patienten kommt es zu bleibenden Beeinträchtigungen, oftmals verbunden mit sozialem Abstieg. Eine optimale Nutzung der verfügbaren medikamentösen und psychosozialen Therapiemöglichkeiten zur Akut- und Langzeitbehandlung erlaubt in ca. 70 Prozent der Fälle ein Abklingen der Symptome und eine Rückfallverhütung. Mehrere Faktoren setzen hier allerdings Grenzen: Keine Therapie wirkt 100-prozentig (Nonresponse), nicht selten verschließen sich aber auch Patienten wie Angehörige den empfohlenen Therapiemöglichkeiten (Noncompliance), zum Teil wegen befürchteter oder tatsächlicher Behandlungsnebenwirkungen, zum Teil aber auch, weil sich Krankheitsvorstellungen und Therapieerwartungen nicht mit den gesicherten Therapiemöglichkeiten decken. Die Schaffung von Grundlagen für eine optimale Akut- und Langzeitbehandlung bildet daher den zweiten Forschungsschwerpunkt im Kompetenznetz Schizophrenie. Hierzu zählen sowohl vergleichende Untersuchungen zu pharmakologischen und psychologischen Interventionsstrategien bei Ersterkrankten (sowie in späteren Untersuchungen auch bei Patienten mit ungünstiger Prognose und Residualzuständen) als auch Studien zur Qualitätssicherung in der ambulanten und stationären Versorgung.

Zur medikamentösen Behandlung stehen seit den 50er Jahren Neuroleptika zur Verfügung, durch deren Einsatz langfristig hospitalisierte Patienten entlassbar wurden und stationäre Verweildauern erheblich reduziert werden konnten. Neuroleptika der ersten Generation wirken ausgleichend auf die dopaminerge Erregungsübertragung im Gehirn, deren Störung im Sinne einer gemeinsamen Endstrecke vieler krankheitsbedingender Faktoren angesehen wird. Durch die neuroleptische Behandlung werden insbesondere so genannte Positivsymptome wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Erregungszustände wirksam reduziert. Andererseits können diese „klassischen“ Neuroleptika insbesondere bei höheren Dosierungen auch zu teils deutlichen motorischen Beeinträchtigungen führen. Diese sind aufgrund eines modifizierten Wirkprinzips bei Neuroleptika der zweiten Generation – bei vergleichbarer Wirkung auf Positivsymptomatik – geringer ausgeprägt. Darüber hinaus scheinen diese so genannten „atypischen“ Neuroleptika eine günstigere Wirkung auf so genannte Negativsymptome wie Affektverflachung und sozialer Rückzug sowie auf die als zunehmend bedeutsamer angesehenen kognitiven Beeinträchtigungen (z. B. Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprobleme) zu haben. Neuere Berichte über ernst zu nehmende nichtmotorische Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Stoffwechselveränderungen) dämpfen die zwischenzeitliche Euphorie ein wenig und unterstreichen den noch bestehenden Forschungsbedarf, insbesondere bezüglich der langfristigen (therapeutischen und unerwünschten) Wirkungen dieser Medikamente. Zudem machen neueste Forschungsübersichten deutlich, dass sich die motorischen Nachteile klassischer Neuroleptika bei verminderter therapeutischer Wirkung durch eine niedrigere Dosierung weitestgehend vermeiden lassen.





Sich den noch offenen Fragen der Schizophrenieforschung zu widmen und die wissenschaftlichen Voraussetzungen für eine optimale Behandlung der Schizophrenie in all ihren Krankheitsstadien zu ermöglichen, ist Ziel des Kompetenznetzes Schizophrenie, das im September 1999 im Rahmen eines Förderprogramms des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gegründet worden ist. Im Vordergrund stehen hierbei praxisrelevante Forschungsfragen zur Früherkennung und Prävention vor der Erstmanifestation sowie zur Therapie und Rehabilitation in manifesten Krankheitsstadien. Darüber hinaus bearbeitet das Kompetenznetz Schizophrenie Fragen von übergreifender Bedeutung wie zur Gesundheitsökonomie, Öffentlichkeitsaufklärung und Telematik sowie zu den molekular- und pharmakogenetischen Grundlagen der Schizophrenie.

### **Kompetenznetz Schizophrenie**

Sprecher: Prof. Dr. Wolfgang Gaebel  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Rheinische Kliniken Düsseldorf  
Bergische Landstraße 2  
40629 Düsseldorf

Tel.: 0211/9 22-27 70

Fax: 0211/9 22-27 80

[info@kompetenznetz-schizophrenie.de](mailto:info@kompetenznetz-schizophrenie.de)

<http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de>





## Die Langzeitbehandlung von schizophrenen Patienten

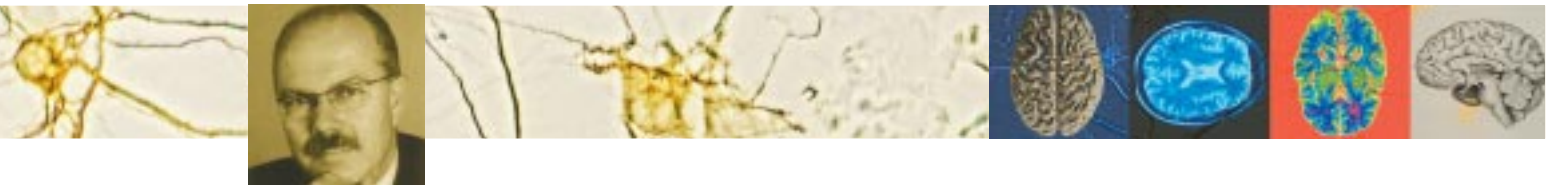
*Prof. Dr. Wolfgang Gaebel, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Sprecher des Kompetenznetzes Schizophrenie*

Aufgrund des meist chronischen Krankheitsverlaufs der Schizophrenie kommt der Optimierung der Langzeitbehandlung von Patienten eine herausragende Bedeutung in der Schizophrenieforschung zu. Erforscht und weiterentwickelt werden Möglichkeiten der medikamentösen und der begleitenden psychologischen Behandlung, um neue Krankheitsepisoden zu vermeiden oder zumindest abzuschwächen und so den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Neben einer Qualitätssicherungsstudie zur Frage, inwieweit bestehende Leitlinienempfehlungen zur Langzeitbehandlung in der Praxis tatsächlich umgesetzt werden, steht dabei im Kompetenznetz Schizophrenie insbesondere die Entwicklung und der Vergleich von Strategien zur Behandlung ersterkrankter Patienten im Vordergrund.

Bezüglich der medikamentösen Behandlung wird dabei zum einen der Frage nachgegangen, inwieweit sich für so genannte atypische Neuroleptika das von ihnen vielfach erhoffte günstigere Wirkungsprofil (vergleichbare Rückfallverhütung bei besserer Wirkung auf Negativsymptomatik und kognitive Beeinträchtigungen, weniger belastende Nebenwirkungen) gegenüber einem niedrigdosierten klassischen Neuroleptikum tatsächlich nachweisen und sich so eine bessere Compliance und höhere Lebensqualität der Patienten erzielen lässt. Zum anderen wird die noch weitgehend unbeantwortete Frage untersucht, ob die empfohlene Erhaltungsmedikation in ausgewählten Fällen bereits ein Jahr nach Abklingen der akuten Ersterkrankung schrittweise abgesetzt und durch eine prodromgestützte (d. h. auf erste subklinische Krankheitsanzeichen gestützte) Frühintervention ersetzt werden kann. Ergänzend zur pharmakologischen Therapie werden eigens für die besondere Situation ersterkrankter schizophrener Patienten entwickelte und zusammengestellte psychologische Behandlungsmodule untersucht. Diese orientieren sich an dem heute als Krankheitsmodell weitgehend akzeptierten Vulnerabilität-Stress-Coping-Modell, nach dem das Auftreten der (Wieder-)Erkrankung auf der Wechselwirkung einer individuellen Krankheitsdisposition (Vulnerabilität) mit belastenden Stressbedingungen beruht, die durch die vorhandenen Bewältigungsstrategien (Coping) nicht aufgefangen werden können. Parallel zum Einsatz der verschiedenen Behandlungsstrategien wird durch psychologische und biologische Untersuchungen versucht, Mechanismen der Wiedererkrankung aufzuklären.

Die Untersuchung wird nach einem komplexen Forschungsdesign über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt. Unter Federführung der Düsseldorfer Universitätsklinik (Projektleiter: Prof. Dr. W. Gaebel) wirken insgesamt 13 psychiatrische Universitätskliniken an der Untersuchung mit. Über die Untersuchung der inhaltlichen Fragestellungen hinaus trägt die Studie damit auch zur horizontalen Vernetzung von führenden Einrichtungen der psychiatrischen Forschung in Deutschland bei. Auf diese Weise wird auch für die Zeit nach Ablauf der Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) eine viel versprechende Kooperationsbasis gebildet, aus der sich neue Impulse für die Behandlung schizophrener Patienten erwarten lassen.





**Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel**

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der  
Heinrich-Heine-Universität  
Rheinische Kliniken Düsseldorf  
Bergische Landstraße 2  
40629 Düsseldorf

Tel.: 0211/9 22-27 77

Fax: 0211/9 22-27 76

E-Mail: gaebel@uni-duesseldorf.de

- 1947 geboren in Braunschweig
- 1966-1972 Studium der Humanmedizin, Freie Universität Berlin (FUB)
- 1972 Promotion zum Dr. med.
- 1974 Approbation als Arzt
- 1980 Arzt für Neurologie und Psychiatrie
- 1983-1992 Oberarzt an der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der FUB
- 1984-1992 Landesarzt für geistig und seelisch Behinderte beim Senator für Gesundheit und Soziales, Berlin
- 1989 Habilitation, Venia legendi für das Fach Psychiatrie  
DFG-geförderter Forschungsaufenthalt University of Lethbridge, Lethbridge, Alberta, Canada
- 1990 Zusatzqualifikation Psychotherapie
- 1991 Ruf auf den Lehrstuhl für Psychiatrie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- seit 1992 Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Leitender Arzt der rheinischen Kliniken Düsseldorf
- 1995 Arzt für Psychiatrie und Psychotherapie

**Forschungsschwerpunkte**

- Ätiopathogenese, Therapie und Verlaufsprädiktion schizophrener Störungen
- Klinische Psychophysiologie
- Klinische Psychopharmakologie
- Experimentelle Psychopathologie
- Qualitätssicherung in der Psychiatrie
- Destigmatisierung psychisch Kranker
- Sprecher des BMBF-geförderten Kompetenznetzes Schizophrenie; Teilprojektleiter des Kompetenznetzes Depression/Suizidalität (seit 1999)



**Publikationstätigkeit:**

ca. 300 Veröffentlichungen; 20 Bücher/Monographien/Supplemente

**Aktivitäten in Fachgesellschaften (u. a.)**

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN): Präsident (1995-1996), Vizepräsident (1997-1998)
- Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie: Präsident (seit 1999)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Vizepräsident (seit 2000)
- World Psychiatric Association (WPA): Section on Quality Assurance (seit 1996)
- Leiter des deutschen Antistigma-Programms *Open the doors* (seit 2000); Ehrenmitglied (2000)
- Verein *Open the doors*: 1. Vorsitzender (seit 2001)
- Nervenärztliche Gesellschaft Düsseldorf: 1. Vorsitzender (seit 1993)
- Verein *elan*: 1. Vorsitzender (seit 1993)

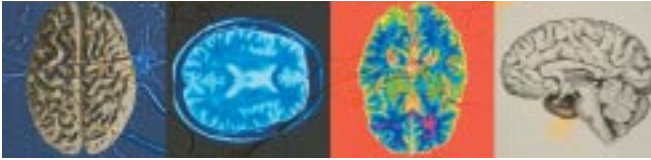
**Beirats- und Kommissions-Tätigkeit (u. a.)**

- Bundesministerium für Gesundheit: Beirat für ethische Fragen im Gesundheitswesen (1996-1998)
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (seit 1998)
- Kommission für Ärztliche Leitlinien der AWMF (seit 1999)

**Kongressorganisation (u. a.)**

- XI World Congress of Psychiatry, Hamburg (1999)
- World Congress of Biological Psychiatry, Berlin (2001)
- Kongress der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie, Düsseldorf (2002)





## **Workshop** **Erkrankungen des Nervensystems**

**Parkinson-Syndrom**  
**Forschung, Diagnose, Therapie**  
*Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel*



## Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit ist benannt nach dem englischen Arzt James Parkinson, der die „Schüttellähmung“ 1817 erstmals beschrieb. Es handelt sich um eine chronische, unaufhaltsam fortschreitende, motorische Störung, deren Symptome sich durch eine adäquate Therapie lindern lassen.

### **Morphologische und biochemische Veränderungen im Gehirn**

Bei den Patienten kommt es zum Untergang von Nervenzellen in einem bestimmten Teil des Gehirns, der „Substantia nigra“ (schwarze Substanz). Diese Nervenzellen produzieren den Neurotransmitter Dopamin. Dopamin wird dort, wohin die Nervenbahnen der Substantia nigra hauptsächlich ziehen (zum „Corpus striatum“), zur Kommunikation zwischen den Nervenzellen benutzt. Trotz intensiver Forschung kann noch keine abschließende Aussage über die Ursache des Untergangs der Dopamin-produzierenden Zellen getroffen werden. Diskutiert werden beispielsweise Umweltgifte, schädliche Stoffwechselprodukte oder erbliche Einflüsse. Dieses Nervenbahnsystem spielt eine entscheidende Rolle in der Steuerung von Bewegungen, daher kommt es beim Patienten mit Parkinson'scher Erkrankung aufgrund des Dopaminmangels zu Bewegungsstörungen mit den Kardinalsymptomen Akinese (Bewegungsarmut), Rigor (Muskelsteifigkeit) und Ruhetremor (Muskelzittern), die in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sein können und nicht immer alle ausgeprägt sein müssen.

### **Die Beschwerden**

Zu Beginn bemerkt der Patient häufig nur Schmerzen in den Schultern, die ihre Ursache in der Muskelsteifigkeit haben, eine Unruhe in den Händen, die erst später zu dem typischen Tremor wird, eine leichte Veränderung des Gangbildes oder der Schrift oder dass die gewohnten alltäglichen Verrichtungen nicht mehr so leicht von der Hand gehen. Die Patienten bemerken eine Verminderung der Gestik, das Sprechen wird leiser, unverständlicher und heiser; viele Patienten leiden sehr unter der verringerten verbalen und nonverbalen Kommunikation.

Im Laufe der Zeit nehmen Parkinson-Patienten die typische vornübergebeugte Haltung ein, es kommt zu einer zunehmenden Einschränkung der Bewegungsfähigkeit, der Gang wird langsam und schlurfend, immer häufiger ist der Patient auf Hilfe angewiesen, das charakteristische Zittern ist nicht mehr zu unterdrücken. Hinzu können Schlafstörungen, Depressionen und eine Verlangsamung des Denkens kommen. Viele Patienten leiden auch unter Beeinträchtigungen des vegetativen Nervensystems wie Verdauungsstörungen, Funktionsstörungen beim Wasserlassen und Kreislaufstörungen mit Neigung zu niedrigem Blutdruck.





### **Die Häufigkeit der Erkrankung**

Die Parkinsonsche Erkrankung stellt die häufigste Bewegungsstörung beim Menschen dar. In Deutschland leiden etwa 150.000 bis 200.000 Menschen an der Parkinson'schen Krankheit. Die Erkrankung beginnt selten vor dem 30. Lebensjahr, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Danach nimmt die Häufigkeit der Erkrankung steil mit dem Alter zu. Das Vorkommen in der Gesamtbevölkerung liegt bei ein bis zwei Promille, bei den über 65-Jährigen ist es bereits ein Prozent und bei Personen älter als 85 liegt es bei 2,2 Prozent. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen.

### **Die Therapie**

Bis heute ist die Erkrankung nicht heilbar. Durch Medikamente können die Symptome aber soweit gebessert werden, dass die Lebenserwartung nur gering vermindert ist und über lange Zeit auch eine gute Lebensqualität erhalten bleibt. In erster Linie versucht man, mit den Medikamenten das fehlende Dopamin zu ersetzen oder seinen Abbau zu hemmen. Hierfür stehen eine Vielzahl von Medikamenten aus verschiedenen Stoffgruppen und mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Gerade in den letzten Jahren sind neue Substanzen auf den Markt gekommen und weitere Neuentwicklungen werden in der nächsten Zeit folgen. Sollten die Versuche scheitern, mit Medikamenten eine Verbesserung des Zustands zu erzielen, können in Ausnahmefällen mit einem chirurgischen Eingriff die Beschwerden symptomatisch (d. h. ohne die Ursache zu beheben) über Jahre deutlich gemindert werden. Der optimale Einsatz dieser Therapie erfordert die Mitarbeit des Patienten als informierten Partner in ganz besonderem Maße.

Die konventionelle Therapie erfolgt häufig durch eine Kombination mehrerer Medikamente, da vor allem nach längerem Krankheitsverlauf die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente nachlässt und vermieden werden soll, mit zu hohen Einzeldosen Nebenwirkungen zu provozieren. Dies bedeutet aber auch, dass die Patienten zum Teil sehr komplizierte Einnahmepläne haben, die immer wieder angepasst werden müssen.

### **Kompetenznetz Parkinson**

Sprecher: Prof. Dr. Wolfgang Oertel  
Scheppe Gewissegasse 8  
35039 Marburg

Tel.: 06421/28 65-2 72  
Fax.:06421/28 65-3 08  
mitte@kompetenznetz-parkinson.de  
<http://www.kompetenznetz-parkinson.de>





**Prof. Dr. med. Wolfgang H. Oertel**

Medizinisches Zentrum für Nervenheilkunde  
der Philipps-Universität Marburg  
Klinik für Neurologie  
Rudolf-Bultmann-Str. 8  
35033 Marburg

Tel.: 06421/28-6 64 19

Fax: 06421/28-6 70 55

E-Mail: oertelw@mail.uni-marburg.de

- 1951 geboren in Helmstedt/Niedersachsen
- 1969-70 Studium generale am Leibniz-Kolleg und Studium der Chemie an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
- 1970-76 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
- 1971-78 Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes
- 1974-75 Studium an der Medical School, University Newcastle upon Tyne, England
- 1976 amerikanisches Examen ECFMG
- 1976 Staatsexamen
- 1976-77 Medizinalassistentenzeit (Innere Medizin am Klinikum Steglitz der FU Berlin; Physiologie an der FU Berlin und an der Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt/Main; Chirurgie am Wenckebach Krankenhaus, Berlin)
- 1977 Approbation
- 1978 Promotion (Prof. Dr. R. Klinke, FU Berlin und Universität Frankfurt)
- 1978-81 Forschungsaufenthalt am Laboratory of Clinical Science (Leiter: Dr. I. J. Kopin), National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda, Maryland, USA
- 1981-86 Ausbildung zum „Arzt für Neurologie“ an der Neurologischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. A. Struppler), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- 1986 Arzt für Neurologie
- 1986 Habilitation in Neurologie
- 1987 Venia legendi für das Fachgebiet Neurologie an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München
- 1987-90 Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- 1987-88 Gastarzt am Department of Neurology (Direktor: Prof. Dr. C. D. Marsden), Institute of Psychiatry, Maudsley Hospital and Institute of Neurology, Queen Square, London, England
- seit 1988 Oberarzt der Neurologischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. Th. Brandt), Klinikum Grosshadern der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1990-96 C3-Professor für Neurologie
- 1992-94 Leiter der EEG-Abteilung und der Arbeitsgruppe „Präoperative Epilepsiediagnostik“, Neurologische Klinik, Klinikum Grosshadern, LMU München





- 1990-96 Sprecher des BMFT/BMBF-Forschungsverbundes München „Morbus Parkinson und andere Basalganglien-Erkrankungen“
- seit 1996 C4-Professur für Neurologie und Direktor der Klinik für Neurologie mit Poliklinik, Philipps-Universität Marburg  
Aufbau der Klinik mit den Schwerpunkten: Neurodegeneration und Bewegungs-erkrankungen (1996), neurologische Schlafstörungen (1997), neuroimmunologische Erkrankungen (1998), Epilepsie (1998), cerebrovaskuläre Erkrankungen (Stroke-Unit/ Intensivstation-1999), Schmerz (2000)
- seit 1997 Weiterbildungsermächtigung: Klinische Geriatrie im Fach Neurologie
- 1999-2002 Sprecher des nationalen medizinischen Kompetenznetzwerkes Parkinson-Syndrom, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, koordiniert von der Klinik für Neurologie, Universität Marburg (Teilnahme von 17 Universitäten)

## **Forschungsschwerpunkte**

### **Klinische Forschung**

- Parkinson-Krankheit und Multi-System-Atrophien
- Dystonien
- Erbliche Basalganglien-Erkrankungen (Morbus Wilson, Chorea Huntington)
- Ruhelose Beine (Restless-Legs-Syndrom)

### Diagnostik - Bildgebung

- SPECT-Untersuchungen bei Basalganglien-Erkrankungen unter Verwendung von präsynaptischen und postsynaptischen Markern des dopaminergen Nervensystems – Korrelation mit PET
- Standard Magnetresonanztomographie bei Morbus Parkinson, Multisystematrophie, Morbus Wilson, corticobasal ganglionärer Degeneration
- Funktionelle Magnetresonanztomographie bei Morbus Parkinson, Essentielltem Tremor, Restless Legs Syndrom, Corticobasal ganglionärer Degeneration, Pallidaler Degeneration
- Therapiestudien: dreijährige Monotherapie: z. B.: randomisierte multizentrische Vergleichsstudie von L-Dopa und Pergolid bei der frühen Parkinson-Krankheit – symptomatische versus neuroprotektive Effekte unter Einsatz der 18F-Fluoro-DOPA-Positronen-emissionstomographie

### Pharmakoökonomie

- Morbus Parkinson
- Dystonie

### Ruhelose Beine (Restless-Legs-Syndrom):

- Genetik, Pathophysiologie und Neuropharmakologie (Therapie Entwicklung) (Schlaf-labor)





Hirnbank - Korrelation klinischer und neuropathologischer Befunde:

- Aufbau des „Referenzzentrums für neurodegenerative Erkrankungen, München (Hirnbank)“ in Kooperation mit dem Institut für Neuropathologie, LMU, München

### **Grundlagenforschung**

- Aufbau eines Labors „Restaurative Neurologie“ mit Untersuchungen an Tiermodellen des Parkinson-Syndroms
- Suche nach neuen Therapien des Parkinson-Syndroms (Tiermodell-Entwicklung, Studie über die Transplantation von dopamin-synthetisierenden Neuronen in das Striatum, Transplantations-Neuroimmunologie, Neurotoxikologie und Neuropharmakologie monoaminerger Neurone, Applikation von trophischen Faktoren, Testung von potenziell protektiven Substanzen) in Kooperation mit dem Institut für Physiologie

### **Publikationstätigkeit**

179 Originalarbeiten, 87 Kongressbeiträge, 77 Übersichts- und Lehrbuchbeiträge, drei Buchkongress-Bände als (Co-)Herausgeber, 57 Fortbildungsbeiträge, ca. 500 abstracts

### **Auszeichnungen**

- Parkinson-Frost-Preis, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (1984)
- Heisenberg-Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1986)
- Preisträger des Ranga-Yogeshwar-Preises für die bestverständliche Präsentation des Konzeptes Medizinisches Kompetenznetzwerk (1999)

### **Mitglied in Fachverbänden**

- American Academy of Neurology
- Arbeitsgruppe für Neurologische Intensivmedizin (ANIM)
- Deutsche EEG-Gesellschaft
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie
- Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung
- European Federation of Neurological Societies (EFNS)
- European Neuroscience Association (ENA)
- European Neurological Society (ENS)
- Hirnliga zur Erforschung, Erkennung und Behandlung von Hirnleistungsstörungen
- International Basal Ganglia Society
- International Brain Research Organisation (IBRO)
- Neurowissenschaftliche Gesellschaft Deutschland
- New York Academy of Science (NYAS)
- Society for Neuroscience (USA)
- The Movement Disorder Society

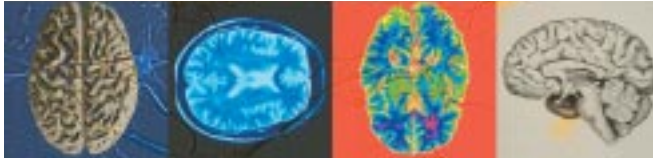




### **Editorial Board**

- Journal of Neural Transmission - Section
- Parkinson Syndrome and Dementia (seit 1989)
- Movement Disorders (Rotationssystem, 1990-93)
- Synapse (1991-96)

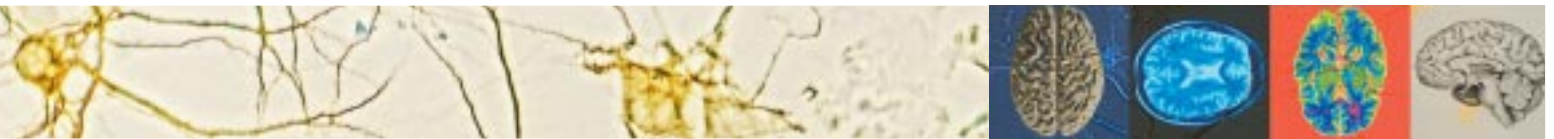




## **Workshop** **Erkrankungen des Nervensystems**

**Neue Ansätze für ein verbessertes  
Management des Schlaganfalls**

*Prof. Dr. Arno Villringer*



## Der Schlaganfall

### Definition

Beim Schlaganfall („Apoplex“) handelt es sich um eine Durchblutungs-Störung im Bereich des Gehirns. Dabei werden zwei wichtige Formen unterschieden:

- die Mangeldurchblutung („Ischämie“), zu der es bei einer Verengung oder einem Verschluss eines Blutgefäßes kommt und
- die Blutung („Hämorrhagie“), die z. B. bei einer Verletzung eines Blutgefäßes entsteht.

Die Ischämie ist mit etwa 80 bis 90 Prozent die bei weitem häufigere der beiden Varianten.

### Epidemiologie, Bedeutung

Der Schlaganfall betrifft alleine in Deutschland etwa 250.000 Menschen pro Jahr. Etwa 75.000 dieser Menschen sterben in den ersten drei Monaten nach dem Schlaganfall, die meisten anderen erleiden bleibende „neurologische Behinderungen“ wie z. B. Sprachstörungen, Lähmungen oder Sehstörungen. Daneben kommt es häufig auch zu schweren psychischen Beeinträchtigungen, insbesondere Depressionen, und zu sozialer Vereinsamung. Schlaganfälle treten vor allem im höheren Lebensalter auf, allerdings sind Schlaganfälle auch bei jungen Menschen keine Seltenheit.

Leider stellen jedoch selbst diese drastischen Zahlen nur die Spitze eines Eisbergs da. Denn zu den Schlaganfällen, die mit deutlichen Beschwerden einhergehen, kommen noch sehr viele (wahrscheinlich mehr als eine Million pro Jahr alleine in Deutschland) kleine Schlaganfälle, die zunächst für den betroffenen Menschen unbemerkt oder mit sehr geringen Beschwerden auftreten. Solche kleinen Schlaganfälle „ohne akute Beschwerden“ treten jedoch bei vielen Menschen immer wieder auf und führen in ihrer Gesamtheit zu einem zunehmenden geistigen Abbau des Menschen („Vaskuläre Demenz“).

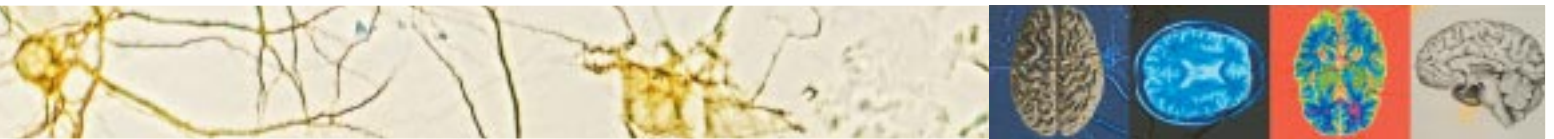
### Risikofaktoren

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls sind:

- Bluthochdruck (arterielle Hypertonie)
- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)
- Nikotin-Konsum und
- erhöhte Blutfette (Cholesterin).

Neben diesen Faktoren gibt es wahrscheinlich auch sehr bedeutende genetische Faktoren, die für die Entstehung eines Schlaganfalls entscheidend sind, allerdings sind diese bislang noch sehr unzureichend verstanden. Die gemeinsame „Endstrecke“ dieser Risikofaktoren ist die chronische Schädigung von Blutgefäßen, die sich als Arteriosklerose manifestiert.





### **Prophylaxe/Vorbeugung**

Die Behandlung der genannten Risikofaktoren ist die wichtigste Grundlage jeder Prophylaxe. Nimmt man zur Behandlung der oben genannten Risikofaktoren noch die Empfehlung regelmäßiger körperlicher Aktivität und die Vermeidung von Übergewicht, dann könnte durch diese relativ einfachen Maßnahmen die überwiegende Mehrzahl von Schlaganfällen verhindert werden. Darüber hinaus gibt es für einzelne Menschen, bei denen die Erkrankung der Blutgefäße schon weiter fortgeschritten ist, zusätzliche prophylaktisch wirksame Medikamente, die das Blut verdünnen, wie beispielsweise Azetylsalizylsäure.

### **Symptome beim akuten Schlaganfall**

Die Symptome bei einem akuten Schlaganfall können sehr vielgestaltig sein, manchmal ist es nur dem neurologischen Experten möglich, einen Schlaganfall zu erkennen bzw. ihn von anderen neurologischen Erkrankungen abzugrenzen. Häufige Symptome, die jeder Mensch kennen sollte, sind: plötzlich auftretende Sehstörungen, Sprachstörungen, Lähmungen, andauerndes Taubheitsgefühl („wie eingeschlafen“), Schwindel, Gangunsicherheit und Doppelbilder.

### **Akutbehandlung des Schlaganfalls**

Die wichtigste Information für den Menschen, bei dem Symptome aufgetreten sind, die auf einen Schlaganfall hinweisen, ist: Der Schlaganfall ist ein akuter lebensbedrohlicher Notfall. Es gilt keine Zeit zu verlieren, buchstäblich jede Minute zählt („Time is brain“). Deswegen ist der umgehende Transport in eine Klinik, die auf die Behandlung von Schlaganfallpatienten spezialisiert ist (idealerweise mit einer „Stroke Unit“) absolut vordringlich.

Die wichtigsten ärztlichen Maßnahmen in der Akutbehandlung (gemeint ist hier vor allem der häufige ischämische Schlaganfall) sind

- die möglichst umgehende Wiedereröffnung eines verschlossenen Blutgefäßes (medikamentös mit der „Thrombolyse“). Dabei ist zu berücksichtigen, dass man derzeit davon ausgeht, dass diese Maßnahme innerhalb der ersten drei Stunden nach Beginn der Beschwerden erfolgt sein muss.
- Die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Blutversorgung des betroffenen Gebietes durch eine angepasste „Einstellung“ des Blutdruckes und
- die kontinuierliche Überwachung und ggf. Gegensteuerung von Blutzucker, Körpertemperatur sowie Kohlensäure im Blut, da eine Entgleisung dieser Werte sehr schädliche Folgen haben kann.





### **Nach einem Schlaganfall/Rehabilitation**

In den Wochen und Monaten nach einem Schlaganfall kommt es in aller Regel zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden, in manchen Fällen sind die Betroffenen nach einiger Zeit sogar völlig beschwerdefrei. Einen wesentlichen Faktor für die Erholung stellt eine adäquate und rechtzeitig einsetzende physiotherapeutische (Training von Bewegungsabläufen), ergotherapeutische (Wiedererlernung von komplexeren Tätigkeiten) und sprachtherapeutische Behandlung dar. Tröstlich ist, dass auch das Gehirn des Erwachsenen über eine erstaunliche „Plastizität“ verfügt, das bedeutet, dass sich das Gehirn umformen kann, um so den veränderten Bedingungen nach einem Schlaganfall gerecht zu werden und die zugrundegegangenen Nervenzellen zu ersetzen.

### **Kompetenznetz Schlaganfall**

Sprecher: Prof. Dr. Arno Villringer  
Neurologische Klinik, Charité  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Schumannstr. 20/21  
10117 Berlin

Tel.: 030/4 50-56 00 89 oder 030/4 50-56 00 34  
Fax.:030/4 50-56 09 52      030/4 50-56 09 01  
info@schlaganfallnetz.de  
<http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de>





## Neue Ansätze für ein verbessertes Management des Schlaganfalls

*Prof. Dr. Arno Villringer, Neurologische Klinik, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin,  
Sprecher des Kompetenznetzes Schlaganfall*

### **Drei Probleme der Schlaganfall-Versorgung:**

1. Die Vorgänge, die nach einem Schlaganfall zu Schäden im Gehirn führen, sind unverstanden. Ein solches Verständnis ist aber die notwendige Voraussetzung für ein optimales Therapie-Konzept.
2. Selbst die Dinge, die in der Grundlagenforschung über den Schlaganfall verstanden sind, sind noch nicht ausreichend in klinischen Studien überprüft. Ohne eine solche Überprüfung fehlt jedoch die Grundlage für eine Anwendung neuer Behandlungskonzepte am Menschen.
3. Selbst diejenigen Behandlungs- bzw. Prophylaxeformen, die klinisch überprüft und erwiesen sind, werden in der medizinischen Praxis bei weitem nicht flächendeckend umgesetzt.

### **Das Kompetenznetz Schlaganfall geht diese drei Probleme mit folgenden Zielen an:**

- ad 1 Als notwendige Voraussetzung für ein Verständnis des Schlaganfalls muss die diesbezügliche Grundlagenforschung verbessert werden. Dabei soll erreicht werden, dass die verschiedenen Grundlagenforscher in Deutschland nicht unabhängig voneinander jeder für sich „das Rad neu erfinden“, sondern in einer konzertierten Aktion zusammen die Probleme angehen.
- ad 2 Die Verbindung von Grundlagenforschung zu klinischer Forschung muss verbessert werden. Dazu muss die klinische Forschung vor allem auch in Gebieten gefördert werden, die durch die Industrie nicht abgedeckt werden können, so z. B. die Evaluation von Medikamenten, die nicht (mehr) patentfähig sind.
- ad 3 Die Umsetzung von medizinischem Fortschritt in flächendeckende medizinische Versorgung der Allgemeinbevölkerung ist ein vordringliches Anliegen. Was nutzt die Erkenntnis, dass die Behandlung eines Bluthochdrucks den Schlaganfall effektiv verhindern kann, wenn es nicht gelingt, die Patienten (bzw. die sie behandelnden Ärzte) ausreichend dazu zu motivieren. Um dies zu erreichen, wird eine wissenschaftlich fundierte Versorgungsforschung benötigt.

Um diese Ziele zu erreichen, integriert das Kompetenznetz Schlaganfall möglichst alle medizinischen und nichtmedizinischen Ebenen, die in die Schlaganfall-Versorgung integriert sind, d. h. Patientenverbände, Kassen, Allgemeinmediziner, Neurologen, Internisten und andere Fachärzte, Grundlagenforscher und klinische Forscher etc. Dabei findet zwischen diesen unterschiedlichen Ebenen sowohl eine horizontale Vernetzung (z. B. alle Neurologen miteinander) statt, um die gleichartigen Aktivitäten besser abzustimmen, wie auch eine vertikale Vernetzung (Grundlagenforscher – klinische Forscher – praktische klinische Versorgung), um den Transfer von der einen zur nächsten Ebene zu verbessern.





**Inhaltlich fokussiert sich das Kompetenznetz auf folgende Themen:**

Im Bereich der *Prophylaxe* soll die bislang ungeklärte Frage der verantwortlichen Gene geklärt werden (Grundlage), es sollen Hochrisikopatienten für einen Schlaganfall frühzeitig identifiziert werden, damit rechtzeitig vorgebeugt werden kann (klinische Ebene) und es soll wissenschaftlich fundiert ermittelt werden, wie man Allgemeinmediziner und Patienten dazu bringt, die bekannten Maßnahmen zur Schlaganfall-Vorbeugung tatsächlich umzusetzen (Versorgungs-Forschung).

Im Bereich der *Akutbehandlung* soll geklärt werden, wie die Wiederherstellung der Durchblutung möglichst optimal gewährleistet wird (Grundlage), welche Patienten am besten von dieser Behandlung profitieren (klinische Ebene) und wie man praktisch dafür sorgt, dass einer solchen Akutbehandlung (innerhalb von drei Stunden) möglichst viele Patienten zugeführt werden können (Versorgungsebene).

Im Bereich der *Rehabilitation* soll geklärt werden, wie man Nervenzellen zur Übernahme erloschener Funktionen bewegen kann (Grundlage), welche Therapieformen für den Patienten nach einem Schlaganfall am effizientesten ist (klinische Ebene) und wie man Patienten nach einem Schlaganfall dazu bringen kann, diese optimierten Behandlungsformen auch tatsächlich durchzuführen (Versorgungsebene).





**Prof. Dr. med. Arno Villringer**

Neurologische Klinik, Charité  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Schumannstraße 20/21  
10117 Berlin

Tel.: 030/4 50-6 01 01  
Fax: 030/4 50-6 90 01  
E-Mail: Arno.Villringer@Charite.de

- 1958 geboren in Schopfheim, Baden-Württemberg
- 1977-84 Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- 1984 Approbation als Arzt  
Promotion zum Dr. med.
- 1985 einjähriger Forschungsaufenthalt mit einem DFG-Ausbildungs-Stipendium in der NMR-Unit, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA
- 1986-88 Assistenzarzt in der Neurologie, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München (Ausbildungsabschnitte: 12 Monate Neurologische Allgemeinstation, 18 Monate Neurologische Intensivstation, 6 Monate Neurologische Poliklinik und Neuro-Computertomographie)
- 1989 Assistenzarzt in der Psychiatrie, Psychiatrische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1990-93 Assistenzarzt in der Neurologie, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München (Ausbildungsabschnitte: 12 Monate Neurologische Poliklinik, 12 Monate Doppler-Sonographie, 18 Monate Stationsarzt, Allgemeinstation)
- 1992 Facharzt für Neurologie
- 1987-93 Tierexperimentelle und klinische Forschung, Aufbau des neurovaskulären Labors an der neurologischen Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1993 Gerhard Hess Förderpreis der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- seit 1993 Oberarzt der Neurologischen Klinik, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin
- 1994 Habilitation an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Erteilung der Lehrbefugnis an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1996 Ruf auf eine C3-Professur für Neurologie an der Neurologischen Klinik, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin  
Leitender Oberarzt und Vertreter des Klinikdirektors an der Neurologischen Klinik, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin  
Ernennung zum C3-Professor für Neurologie, Neurologische Klinik, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin





seit 1999 Klinische Leitung des Standort Virchow der Neurologischen Klinik der Charité

seit 2000 „Chairman“ des „Science Program Comitee“ für die internationale Konferenz „Human Brain Mapping“ in Brighton

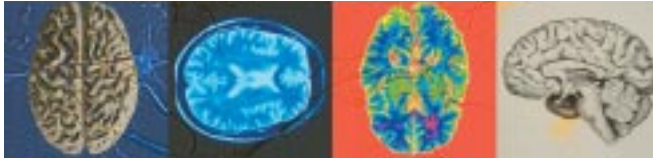
### **Forschungsschwerpunkte**

- Leiter der Klinischen Forschergruppe „Neue Methoden zur nichtinvasiven Funktionsdiagnostik des ZNS“
- Neurovaskuläre Kopplung und Pathophysiologie von Erkrankungen des Gehirns
- Koordinator und Antragsteller des 1999 bewilligten Kompetenznetzes Schlaganfall
- Wahl zum Sekretär und Vorstandsmitglied des Kompetenznetz Schlaganfall

### **Publikationstätigkeit**

108 Zeitschriften-Artikel (peer review), 33 Buchbeiträge, 118 Abstracts, drei Bücher





## Workshop Erkrankungen des Nervensystems

---

**Forced-use-Therapie und Möglichkeiten  
der funktionellen Bildgebung** Exkursion  
*Prof. Dr. Cornelius Weiller*



## Forced-use-Therapie/CI-Therapie

*Stefanie Dohse, Neurologische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg*

Die Forced-use-Therapie beinhaltet ein psychologisch-motorisches Trainingsprogramm für Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall. Es ist geeignet für Patienten mit vorwiegend armbetonter Hemiparese, bei denen ein gewisses Maß an Restfunktion erhalten ist. Ziel der Therapie ist der vermehrte und verbesserte Einsatz des betroffenen Arms im Alltag.

Während eines Behandlungszeitraums von zwei Wochen wird der gesunde Arm zu 90 Prozent des Tages mit einer Handparese-Schiene fixiert, so dass die Bewegungen mit diesem Arm stark eingeschränkt sind (Bewegungsrestriktion). Die Patienten werden somit davon abgehalten, diesen Arm zur Bewältigung alltagsrelevanter Tätigkeiten einzusetzen. Lediglich für wenige festdefinierte Aktivitäten darf die Schiene abgelegt werden. Gleichzeitig erhalten die Patienten ein spezielles motorisches Training für den paretischen Arm. Unter Einsatz psychologischer Shaping-Techniken werden intensiv alltagsrelevante Tätigkeiten geübt, z. B. Greifen kleiner Objekte mit Daumen und Zeigefinger, Drehen von Schrauben, Elevation des Arms zum Aufhängen von Garderobe, sowie abwechselnd die verschiedenen Muskelgruppen von Arm und Hand aktiviert. Je nach Belastbarkeit bis zu sechs Stunden täglich, unterbrochen vom Wochenende. Art und Schwierigkeitsgrad der Übungen werden individuell an die motorischen Fähigkeiten der Patienten angepasst.

Das Konzept basiert auf der Theorie des „erlernten Nicht-Gebrauchs“ (Learned-nonuse), die davon ausgeht, dass der verminderte Gebrauch des betroffenen Arms, Folge einer konditionierten Verhaltensunterdrückung, und somit reversibel, ist.

Die wissenschaftliche Evaluation basiert auf einem neurologischen, psychologischen und motorisch-funktionellen Test durch eine Physiotherapeutin sowie auf der Darstellung kortikaler Reorganisationsvorgänge mittels fMRT und TMS-Untersuchungen unmittelbar vor und nach der Therapie sowie nach weiteren sechs Monaten.





## Transkranielle Magnetstimulation

*PD Dr. Joachim Liepert, Neurologische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg*

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist seit 1985 verfügbar, nicht-invasiv und schmerzlos. Sie dient vor allem der Untersuchung des zentralen motorischen Systems.

Prinzip: Ein kurzzeitiger Stromfluss in einer Spule, die am Kopf angelegt wird, erzeugt ein Magnetfeld. Dieses induziert einen Stromfluss in oberflächennahen Hirnarealen, in denen Neurone zur Entladung angeregt werden.

In der klinischen Routine werden v. a. die zentralen motorischen Bahnen untersucht, z. B. die vom Gehirn zum Rückenmark ziehenden Fasern (Tractus corticospinalis) oder die durch den Balken (Corpus callosum) ziehenden Fasern, die beide Hirnhälften miteinander verbinden. Die TMS wird zur Diagnostik und prognostischen Abschätzung u. a. beim Schlaganfall, der Multiplen Sklerose, Verletzungen und Entzündungen des Rückenmarks und der amyotrophen Lateralsklerose eingesetzt.

Die Verwendung für wissenschaftliche Fragestellungen ist wesentlich umfassender. So wurde die TMS zu einem wichtigen Werkzeug zum Nachweis plastischer Veränderungen im menschlichen Gehirn:

- (1) TMS mit einer fokalen Spule erlaubt die Kartierung von kortikalen Repräsentationsarealen verschiedener Muskeln oder Bewegungen durch Stimulation unterschiedlicher Punkte an der Kopfoberfläche. Plastische Änderungen der Hirnrinde lassen sich so z. B. beim vermehrten Gebrauch von Muskeln (z. B. bei Leuten, die berufsbedingt Blindenschrift lesen müssen oder als Folge des Lernens bei krankengymnastischer Behandlung eines Schlaganfalls) oder durch Immobilisation finden.
- (2) Durch TMS-Doppelreize können hemmende und aktivierende Mechanismen innerhalb der motorischen Hirnrinde untersucht werden. So können die Effekte zentral wirksamer Medikamente (z. B. Antiepileptika oder Alzheimerpräparate) sowie von intensiviertem motorischen Üben, Lernen oder Korrelate von zentraler Erschöpfung untersucht werden.
- (3) Mit rasch wiederholten TMS-Reizen können Hirnareale beeinflusst werden; je nach Stimulationsfrequenz wird die Erregbarkeit entweder gesteigert oder gedämpft, d. h. es kommt zu einer vorübergehenden Funktionsverbesserung oder funktionellen Ausschaltung. Klinische Anwendungen finden sich in der Therapie depressiver Erkrankungen, bei Epilepsie, der Parkinson'schen Erkrankung und anderen Bewegungsstörungen. Die repetitive TMS erlaubt auch Aussagen über die funktionelle Kopplung verschiedener Hirnareale, z. B. zwischen beiden Hirnhälften oder zwischen prämotorischem und motorischem Kortex.





## Funktionelle Kernspintomographie (fMRT/fMRI, functional magnetic resonance imaging)

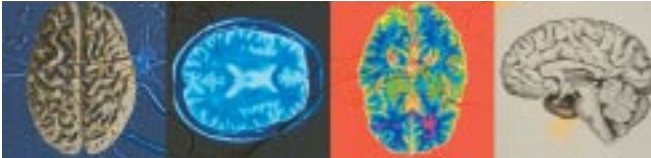
*Dr. Christian Büchel, Neurologische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg*

Die bildgebenden Verfahren lassen sich in funktionelle Techniken, die Aussagen über die Hirnaktivität zulassen und in strukturelle Techniken, die Aussagen über die Anatomie ermöglichen, einteilen. Innerhalb der funktionellen Bildgebung gibt es physikalisch sehr verschiedene Messmethoden, die jedoch allesamt ihre Ergebnisse bildlich darstellen können, d. h. als Aktivitätsmuster in Projektion auf die Hirnoberfläche und Hirnschnitte. Dazu gehören u. a. Techniken, die sich die Kernspinresonanz zu Eigen machen, z. B. die funktionelle Kernspintomographie (fMRT/fMRI, functional magnetic resonance imaging).

Allen metabolischen Verfahren und auch der fMRT ist Eigen, dass sie neuronale Aktivität nur indirekt über Stoffwechselveränderungen messen. Diese Stoffwechselveränderungen in der Nachbarschaft aktivierter Neuronenpopulationen führen im gesunden Gehirn zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF). Diese „hämodynamische Antwort“, die nur indirekt mit der neuronalen Aktivität zusammenhängt, wird bei der fMRT gemessen.

Insgesamt wird bei der funktionellen Bildgebung der Aktivitätszustand des Gehirns unter verschiedenen Bedingungen gemessen und miteinander verglichen. So ist es zum Beispiel möglich zu untersuchen, welche Hirnareale bei Blinden aktiviert werden, wenn sie mit dem Finger Blindenschrift (Braille) lesen. Dazu werden Blinde mit fMRT untersucht und man vergleicht die dabei gemessene Aktivität im ganzen Gehirn mit einer Messung unter einer Kontrollbedingung, z. B. Ruhe. Es werden nur die Gehirnareale eine Veränderung der Aktivität zeigen, die an der Verarbeitung von Blindenschrift beteiligt sind. Interessanterweise sind dies Areale, die bei sehenden Menschen zur Verarbeitung von visuellen Reizen eingesetzt werden, d. h. der visuelle oder okzipitale Kortex.

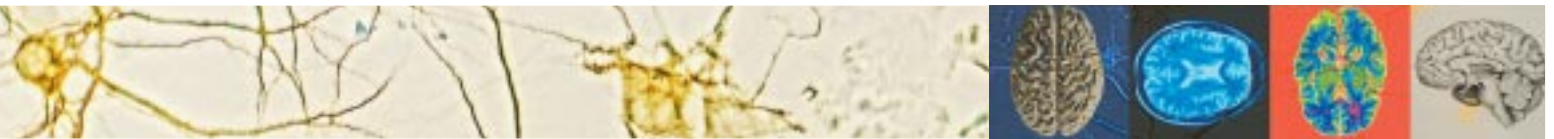




## **Workshop** **Erkrankungen des Nervensystems**

---

**Neurologische und psychiatrische Erkrankungen**  
**Die Förderaktivitäten des BMBF**



## Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

### Die Förderaktivitäten des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

#### Daten und Fakten

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden weltweit mehr als eine Milliarde Menschen an Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Das sind neben Schädel-Hirn- und Rückenmarksverletzungen eine Vielzahl von neurologischen Krankheiten wie zum Beispiel das Parkinson-Syndrom, Demenz, Schlaganfall und Epilepsien. Diese Erkrankungen verursachen nicht nur großes menschliches Leid, sie sind auch mit enormen Kosten verbunden. Zum Beispiel für Krankenhausaufenthalte, Arbeitsausfälle, Frührenten und die häufig notwendige lebenslange Betreuung. Es ist daher aus ethischen und sozialen, aber auch aus ökonomischen Gründen dringend erforderlich, die medizinische Versorgung in diesem Bereich zu verbessern.

#### Was tut das BMBF?

Methodische und technische Innovationen haben geholfen, Entstehung und Verlauf neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen weiter aufzuklären. Aufgrund neuer Erkenntnisse in der Forschung entstanden verbesserte Diagnose- und Therapiemöglichkeiten. Die Humangenomforschung beispielsweise hat die Kenntnis genetischer Einflüsse auf verschiedene neuropsychiatrische Erkrankungen verbessert und Ansatzpunkte für die Entwicklung völlig neuer Medikamente eröffnet. Die Wirkungsweise der Medikamente kann heute mit Methoden der funktionellen Bildgebung – ursprünglich entwickelt für die medizinische Diagnostik – untersucht werden. Jedoch hat sich trotz der guten Ergebnisse in der Forschung die Situation in der Versorgung der Patienten nicht entsprechend verbessert, da nach wie vor der Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Versorgung nicht optimal verläuft.

Im Rahmen des Programms „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) sollen in Zukunft die vorhandenen Forschungspotenziale daher gebündelt, vernetzt und schwerpunktmäßig so gefördert werden, dass der wissenschaftliche Erkenntnisfortschritt rasch den Patienten in der ärztlichen Versorgung zugute kommt. Ziel dieser Strategie ist es auch, das im internationalen Vergleich hohe Niveau der deutschen Neurowissenschaften aufrechtzuerhalten und weiter zu erhöhen.

Außerhalb des Gesundheitsforschungsprogramms unterstützt das Ministerium neurowissenschaftliche Themen zusätzlich in anderen Programmen wie Biotechnologie 2000, Mikrosystemtechnik und Informationstechnik.

#### Konkrete Beispiele

Aktuell fördert das BMBF die Neurowissenschaften beispielsweise innerhalb der **Kompetenznetze** der Medizin. Dies sind überregionale Netzwerke zu definierten Krankheitsbildern. Sie sollen dazu beitragen, den Transfer der Ergebnisse von der Forschung in die Versorgung zu verbessern. Die einzelnen Kompetenznetze werden fünf Jahre gefördert; danach sollen sie aus eigener Kraft und durch die Einwerbung von Forschungsmitteln ihre Arbeit fortsetzen. Das BMBF hat bereits vier Kompetenznetze im Bereich Neurowissenschaften eingerichtet, die in einer ersten Phase drei Jahre lang gefördert werden: Depression und





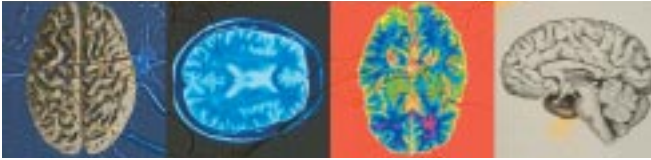
Suizidalität (Fördersumme 18,2 Millionen DM), Schizophrenie (17,5 Millionen DM), Schlaganfall (14,7 Millionen DM) und Parkinson-Syndrom (16,9 Millionen DM). Unter der Leitung eines Netzwerkssekretariates betreuen hier die Koordinierungszentren jeweils drei bis fünf Regionalzentren. Diese wiederum haben Kontakt zu weiteren Institutionen der Versorgung und zu Patientenorganisationen, so dass ein engmaschiges bundesweites Netz von Forschungs- und Versorgungsschwerpunkten entsteht. Ein Netzwerk für Demenzen (z. B. Alzheimer) ist in Vorbereitung.

Mit Einrichtungen wie dem **Brain-Net**, dem deutschen Referenzzentrum für Erkrankungen des Zentralnervensystems, soll die Forschungsinfrastruktur nachhaltig verbessert werden. An mehreren deutschen Universitäten werden sowohl biologisches Material (z. B. Nervengewebe, Serum- und Liquorproben) als auch klinische Patientendaten indikationsspezifisch gesammelt und gespeichert. Ein zentrales Sekretariat an der Ludwig-Maximilians-Universität München ist zuständig für die Koordination und Organisation. Elektronisch vernetzt kann das Brain-Net den gesamten Material- und Datenbestand dieses medizinischen Archivs überblicken. Unter Rückgriff auf diese Daten und Gewebeproben können neue Forschungsansätze wesentlich schneller überprüft werden als dies bei dezentralen und nicht vernetzten Strukturen möglich wäre. Das Brain-Net trägt damit wesentlich dazu bei, Forschungsprozesse schneller für erkrankte Menschen nutzbar zu machen. Ein externer Fachbeirat kontrolliert die Arbeit des Brain-Net. Die Förderung läuft über vier Jahre mit einem Gesamtvolumen von 8,5 Millionen DM.

Weitere geplante Einrichtungen sind zum Beispiel regionale **Zentren zur Bildgebung in den klinischen Neurowissenschaften** (z. B. funktionelle Kernspintomographie oder Positronenemissionstomographie). Neurowissenschaftliche Themen werden des Weiteren im Rahmen der so genannten „**Interdisziplinären Zentren für Klinische Forschung**“ (IZKF) gefördert. Das BMBF schafft mit diesen Zentren strukturelle Voraussetzungen für eine nachhaltige Stärkung und Verbesserung der klinischen Forschung in Deutschland. Durch die Zusammenführung von Forschern unterschiedlicher Disziplinen werden Zentren mit überregionaler Ausstrahlung geschaffen. Ziel der IZKF ist es, das interne Forschungsmanagement zu optimieren, die fachübergreifende klinische Forschung zu intensivieren, die Qualität zu verbessern und den Nachwuchs gezielt zu unterstützen. Fünf von acht Zentren beschäftigen sich mit neurowissenschaftlichen Projekten und bekommen insgesamt sechs Millionen DM pro Jahr. Zum Beispiel konzentrieren sich das IZKF Leipzig auf Parkinson sowie Alzheimer und das IZKF Tübingen auf Störungen der Sinnesorgane und des zentralen Nervensystems.

Der Schwerpunkt „Neurotraumatologie und Neuropsychologische Rehabilitation“ ist in diesem Jahr 2001 ausgelaufen. Seit 1993 hat das BMBF mit 51 Millionen DM acht regionale Verbünde gefördert. Um das Thema „Funktionelle Restitution kindlicher Hirnschäden“ ging es z. B. im Verbund Kiel, in dem vorhandene Ansätze in der Rehabilitation weiter entwickelt wurden: Bei Kindern und Jugendlichen wurden Lern- und Verhaltensstörungen nach einem Schädel-Hirn-Trauma untersucht, um geeignete Maßnahmen zur Prävention und Therapie zu entwickeln, die die schulisch oder berufliche Eingliederung der Betroffenen erleichtern.





# Workshop

## Erkrankungen des Nervensystems



## Glossar

<b>Affektivität</b>	Einheit des Gefühls- und Gemütslebens mit Stimmungen, Emotionen und Triebhaftigkeit
<b>Affektverflachung</b>	Minderung bzw. Verlust der Gefühlsansprechbarkeit, Abstumpfung des Gemüts
<b>amyotrophische Lateralsklerose</b>	Bis heute unheilbare Krankheit, bei der diejenigen Nervenzellen geschädigt werden, die für die Steuerung der Muskeln verantwortlich sind (Motoneurone). Es kommt zu Lähmungen, Muskelschwund, Muskelsteife und Muskelkrämpfen. Die geistigen Fähigkeiten und die übrigen Funktionen des Nervensystems und der Sinnesorgane bleiben normal erhalten.
<b>Alkoholabusus</b>	regelmäßiger, übermäßiger und gesundheitsschädlicher Genuss (Missbrauch) von Alkohol
<b>Allele</b>	Verschiedene Formen des gleichen Gens, die zu unterschiedlicher Merkmalsausprägung führen; Allele sind an identischen Stellen auf homologen Chromosomen lokalisiert.
<b>Antidepressiva</b>	Arzneimittel gegen Depressionen, die je nach Wirkstoff neben einer stimmungsaufhellenden Wirkung zusätzlich einen angst- und spannungslösenden, antriebssteigernden oder -dämpfenden Effekt haben.
<b>Apoplexie</b>	Schlaganfall, Gehirnschlag
<b>Arteriosklerose</b>	Arterienverkalkung; fortschreitende Veränderung der arteriellen Blutgefäße infolge krankhafter Veränderungen (Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lumeneinengung) der Gefäßinnenhaut
<b>Ätiologie</b>	Lehre von den Krankheitsursachen
<b>autosomal-dominant</b>	Jeder Mensch hat einen doppelten Chromosomensatz, so dass jedes Gen in doppelter Ausführung vorliegt. Als autosomal-dominant bezeichnet man einen Vererbungsmechanismus, bei dem ein Merkmal bereits ausgeprägt wird, wenn das verantwortliche Gen nur einfach vorhanden ist. Das entsprechende Gen liegt auf einem Autosom (= alle Chromoso-





men außer den Geschlechtschromosomen) und wird somit unabhängig vom Geschlecht vererbt. Für Nachkommen besteht eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, das auslösende Gen zu erben und ebenfalls Merkmalsträger zu sein.

<b>Biometrie</b>	Anwendung mathematischer Methoden (insbesondere der Methoden der mathematischen Statistik) zur zahlenmäßigen Erfassung, Planung und Auswertung von Experimenten in Biologie, Medizin und Landwirtschaft
<b>bipolare affektive Störung</b>	Störung, die durch wiederholte (d. h. wenigstens zwei) Episoden charakterisiert ist, in denen die Stimmung und das Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind; es treten abwechselnd eine gehobene Stimmung, vermehrter Antrieb und vermehrte Aktivität sowie eine gedrückte Stimmung mit vermindertem Antrieb und verminderter Aktivität auf.
<b>cerebrovaskulär</b>	die Blutgefäße des Gehirns betreffend
<b>chronisch-progredient</b>	sich permanent langsam verschlimmernd
<b>Compliance/Noncompliance</b>	Einhaltung/Nichteinhaltung von Hinweisen und Verordnungen des Arztes durch den Patienten
<b>degenerative Erkrankung</b>	Krankheit, die mit dem Verfall von Zellen, Geweben oder Organen einhergeht.
<b>Dementia (=Demenz)</b>	Oberbegriff für die Minderung erworbener intellektueller Fähigkeiten als Folge organischer Hirnschädigungen
<b>dementielles Syndrom</b>	Krankheitsbild mit mehreren charakteristischen Symptomen (z. B. Wahrnehmungs-, Denk-, Gedächtnisstörungen etc.) für eine auf organischen Hirnschäden beruhende, dauernde Geistesschwäche
<b>Diabetes mellitus</b>	Umgangssprachlich: Zuckerkrankheit; chronische Stoffwechselerkrankung mit einem absoluten oder teilweisen Verlust der Fähigkeit, Insulin zu bilden und/oder beeinträchtigter Insulinwirkung.





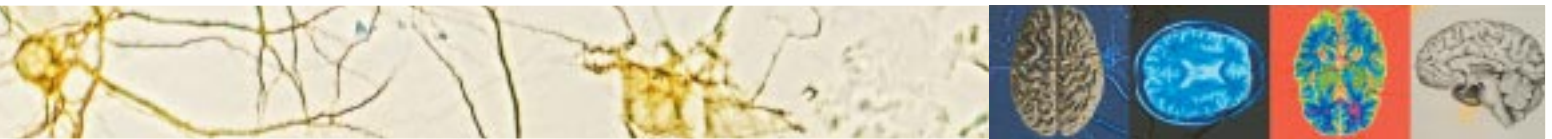
<b>Dopamin</b>	Substanz, die u. a. von Nervenzellen gebildet wird und als Botenstoff zwischen ihnen wirkt. Im Gehirn bewirkt es emotionale und geistige Reaktionen und ist an der Regulation von Bewegungen beteiligt.
<b>dopaminerg</b>	die Wirkung des Dopamin betreffend
<b>Enzym</b>	Eiweißstoffe, die als Biokatalysatoren biochemische Reaktionen beschleunigen und in eine gewünschte Richtung ablaufen lassen. Sie selbst gehen dabei unverändert aus der Reaktion hervor.
<b>Epidemiologie</b>	Lehre von der Entstehung, Verbreitung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten, im weiteren Sinne von der Verteilung von Krankheiten allgemein und ihren Ursachen, Formen sowie sozialen Folgen in der Bevölkerung
<b>Erhaltungsmedikation bzw. -therapie</b>	Verordnung von Arzneimitteln, die trotz Rückgangs der Symptome einer Krankheit beibehalten werden muss, um einen Rückfall zu vermeiden.
<b>Erstmanifestation</b>	erstes Erkennbarwerden einer Krankheit oder einer Erbanlage
<b>Exzitotoxizität</b>	Übermäßige Aktivierung einer Nervenzelle durch erregende (exzitatorische) Botenstoffe, wie z. B. Glutamat; diese wirken toxisch auf die Nervenzelle und verursachen so ihren Zelltod.
<b>fokale Dystonie</b>	unwillkürliche, bizarre Bewegungen einzelner Muskelgruppen (z. B. von Lippen und Kiefer, die Sprechen und Kauen unmöglich machen können)
<b>freie Radikale</b>	Atome oder Gruppen von Atomen, die ein ungepaartes (freies) Elektron besitzen, deshalb besonders reaktionsfreudig sind und dadurch Zellstrukturen schädigen können.
<b>Glutamat</b>	Botenstoff im Gehirn und Rückenmark
<b>Hämorrhagie</b>	Blutung, verursacht durch Verletzung von Blutgefäßen oder als Folge einer erhöhten Durchlässigkeit der Gefäßwand
<b>Hemiparese</b>	Lähmung einer Körperhälfte





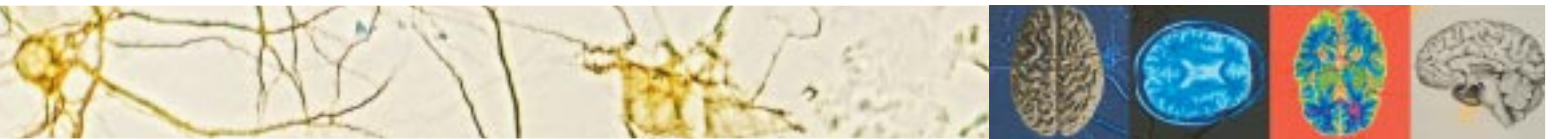
<b>Hirnatrophie</b>	Verminderung der Gehirnsubstanz durch Geweberückbildung
<b>Inappetenz</b>	fehlendes Verlangen, z. B. nach Nahrung
<b>Inhibitor</b>	Hemmstoff
<b>Ionenkanal</b>	Eiweißmolekül, das die Zellmembran durchspannt und den Fluss von Ionen durch diese ermöglicht
<b>Ischämie</b>	Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung eines Organs, Organteils oder Gewebes infolge mangelnder Blutzufuhr
<b>kognitiv</b>	das Erkennen, die Wahrnehmung betreffend
<b>Major Depression, unipolar</b>	Typische Depression, hinsichtlich Schwere und Verlauf bedeutendste depressive Störung. Sie besteht, wenn ein Patient mindestens zwei Wochen depressive Symptome hat und seine üblichen Aktivitäten nicht mehr wahrnehmen kann.
<b>Mikrosatelliten</b>	Kurze DNA-Bereiche mit Wiederholungen derselben DNA-Sequenz. Sie kommen in unterschiedlichen Längen und in leicht unterschiedlicher Sequenz im menschlichen Genom vor. Die Häufigkeit dieser repetitiven Blöcke von DNA-Sequenz unterscheidet sich von Mensch zu Mensch. Abgesehen von identischen Zwillingen haben nicht zwei Menschen das gleiche Muster von Mikrosatelliten-Sequenzen.
<b>monogen</b>	durch ein einzelnes Gen bedingt
<b>morphologisch</b>	die Gestalt und den Bau betreffend
<b>motorisch</b>	der Motorik (Bewegung) dienend bzw. sie betreffend
<b>Muskeltonus</b>	Spannungszustand der Muskulatur
<b>Neurofibrillen</b>	feinste Fäserchen im Zellplasma der Nervenzellen und in ihren Fortsätzen





<b>Neuroleptika</b>	Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen, die den zentralnervösen Grundtonus herabsetzen, die motorische Aktivität hemmen, bedingte Reflexe abschwächen und das vegetative Nervensystem beeinflussen
<b>Neuron bzw. Nervenzelle</b>	Einer der beiden Zelltypen des Nervensystems (Neurone und Gliazellen). Sie bilden ein dichtes Netzwerk und sind die reizleitenden Strukturen des Nervensystems, die Informationen aussenden, empfangen und weiterleiten.
<b>Neurotransmitter</b>	Botenstoffe des Nervensystems; sie werden von den Neuronen gebildet und bei der Reizleitung von diesen freigesetzt.
<b>Noradrenalin</b>	Vom Nebennierenmark und bestimmten Nervenenden gebildetes Hormon. Im Nervensystem wirkt es als Botenstoff. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Stressreaktion: Nordadrenalin steigert die Aufmerksamkeit und bereitet den Körper auf eine Fluchtreaktion vor (Herzschlagfrequenz, Durchblutung und Atmung werden erhöht).
<b>Ösophaguskontraktilität</b>	Fähigkeit der Speiseröhre, sich zusammenzuziehen
<b>Osteoarthritis</b>	Knochen- und Gelenkentzündung
<b>oxidativer Stress</b>	Bestimmte Formen des Sauerstoffs reagieren leicht mit anderen Molekülen und verursachen dadurch Zellschädigungen.
<b>pathogenetisch</b>	die Gesamtheit der an der Entstehung und Entwicklung einer Krankheit beteiligten Faktoren betreffend
<b>pathologisch</b>	krankhaft
<b>Peptide</b>	kurze, unverzweigte Aminosäureketten
<b>Phänotyp</b>	äußeres Erscheinungsbild eines Organismus, das durch Erbanlagen und Umwelteinflüsse geprägt wird
<b>Phantomschmerz</b>	Schmerz, der in einem nicht mehr vorhandenem, amputierten Körperteil empfunden wird





<b>Pharmakotherapie</b>	medikamentöse Behandlung von Krankheiten
<b>Neuro-Plastizität</b>	Eigenschaft des Nervensystems, seine Struktur und Funktion abzuwandeln
<b>Polymorphismus (genetischer)</b>	genetische Variationen innerhalb einer Population
<b>Prodrome</b>	Vorzeichen, Frühsymptom, Krankheitszeichen, das der eigentlichen Krankheit, d. h. dem voll ausgebildeten Krankheitsbild, vorausgeht.
<b>Psychopharmaka</b>	Zusammenfassende Bezeichnung für verschiedene Arzneimittel, die im Zentralnervensystem wirken und eine steuernde Wirkung auf die psychischen Abläufe im Menschen ausüben. Sie werden in der modernen Medizin zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen und seelischen Störungen eingesetzt.
<b>Psychotherapie</b>	allgemeine Bezeichnung für alle Formen der psychologischen Behandlung psychischer und körperlicher Erkrankungen
<b>Serotonin</b>	Serotonin vermittelt im menschlichen Körper unterschiedliche Reaktionen und wirkt speziell im Gehirn als Botenstoff zwischen Nervenzellen. Es spielt bei der Entstehung von Migräne und bei Depressionen eine Rolle.
<b>Single Nucleotide Polymorphism (SNP)</b>	Kleine Änderungen des Genotyps (z. B. Punktmutationen), die zu großen Veränderungen des Phänotyps führen können.
<b>Stupor</b>	Zustand ohne erkennbare geistige und körperliche Aktivität
<b>Synapse</b>	Spezielle Struktur von Nervenzellen, die es ihnen ermöglicht, Signale an eine andere Zelle weiterzuleiten.
<b>synaptischer Spalt</b>	Lücke zwischen der Synapse der signalübertragenden und der Synapse der signalempfangenden Nervenzelle.
<b>Therapieresistenz</b>	kein Ansprechen auf die Behandlung





**Thrombolyse**

Auflösung eines Blutpfropfes innerhalb eines Blutgefäßes

**Tinnitus**

subjektiv wahrgenommenes Ohrgeräusch (Brummen, Rauschen, Klingen, Pfeifen); Ohrensausen

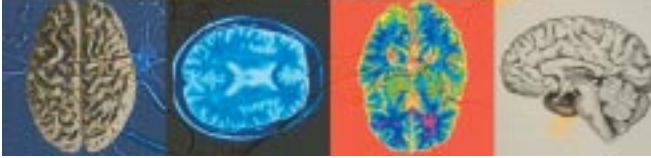
**vaskuläre Demenz**

Abnehmende Hirnleistungsfähigkeit, die durch mangelnde Durchblutung des Gehirns, z. B. in Folge einer Arterienverkalkung, hervorgerufen wird.

**Zytokine**

Substanzen, die von den Zellen des Abwehrsystems produziert und ausgeschieden werden und lokal an der Zell-Zell-Kommunikation beteiligt sind





## Workshop Erkrankungen des Nervensystems



## Bildnachweis:

### Titelmotive:

Eye of Science, Reutlingen: Nervenzellen 100x

Getty Images, München: section of the brain

GoodShoot, Berlin: 044041 von CD Medicine and Health Care

Neurologische Universitätsklinik Hamburg, Prof. Dr. med. Weiller, Dr. Büchel

OKAPIA, Berlin: Gehirn, Falschfarbenaufnahme, Horizontalschnitt

