Kommentar: Die Mitarbeiter Ratti et al. der Forschungsabteilung des Pharmaunternehmens Glaxo-SmithKline legen hier zwei Phase-II-Studien zur Wirksamkeit des NK1-Rezeptor-Antagonisten Casopitant vor, die zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Der scheinbare Widerspruch könnte methodisch bedingt sein, da beide Studien bezüglich der Patientenauswahl unterschiedlich angelegt waren. Die Durchführung von zwei Studien mit unterschiedlicher Methodik wird insgesamt nicht überzeugend begründet; die Rationale dieser Vorgehensweise wird leider nicht explizit begründet. In früheren Studien mit anderen NK1-Rezeptor-Antagonisten konnte nur einmalig eine

antidepressive Wirkung belegt werden; die übrigen Studien verliefen negativ. Nach der hier vorliegenden Studie könnte dies durch einen Unterschied in der zentralen Rezeptorbelegung bedingt sein, sodass NK1-Rezeptor-Antagonisten nicht vorschnell ad acta gelegt werden sollten. Weitere klinische Untersuchungen sind allerdings erforderlich.

Literatur

1. Holmes A et al. Trends Pharmacol Sci 2003; 24: 580–8
2. McLean S. Curr Pharm Des 2005; 11: 1529–47
3. Kramer MS et al. Science 1998; 281: 1640–5

Carsten Konrad und Tilo Kircher, Marburg

Amyotrophe Lateralsklerose

Mehr als Motorik

Byrne S, Elamin M, Bede P et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. Lancet Neurol 2012; 11: 232–40

Fragestellung: Welche phänotypischen Spektren der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) sind mit Mutationen im C9ORF72-Gen assoziiert?

Hintergrund: Im September letzten Jahres wurde ein neues Gen auf 9P21 entdeckt, das aus einem intronischen Hexanukleotidrepeat besteht. Es ist inzwischen klar, dass dieses Gen, das häufigste bisher bei der ALS beschriebene ist.

Patienten und Methodik: Es wurden 435 DNA-Samples aus dem ALS-Register in Irland gescreent. Die Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp umfassten klinische, kognitive Verhaltens- sowie MRT und Überlebensdaten von 44% der 191 ALS-Patienten dieses Registers. Diese Patienten waren zuvor longitudinal untersucht worden.

Ergebnisse: Konsistent mit den bekannten Daten trugen 41% der familiären ALS-Patienten sowie 5% der entscheidenden sporadischen ALS-Patienten die Mutation im C9ORF72-Gen. Die Patienten mit der Mutation erkrankten etwas früher, als diejenigen ohne die Mutation. Patienten, welche die Mutation trugen, hatten häufiger offensichtliche Zeichen einer frontotemporalen Demenz, aber auch subtile Zeichen (Verhalten, exekutive Funktionen) frontaler Defizite und wiesen häufiger Auffälligkeiten außerhalb des motorischen Systems im 3Tesla-MRT auf. Die Überlebenszeit war etwas kürzer (20 versus 26 Monate)

Schlussfolgerungen: Mutationen im C9ORF72-Gen sind bei der ALS häufig und treten vermehrt bei Patienten auf, die gleichzeitig eine frontotemporale

Demenz haben. Darüber hinaus sind sie häufiger mit spezifischen phänotypischen Merkmalen verknüpft, wie Verhaltensauffälligkeiten, exekutiven Defiziten, aber auch einem früheren Krankheitsbeginn und einem schnelleren Krankheitsverlauf.

Kommentar: Zunächst liegt die Bedeutung dieser Studie in der Häufigkeit der Mutationen. Mutationen im 9ORF72-Gen sind häufiger als diejenigen im SOD-Gen; es folgen Mutationen im FUS- und TDP43-Gen. Zudem weisen sie auf die im deutschsprachigen Raum [1, 2] lang bekannte Tatsache hin (siehe auch [3]), dass die ALS bei 5% der Patienten mit einer offensichtlichen frontotemporalen Demenz verknüpft und bei einer größeren Anzahl mit frontalen Defiziten verbunden ist, die ein Kontinuum darstellen. Im eigenen Krankengut finden sich ähnliche Ergebnisse. Eine Bestimmung der Repeatzahlen mittels Southern Blot wird derzeit an vielen Orten der Welt entwickelt (auch am eigenen Standort).

Wenn man die Zusammenhänge zwischen Repeatlängen und Phänotyp systematisch untersucht hat, wird man sicher weitere Erkenntnisse gewinnen.

Literatur

1. Dornblüth O. Anatomische Untersuchung eines Falles von amyotropher Lateralsklerose. Neurologisches Centralblatt 1889; 23: 377–86
2. Bing R. Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 5. Auflage, Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien 1937
3. Ludolph AC et al. Acta Neurol Scand 1992; 85: 81–9

Albert C. Ludolph, Ulm