

Neurologie: Jahresrückblick 2010

Teil 1¹

Claudio L. Bassetti^a, Pamela Agazzi^a, Fiammetta Bornatico-Valsangiacomo^a, Antonio Carota^b, Pasquale Calabrese^a, Carlo W. Cereda^a, Christina M. Caporale^a, Salvatore Galati^a, Claudio Gobbi^a, Mauro Manconi^a, Carsten Möller^a, Pierluigi Pedrazzi^a, Monika Raimondi^a, Claudio Staedler^a, Antonino Uncini^a, Chiara Zecca^a

^a Neurocentro (EOC) della Svizzera Italiana, Ospedale Civico, Lugano

^b Clinica Hildebrand, Centro di Riabilitazione, Brissago

Quintessenz

- Eine i.v.-Thrombolyse ist in den ersten drei Stunden nach Auftreten eines ischämischen Stroke immer noch die wirksamste Therapie und besonders auch bei über 80-jährigen Patienten effektiv.
- Dabigatran ist Warfarin zur Vorbeugung von Schlaganfällen und Hirnblutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht unterlegen.
- Tiefe Hirnstimulation an Pallidum und Subthalamus führt bei Patienten mit M. Parkinson zu einer Verbesserung der motorischen Symptomatik und der Lebensqualität.
- Nichtmotorische Symptome sind wichtig für Frühdiagnose (z.B. Störungen des REM-Schlafs) und Lebensqualität (z.B. Demenz, Störungen der Impulskontrolle) von Parkinsonpatienten.
- Bei der Multiplen Sklerose stehen heute zusätzliche orale wirksame Präparate (Fingolimod und Cladribin) zur Verfügung.

Schlaganfall

Ätiologie/Pathophysiologie

Eine günstige Wirkung einer Hirnstimulation auf Neuroplastizität und Erholungsprozess nach einem Schlaganfall konnte in Tierversuchen und Studien am Menschen gezeigt werden (siehe auch weiter unten). Interessant und überraschend sind Hinweise einer neuen Studie bei Ratten, dass eine periphere sensorische Stimulation innerhalb der ersten drei Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls einen starken neuroprotektiven Effekt haben könnte [1].

Schlaf, so stellt man sich vor, hilft dabei, die Neuronen vor Schädigung durch Überbelastung zu schützen. Übereinstimmend mit dieser Hypothese konnte man in einem Apoplexiemodell bei Nagern zeigen, dass Schlafentzug den Verlauf ungünstig beeinflusst [2].

Diagnose

Diffusions- (DWI-) und perfusionsgewichtete (PWI) Magnetresonanztomographie des Gehirns wurde durch die *American Academy of Neurology* überprüft, und die Eignung von DWI zur Diagnose eines akuten Schlaganfalls wurde bestätigt [3]. Aus der Diskrepanz zwischen Diffusion und Perfusion im MRI lässt sich die Ausdehnung der ischämischen Penumbra abschätzen; der Nutzen dieser Messung für gezieltere Reperfusion und als prognostischer Indikator ist nach wie vor umstritten [4].

Behandlung

Mit der Publikation der ECASS-III-Studie (2008) wurde das Zeitfenster zur Anwendung des i.v. Gewebe-Plasmin-

ogen-Aktivators (rtPA) auf 4,5 Std. nach Beginn eines ischämischen Stroke ausgedehnt. Eine aktuelle kombinierte Auswertung der grossen Studien zur intravenösen Thrombolyse (ECASS, NINDS, ATLANTIS und EPITHET) hat bestätigt, dass die Chance für ein gutes funktionelles Outcome bei CT-basierter Thrombolyse innerhalb <4,5 Std. umso höher ist, je kürzer die Dauer bis zum Behandlungsbeginn ist. Nach mehr als 4,5 Std. bringt die intravenöse Therapie mit rtPA keinen Nutzen mehr [5]. Patienten über 80, die die Kriterien für intravenöse tPA erfüllen, haben gleich häufig symptomatische intrazerebrale Hämorrhagien wie jüngere Patienten. Ein Zusammenhang zwischen Thrombolyse und günstigerem Outcome gilt ebenso für sehr alte Patienten. Hohes Alter allein sollte daher kein Hinderungsgrund für eine Thrombolyse sein [6].

Klinische, wissenschaftliche und technische Daten weisen darauf hin, dass man intraarterielle Thrombolyse zusammen mit mechanischer Reperfusion anwenden könnte. Damit lässt sich bei einem hohen Anteil der Fälle eine intrakranielle Rekanalisation erreichen. Trotzdem steht der Beweis noch aus, dass dieses Vorgehen einer intravenösen Thrombolyse überlegen ist. Die derzeit laufende IMS-3-Studie, die eine kombinierte intravenöse und intraarterielle Thrombolyse untersucht, wird hoffentlich neue Erkenntnisse bringen [7]. Nach wie vor unklar ist, wie man eine Hypertonie bei Patienten mit akutem Schlaganfall am besten behandelt (wenige Studien, darunter die ENOS-Studie, sind am Laufen). Die vorzeitig abgebrochene COSSACS-Studie hat gezeigt, dass die Weiterführung der Antihypertensiva in den ersten Tagen nach einem nicht-invalidisierenden Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) scheinbar ungefährlich ist [8].

Prävention

Die INTERSTROKE-Pilotstudie identifizierte zehn Risikofaktoren, die für 90% des *population attributable risk* für einen Hirnschlag verantwortlich sind [9]. Eine grosse Rolle spielen die Blutdruckwerte und deren Variabilität, und eine Senkung des Blutdrucks ist die wirksamste Massnahme zur Reduktion des Hirnschlagrisikos. Kalziumkanalblocker und Diuretika sind wirksamer als Betablocker zur Prävention des Schlaganfalls [10].

Eine Metaanalyse von Daten über 3433 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose aus Karotisendarterektomie (CEA) mit Stentbehandlung (CAS) vergleichenden Studien weist darauf hin, dass die Häufigkeit von Schlag-

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

1 Der zweite Teil dieses Artikels erscheint in Heft 20/2011.

anfällen oder Tod im Zeitraum um den Eingriff (in den ersten 120 Tagen nach Randomisierung) bei CAS signifikant höher war als bei CEA. Der Unterschied beruht auch auf einem Alterseffekt; Patienten ≥ 70 wiesen unter Stentbehandlung eine höhere Rate von Schlaganfällen oder Tod auf [11]. In einer zweiten grossen Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen bezüglich Häufigkeit von Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod an allen Ursachen innerhalb der ersten vier Jahre nach Randomisierung festgestellt [12]. Bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose lässt die ACAS-1-Studie vermuten, dass eine optimale medizinische Therapie besser ist als Chirurgie [13].

Bei der Sekundärprävention ist der neue Thrombozytenaggregationshemmer Cilostazol – ein Phosphodiesterasehemmer – offenbar zur Vorbeugung ischämischer Schlaganfälle aller Art nicht weniger wirksam als Aspirin®, und diesem möglicherweise gar überlegen, dies bei weniger Blutungskomplikationen [14]. Für die Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern war Dabigatranetexilat – ein oraler direkter Thrombinhemmer, der bei einer konstanten Dosis von 150 mg 2-mal täglich eine gleichmässige Gerinnungshemmung ohne Laborkontrollen gewährleistet – Warfarin sowohl bezüglich Reduktion von Schlaganfällen wie intrakraniellen Blutungen nicht unterlegen [15].

Rehabilitation

Mehrere Studien sprechen für einen Nutzen pharmakologischer und nichtpharmakologischer Massnahmen nach einem Schlaganfall, um die Neuroplastizität zu fördern und das Outcome zu verbessern. Man fand heraus, dass Fluoxetin (20 mg/d) die motorische Rehabilitation in den ersten drei Monaten nach einem Schlaganfall fördert [16]. Bihemisphärische Hirnstimulation hinwiederum verbessert die motorische Erholung in chronischen Fällen [17].

Parkinsonsyndrome/Bewegungsstörungen

Ätiologie/Pathophysiologie

Genetische Studien bei Tieren und Menschen sind von grundlegender Bedeutung für unser Verständnis des Morbus Parkinson (MP). Knockout-Mäuse, denen Synukleine fehlen, haben eine altersabhängige Störung des

Entzündliche Prozesse könnten bei der Pathogenese des Parkinson eine Rolle spielen

Auf- und Abbauzyklus des SNARE-Komplexes, was zu verminderter Freisetzung von Neurotransmittern und vorzeitiger Neurodegeneration führt. Das könnte weitere Anhaltspunkte für die bisher ungeklärte Funktion von α -Synuklein liefern [18].

Das relative Risiko eines MP ist bei einer Person mit einem Verwandten ersten Grades mit dieser Erkrankung um mehr als das Dreifache erhöht. In einer neuen Assoziationsstudie über das Gesamtgenom bei 2000 MP-Patienten und 1986 Kontrollen fand man, dass spora-

discher MP mit Varianten an den (für α -Synuklein kodierenden) SNCA- und (für Tau kodierende) MAPT-Loci sowie der HLA-DRA-Region assoziiert ist [19]. Der letztere Befund stützt die Hypothese, dass entzündliche Prozesse bei der Pathogenese des MP eine Rolle spielen.

Diagnose

Für Massnahmen zum Schutz der Nervenzellen bei MP brauchen wir weitere Kenntnisse über dessen klinische und pathologisch-anatomische Befunde. Beim ersten Auftreten motorischer Symptome stellt man im ventrolateralen Bereich der Substantia nigra, pars compacta, bereits einen Verlust von bis zu 70% der Neuronen fest. Wir brauchen Biomarker für das Frühstadium der Erkrankung, um Therapien für einen frühzeitigen Schutz der Neurone erproben zu können.

Claassen et al. konnten bestätigen, dass Störungen des REM-Schlafverhaltens (RBD) der manifesten Symptomatik bei α -Synukleinopathien (wie MP)

um bis zu 50 Jahre vorausgehen können [20]. Erhöhte α -Synuklein-Oligomerespiegel im Liquor können vielleicht als brauchbarer Biomarker für MP dienen und die Abgrenzung zu Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese

(PSP) und Alzheimererkrankung (AD) sowie gesunden Kontrollen ermöglichen [21].

Die Bedeutung nichtmotorischer Störungen inkl. RBD und Impulskontrollstörungen und der Bedarf an brauchbaren diagnostischen Methoden wurden in mehreren Publikationen betont [22–24].

Prävention

Mehrere Forschungsschwerpunkte befassten sich mit der Entwicklung sogenannter *disease-modifying therapies*, die den Krankheitsverlauf verlangsamen sollen. Allerdings blieben zahlreiche Wirkstoffe, die theoretisch in bestimmte pathogenetische Prozesse hätten eingreifen sollen, in klinischen Studien ohne Erfolg. Die wichtigsten Hindernisse für derartige Studien sind kürzlich dargestellt worden [25]. Eine epidemiologische Metaanalyse gab Anhaltspunkte für einen neuroprotektiven Effekt von nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs, ohne Aspirin®). Sollte sich dies in prospektiven Versuchen bestätigen, wäre das ein interessanter Befund, der erneut auf eine Rolle entzündlicher Prozesse in der Pathophysiologie von MP hinweisen würde (siehe oben) [26].

Behandlung

Dyskinesien und motorische Fluktuationen bleiben eine Herausforderung bei der Betreuung von MP-Patienten. Pramipexol retardiert einmal täglich (nicht aber Levodopa/Carbidopa mit Entacapon) und wirkt sich im Frühstadium von MP günstig auf die weitere Entwicklung der Dyskinesien aus [27, 28].

Bei Patienten, bei denen Dyskinesien und Fluktuationen pharmakologisch ungenügend beeinflussbar sind und zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, ist unter Umständen eine tiefe Hirnstimulation (DBS) angebracht. In einer grossen offenen Studie wurde die Lebensqualität (*PDQ-39-Questionnaire*) von Patien-

ten unter bester medizinischer Behandlung allein und Patienten unter bester medizinischer Behandlung plus DBS verglichen. Es zeigte sich ein besseres Resultat bei der Gruppe mit DBS [29]. Eine grosse Multizenterstudie verglich das Resultat bei Globus-pallidus-internus- und Nucleus-subthalamicus-Stimulation (STN). Zwar unterschieden sich motorische Symptomatik und Lebensqualität der beiden Gruppen nicht signifikant, aber unter STN-Stimulation wurde eine leichte Verschlechterung der kognitiven Tests und gemäss Selbsteinschätzung ein höherer Depressions-Score festgestellt. Wie bereits bekannt, benötigten Patienten mit STN-Stimulation geringere Dosen dopaminergischer Substanzen [30].

Eine weitere chirurgische Möglichkeit könnte in der Applikation neurotropher Faktoren liegen. Eine Studie, die auf Adeno-assoziiertem Virus basierende Neurturinexpression im Striatum von Patienten mit fortgeschrittenem MP anwendete, liess einen günstigen Effekt nach 18 Monaten vermuten [31].

Zur Behandlung nicht-motorischer Störungen bei MP verfügen wir immer noch kaum über gesichertes Wissen [24]. Die *American Academy of Neurology* empfahl 2010 lediglich Macrogol zur Bekämpfung der Obstipation und Sildenafil zur Verbesserung der erektilen Dysfunktion [32]. Der Einfluss cholinergischer Substanzen (inkl. Mementin) auf die kognitiven Funktionen bleibt umstritten. Andererseits wurde eine gewisse Verbesserung der Haltungskontrolle (Stürze) unter Donepezil beobachtet [33, 34]. Schliesslich mildert Amantadin die pathologische Spielsucht bei Patienten mit MP [35].

Multiple Sklerose

Ätiologie/Pathophysiologie

Es wird angenommen, dass die Multiple Sklerose (MS) aufgrund einer Interaktion zwischen genetischen und Umweltfaktoren entsteht. In einer umfangreichen genetischen Studie konnten jedoch weder genetische, noch epigenetische oder transkriptomische Faktoren identifiziert werden, die Diskordanzen bezüglich MS bei ein-eiigen Zwillingen hätten erklären können [36].

Die sogenannte *chronic-cerebrospinal-venous-insufficiency (CCSVI)*-Theorie geht von einer gestörten zerebrospinalen venösen Drainage als Hauptursache der MS aus. Ursprung ist die Beobachtung, dass 65 von 65 MS-Patienten, aber keiner von 235 Kontrollpatienten, die Kriterien für eine zerebrospinale Venenanomalie (aufgrund Sonographie und Katheter-Phlebographie) erfüllten [37]. Diese Patienten wurden deswegen mittels Ballonangioplastie und Stent behandelt mit einem potentiell günstigen Effekt auf klinische und radiologische Parameter bei 18-monatiger Beobachtungsdauer [38]. Allerdings waren diese Studien durch grössere methodische Probleme belastet und wurden nicht repliziert [39, 40].

Behandlung

Immunmodulation mit Interferon-beta und Glatirameracetat ist bei MS seit den 1990er Jahren Behandlung der ersten Wahl. Diese Medikamente müssen allerdings parenteral appliziert werden; Nebenwirkungen und schlechte Patient compliance schränken ihre

Tauglichkeit zur Langzeitbehandlung ein. Mitoxantron und Natalizumab werden für aggressive Formen empfohlen. Ihre Anwendung ist allerdings mit einem erhöhten Risiko für Leukämie und Kardiotoxizität im Fall von Mitoxantron und progressive multifokale Leukoencephalopathie im Fall von Natalizumab belastet.

Kürzlich wurde in klinischen Phase-III-Studien eine gute Wirksamkeit bei annehmbarem Nebenwirkungsprofil für zwei oral verwendbare Wirksubstanzen (Fingolimod und Cladribin) nachgewiesen.

Fingolimod, ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Antagonist, hemmt die Auswanderung von Lymphozyten aus den sekundären Lymphorganen und hindert die Lymphozyten daran, ins ZNS einzudringen. Es reduziert erwiesenermassen über zwei Jahre die jährliche Schubrate und das Fortschreiten der Behinderung um 54% resp. 30% (Dosis 0,5 mg/Tag) verglichen mit Placebo [41]. Fingolimod (0,5 mg/Tag) war in einer weiteren Phase-III-Studie von einem Jahr Dauer auch dem Interferon beta-1a überlegen mit einer relativen Reduktion von 52% der ARR [42].

In beiden Studien wurden konsistente MRI-Hirnaktivitätsbefunde gefunden. Vorübergehend erniedrigte Herzfrequenz, Hypertonie, erhöhte Leberwerte, möglicherweise Makulaödem sowie eine Zunahme von Infekten erfordern eine spezifische Überwachung. Während der klinischen Prüfungen kam es zu zwei Todesfällen aufgrund einer disseminierten Varizella-zoster-Infektion sowie Herpes-simplex-Enzephalitis. Das Medikament hat die Zulassung in den USA erhalten und in der Schweiz für die schubförmige Form der MS mit 0,5 mg-Kapseln unter dem Namen Gylenia®. Bei Cladribin handelt es sich um ein selektiv in den Leukozyten aktiviertes Purinanalogue, das eine Apoptose hervorruft und so zu einer nachhaltigen Verminderung der CD4+/CD8+-Lymphozyten führt. Dank seinem langfristigen biologischen Effekt wird Cladribin nur während 10 bis 20 Tagen pro Jahr angewendet. Es wurde in einer Phase-III-Placebokontrollierten Studie geprüft, welche im Verlauf zweier Jahre eine Reduktion der ARR um 55% und der Invalidität um 33% zeigte, dies ohne signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Dosierungen (3,5 oder 5,25 mg/kg im Verlauf zweier Jahre) [43]. Die Verträglichkeit war insgesamt sehr gut, mit einer geringfügigen Zunahme selbstlimitierender Hautinfektionen mit Zoster. In der Cladribin-Gruppe traten vier Malignome auf. Die Cladribin-Tabletten als Therapie für schubförmige MS sind nicht zugelassen in der EU; sie sind in Überprüfung (beschleunigtes Zulassungsverfahren) in den USA und auf dem Markt in Russland und Australien (Movectro®).

Korrespondenz:

Prof. Claudio L. Bassetti
Neurocenter (EOC) of Southern Switzerland
Ospedale Civico
Via Tesserete 46
CH-6903 Lugano
claudio.bassetti@eoc.ch

Literatur

Die Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

Neue orale Präparate sind bei MS schubförmig wirksam

Neurologie: Jahresrückblick 2010 / Neurologie: revue de l'année 2010

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Lay CC, al. e. Mild sensory stimulation completely protects the adult rodent cortex from ischemic stroke. *PLoS One* 2010;5:11270.
2. Gao B, Cam E, Jaeger H, Zunzunegui C, Sarnthein J, Bassetti CL. Sleep disruption aggravates focal cerebral ischemia in the rat. *Sleep* 2010;33.
3. Schellinger, Bryan RN, Caplan LR, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;75:177-185.
4. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, et al. Mismatch-based thrombolysis: a meta-analysis of delayed thrombolysis. *Stroke* 2010;41:e25-33.
5. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, al. e. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-1703.
6. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke* 2010;41:2568-2574.
7. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, et al. Methodology of the interventional management of stroke. *Int J Stroke* 2008;3:30-37.
8. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2010;767-775.
9. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
10. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010;9:469-480.
11. Carotid Stenting Trialists C. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062-1073.
12. Brott, T.G., Hobson RWn, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
13. Halliday A, Harrison M, E. H, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-1084.
14. Shinohara Y, Katayama U, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2010;9:959-968.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
16. Chollet F, Tardy J, Albuchoer JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2011;in press.
17. Lindbergh R, Renga V, Schlaug G, et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010;in press.
18. Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science* 2010;329:1663-1667.
19. Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet* 2010;42:781-785.
20. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010;75:494-499.
21. Tokuda T, Wureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of alpha-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1766-1772.
22. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2010;8:1140-1149.
23. Bliwise DL, Trotti LM, Greer SA, Juncos JJ, Rye DB. Phasic muscle activity in sleep and clinical features of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2010;68:353-359.
24. Bassetti CL. Non-motor disturbances in Parkinson's disease. *Neurodegen Dis* 2010 (in press)
25. Galati S, Di Giovanni G. Neuroprotection in Parkinson's disease: a realistic goal? *CNS Neurosci* The 2010;16:327-329.
26. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010;74:995-1002.
27. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010;68:18-27.
28. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexol extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Dis* 2010 (in press).

29. Willimas A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PS SURG trial): a randomized, open-label trial. *Lancet Neurology* 2010;9:581-591.
30. Follett KA, Weaver FM, Reda DJ, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-2091.
31. Marks WJ, Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double blind, randomized, controlled trial. *Lancet Neurology* 2010;9:1164-1172.
32. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Neurology Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 2010;16:924-931.
33. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurology* 2010;9:969-977.
34. Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1263-1269.
35. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantidine. *Ann Neurol* 2010;68:400-404.
36. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010;464:1351-1356.
37. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal fluid venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-399.
38. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal fluid insufficiency. *J Vasc Surg* 2009;50:1348-1358.
39. Sundström P, Wahlin A, Ambarki K, et al. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010;68:255-259.
40. Khan O, Filippi M, Freedman MS, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:286-290.
41. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo controlled trial of oral fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
42. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-415.
43. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:412-426.
44. Badawy RA, McDonnell RA, Berkovic SF, et al. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann Neurol* 2010;64:64-73.
45. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al. Toll-like receptor 4 and high mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med* 2010;67:64-73.
46. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077.
47. Andersohn F, Schade R, Willich SN, et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75:335-340.
48. Vajda FJ, HGraham JE, Hitchcock AA, et al. Lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy register. *Seizure* 2010;19:558-561.
49. Bromley RL, Maer G, Love J, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010;51:2058-2065.
50. Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol* 2010;67:408-415.
51. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790-799.
52. LaFrance WC, Keitner GI, Papandonatos GD, et al. Pilot pharmacological randomized controlled trial for psychogenic non epileptic seizures. *Neurology* 2010;75:1166-1173.
53. Kang JE, Limm MM, Holtzman DM, et al. Amyloid-(beta) dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009;326:1005-1007.
54. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al. Elevated tribbles homolog-2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010;1-7.
55. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010;42:786-789.
56. Ponz A, Khatami R, Poryazova R, et al. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol* 2010;67:190-200.
57. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, et al. CPAP treatment reduces mortality in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;(in press).
58. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, et al. Early treatment of obstructive sleep apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *ERJ* 2010;in press.
59. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;in press.

60. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009;32:589-597.
61. Fulda S, Beitinger ME, Reppermund S, et al Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome. *Mov Dis* 2010 (in press)
62. Cesnik E, Casetta I, Turri M, t ale. Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology* 2010;12:47-55.
63. Chien KL, al. e. Habitual sleep duration and insomnia in the risk of cardiovascular events and all-cause death: Report from a community-based cohort. *Sleep* 2010;33:177-184.
64. Koenigs M, Holliday J, Solono J, Grafman J. Left dorsomedial frontal brain damage is associated with insomnia. *J Neurosci* 2010;30:16041-16043.
65. Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, t ale. Brain beta amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:336-348.
66. Schott JM, Bartlett JW, Fox NC, t ale. Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid A β 1-42. *Ann Neurol* 2010;68:825-834.
67. Villain N, Fouquet M, Baron JC, et al. Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3301-3314.
68. Goto H, Ishii K, Uemura T, et al. Differential diagnosis of dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease using combined MR imaging and brain perfusion single-photon emission tomography. *Am J Neuroradiol* 2010;31:720-725.
69. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:118-127.
70. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, t ale. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9:702-710.
71. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, t ale. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010;9:363-372.
72. Pascual B, Prieto E, Arbizu J, et al. Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: differentiation from Alzheimer disease. . *Stroke* 2010;41:2889-2893.
73. Roman GC, Salloway S, Black SE, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. . *Stroke* 2010;41:1213-1221.
74. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 2010;74:885-892.
75. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39-47.
76. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid beta 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1055-1061.
77. Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;(in press).
78. Mckenzie JR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010;9:995-1007.
79. Verceletto M, Bouteleau-Bretonnière C, Volteau C, et al. Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results. *J Alzheimer Dis* 2010 (in press).
80. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nature Genet* 2010;42:869-873.
81. Lafranière RG, Cader MZ, Poulin JF, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010;16:1157-1160.
82. Tikka-Kleemola P, Artto V, Vepsäläinen S, al. e. A visual migraine aura locus maps to 9q21-q22. . *Neurology* 2010;74:1171-1177.
83. Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. . *Nat Neurosci* 2010;13:239-245.
84. Rapoport AM, Freitag F, Pearleman SH. Innovative delivery system for migraine: the clinical utility of transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS drugs* 2010;24:929-940.
85. Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in treatment of miagrine and headache. *50* 2010;8:1353-1361.
86. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009;73:1472-1474.
87. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, et al. Acute tretment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan –a randomized proof-of-concept trial. *Cephalgia* 2010;24:929-940.
88. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, t ale. PREEMT 2 Chonic Migraine Study Group. . *Cephalgia* 2010;30:804-814.
89. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.

90. Aggarwal SP, Zinman L, Simpson E, et al. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:481-488.
91. Chio A, Borghero G, Calvo A, et al. Lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis. Lack of efficacy in a dose-finding trial. *Neurology* 2010;75:619-625.
92. Passini MA, Bu J, Roskelley EM, et al. CNS targeted gene therapy improves survival and motor function in a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest* 2010;120:1253-1264.
93. Joint Task Force of the EFNS and the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1-9.
94. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:245-253.
95. Uncini A, Manzoli C, Notturmo F, et al. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1157-1163.
96. Lemmers RJ, van der Vliet PJ, Klooster R, et al. A unifying genetic model for facioscapular muscular dystrophy. *Science* 2010;329:1650-1653.
97. Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi T, et al. Brief report: a dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *New Engl J* 2011;364:939-946.
98. Mendell JR, Campbell K, Rodino-Klapac L, et al. Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2010;363:1429-1437.
99. Dalakas M. Rituximab. *Ann Neurol* 2009.
100. Dalakas M, Rakocevic C, Schmidt J, et al. Effect of alemtuzumab (CAMPATH I-H) in patients with inclusion body myositis. *Brain* 2009;132:1536-1544.
101. Zebardast N, Patwa HS, Nocella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2010;41:375-378.
102. Niasmith RT, Piccio L, Lyons JA, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: A 52-week phase II trial. *Neurology* 2010;74:1860-1867.