

# D-Amphetamin zur Förderung der Rehabilitation nach Schlaganfall – Wunsch und Wirklichkeit

S. Hesse<sup>1</sup>, T. Treig<sup>2</sup>, M. Sachse<sup>2</sup>, C. Werner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik Berlin, Abtlg. Neurologische Rehabilitation, Charité, Campus Benjamin Franklin,

<sup>2</sup>Neurologisches Rehabilitationszentrum Greifswald

## Zusammenfassung

D-Amphetamin (D-Amp) steigerte die motorische Geschicklichkeit von Ratten mit einer experimentellen hemisphären Hirnläsion deutlich, insofern die Tiere sich frei bewegen konnten. Als Erklärung dieses positiven Effektes wurde eine günstige Wirkung des Psychostimulans auf die Diaschisis angenommen. Zwei kleine klinische Studien (n=8, n=10) konnten entsprechend einen positiven Effekt von D-Amp auf die motorische Rückbildung von Schlaganfallpatienten im Akutstadium im Vergleich zu Placebo nachweisen. In der vorliegenden Studie wurden 24 Patienten mit einer erstmaligen supratentoriellen ischämischen Läsion, Intervall < 40 Tage, Barthel Index 25–50, zwei Gruppen zugeteilt. Die experimentelle Gruppe erhielt 10 x 10 mg D-Amp alle vier Tage, jeweils morgens nachfolgender Physiotherapie innerhalb von 60 Minuten. Die Kontrollgruppe erhielt ein identisch aussehendes Placebo. Beide Gruppen verbesserten ihre ADL-Kompetenz und motorischen Funktionen mit Ausnahme der des Armes über einen Zeitraum von drei Monaten kontinuierlich, nachfolgend stellte sich ein Plateau ein. Im Gruppenvergleich zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied, d. h. D-Amp vermochte die Effektivität der Rehabilitation nicht zu steigern. Dieses negative Ergebnis entspricht drei weiteren inzwischen publizierten Arbeiten über Schlaganfallpatienten, so dass der Einsatz des BTM-pflichtigen Medikamentes in der Schlaganfallrehabilitation u. E. derzeit nicht empfohlen werden kann.

**Schlüsselwörter:** D-Amphetamine, Schlaganfall, Physiotherapie, Gangrehabilitation

## D-Amphetamine to promote the recovery after stroke – fact and fiction

S. Hesse, T. Treig, M. Sachse, C. Werner

### Abstract

D-Amphetamine (D-Amp) and physical therapy promoted the motor recovery of rats following an experimental brain lesion. A positive effect on diaschisis was assumed. Accordingly two small clinical studies (n=8, n=10) showed a positive effect of D-Amp on the motor recovery of acute stroke patients. In the present study, 24 stroke patients with a first-time supratentorial ischaemic lesion, stroke interval < 40 d, Barthel Index 25–50, were allocated to two groups. The verum group received 10 x 10 mg D-Amp every fourth day and physiotherapy within 60 minutes. The control group received a placebo. Both groups improved their ADL level and motor functions except for their arm continuously over three months after study begin. The group comparison did not reveal any difference at any time, i. e. D-Amp failed to further promote the motor recovery of acute stroke patients as compared to placebo. This negative result corresponds to three other, more recently published studies, so that the use of D-Amp in stroke rehabilitation cannot be recommended at this level of evidence.

**Key words:** D-Amphetamine, stroke, physiotherapy, recovery of gait

© Hippocampus Verlag 2004

## Einleitung

Noch gut erinnert sich der Autor SH an die DGNR-Tagung in Magdeburg 1992, auf der Prof. Feeney, USA, einen faszinierenden Vortrag über die fördernde Wir-

kung von D-Amphetamin (D-Amp) auf die motorische Geschicklichkeit von Ratten nach einer experimentellen hemisphären Läsion hielt [2]. Die Fähigkeit der Tiere, einen Balken zu überqueren, nahm nach D-Amp im Gegensatz zu Placebo deutlich zu, jedoch nur, wenn die

Tiere freien Auslauf hatten. Wurden sie dagegen nach der Läsion in einem engen Käfig eingesperrt, so war D-Amp wirkungslos, d. h. die Kombination aus Droge und aktivierender Physiotherapie war der Weg zum Erfolg. Steigerung des Antriebs, Inhibition der ungünstigen Diaschisis und Förderung der Plastizität waren die theoretischen Erklärungen der positiven Wirkung des Psychostimulans, das im Gehirn Adrenalin und Noradrenalin, aber auch Dopamin und Serotonin freisetzt.

Die Begeisterung steigerten zwei klinische Arbeiten, zum einen von *Crisostomo et al.* aus dem Jahre 1988 und zum anderen von *Walker-Batson* und Mitarbeiter aus dem Jahre 1995 [1, 7]. Die erste Arbeit untersuchte 8 Patienten, deren nicht-hämorrhagischer Insult weniger als 10 Tage zurücklag. Die einmalige Gabe von 10 mg D-Amp in Kombination mit Physiotherapie innerhalb von 3 Stunden nach Medikamenteneinnahme führte im Gegensatz zu Placebo zu einer relevanten Verbesserung der motorischen Fähigkeiten bereits am nächsten Tag. Weitere Untersuchungen erfolgten nicht. *Walker-Batson* untersuchten 10 Patienten, deren supratentorieller, ischämischer Insult weniger als 30 Tage zurücklag. Die Autoren gaben entweder 10 x 10 mg D-Amp jeden 4. Tag oder Placebo, die Physiotherapie folgte danach, auf eine genaue Zeitangabe verzichteten die Autoren. Sie schrieben: »We carefully timed the onset of physical therapy treatment after drug administration to occur during the peak period of drug action«. Die Ergebnisse waren sensationell: nicht nur hatte sich die Verumgruppe hinsichtlich ihrer motorischen Fähigkeiten gegen Studienende wesentlich besser entwickelt, nein, der Unterschied nahm sogar noch im Follow-up über ein Jahr dramatisch zu (Abb. 1). Eine Replikation war angezeigt.

### Doppelblinde randomisierte und placebokontrollierte Studie

Entsprechend wurde im Rahmen eines BMBF-Projektes innerhalb des Neurotraumaverbundes Magdeburg-Berlin eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie durchgeführt. Das Unterfangen war schwieriger als gedacht: kein Interesse pharmazeutischer Firmen, strengste Eingangskriterien für das BTM-pflichtige Medikament, Antrag an die Bundesopiumbehörde und Beschaffung identisch aussehender Verum- und Placebokapseln.

In Kooperation mit dem Neurologischen Rehabilitationszentrum Greifswald (*CA Dr. T. Treig*) wurden in einem Zeitraum von 24 Monaten aus einem Pool von 494 Patienten 24 Studienteilnehmer rekrutiert, die per Los einer von zwei Gruppen zugeordnet wurden. Eingangskriterien waren u. a.: erstmaliger ischämischer supratentorieller Insult, < 40 Tage post ictum, Barthel Index 25–50 Punkte, kardiovaskulär stabil, keine Hyperthyreose, kein Drogenabusus und keine psychiatrische Erkrankung in der Anamnese [6].

Die Verumgruppe erhielt 10 x 10 mg D-Amp als Morgenmedikation jeden 4 Tag, nachfolgend Physiotherapie, idealerweise innerhalb von 60 min. nach Medikamenteneinnahme. Die Kontrollgruppe erhielt das Placebo, die Physiotherapie und das übrige Rehaprogramm unterschieden sich

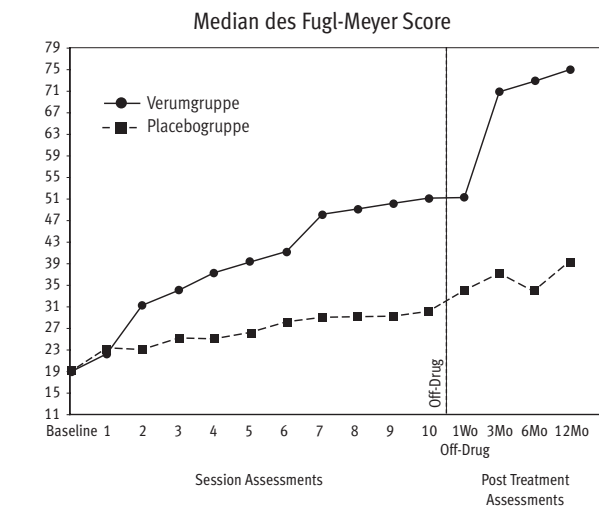


Abb. 1: Median des Fugl-Meyer Score (motorische Sektion) der Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn, während der 36tägigen Therapie sowie nach 3, 6 und 12 Monaten nach Studienende. Die Verumgruppe, n = 5, hatte 10 x 10 mg D-Amphetamin alle vier Tage erhalten (nach [7]).

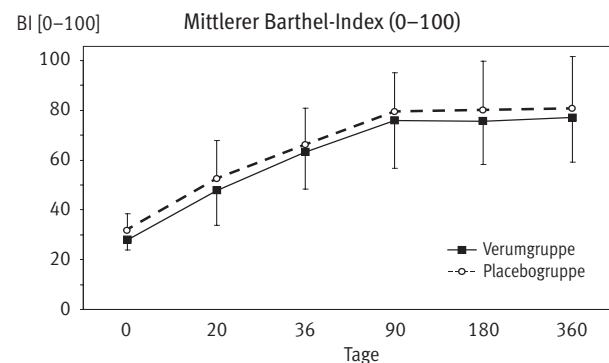


Abb. 2: Mittlerer (SD) Barthel Index der Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn, während der 36-tägigen Therapie sowie 3, 6 und 12 Monate später. Die Verumgruppe, n=12, hatte 10 x 10 mg D-Amphetamin alle vier Tage erhalten.

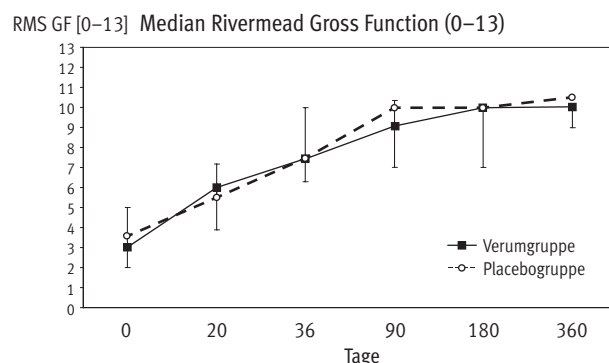


Abb. 3: Median (Interquartile) des Rivermead Motor Score, Sektion »Gross Functions« der Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn, während der 36-tägigen Therapie sowie 3, 6 und 12 Monate später. Die Verumgruppe, n=12, hatte 10 x 10 mg D-Amphetamin alle vier Tage erhalten.

nicht. Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit blind.

Primäre Variable war der Barthel-Index (BI, 0–100), sekundäre der Rivermead Motor Score mit seinen Sektionen »Gross Functions (0–13)«, »Leg and Trunk (0–10)« und »Arm Section (0–13)«, die vor Studienbeginn, nach 20 Tagen, nach Studienende (T 40) und zum Follow-up drei, sechs und 12 Monate später erhoben wurden.

### Was waren die Ergebnisse?

Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der demographischen und klinischen Daten vor Studienbeginn nicht. Alle Patienten beendeten die Studie, zum Follow-up erschienen bis auf einen Patienten je Gruppe alle. Nebenwirkungen traten nicht auf. Beide Gruppen verbesserten sich hinsichtlich ihrer ADL-Kompetenz und der motorischen Fähigkeiten mit Ausnahme der Armfunktionen bis zu 3 Monate nach Studienende kontinuierlich, danach konnte das funktionelle Niveau gehalten werden (Abb. 2, 3). Der Zugewinn an BI-Punkten betrug im Mittel ca. 35 Punkte in beiden Gruppen. Die Armfunktionen der schwer betroffenen Patienten (Medianwerte von 0,5 bzw. 1 vor Studienbeginn, 0–15) hatten sich über den gesamten Zeitraum nur unwesentlich verbessert.

Der Gruppenvergleich konnte zu keinem Zeitpunkt eine Überlegenheit der Verumgruppe zeigen, d. h. die Gabe von D-Amp (10 x 10 mg, jeden vierten Tag) steigerte die Effektivität der Rehabilitation im Vergleich zu Placebo nicht.

### Diskussion

Das negative Ergebnis der Studie war natürlich enttäuschend, aber in der Zwischenzeit waren auch andere negative Studien zum gleichen Thema erschienen. Bereits 1995 hatten weder *Mazagri* und Mitarbeiter noch *Reding* et al. einen positiven Effekt von D-Amp bei 20 bzw. 25 akuten Schlaganfallpatienten im Vergleich zu Placebo nachweisen können [3, 4]. Und auch *Sonde* und Kollegen (2001) konnten bei 39 geriatrischen Patienten im Akutstadium nach Schlaganfall keine Wirksamkeit von 10 x 10 mg D-Amp in Kombination mit Physiotherapie zeigen [5]. Zusammenfassend überwogen somit eindeutig die negativen Studien.

Denkt man an die beeindruckenden Ergebnisse von *Feeney* et al. [2], an die anerkannte Bedeutung der biogenen Amine für die Rückbildung motorischer Funktionen nach Schlaganfall und nicht zuletzt an die sensationellen Ergebnisse der Arbeit von *Walker-Batson* et al. [7], so möchte man dies so nicht akzeptieren und sucht nach Gründen: Die Ergebnisse der Ratte sind nicht so ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen, die Gesamtpatientenanzahl ist noch viel zu gering (seit Jahren wird eine große Multicenterstudie in den USA unter Leitung von *L. Goldstein* angekündigt), die Dosierung ist so nicht richtig, die Patienten von *Sonde* et al. waren mit 80 Jahren in der Experimentalgruppe zu alt, die Patienten müssten angesichts der angenommenen positiven Wirkung auf die Diaschisis noch

viel früher als 40 Tage post ictum eingeschlossen werden usw. Wichtigster Grund nach Ansicht der Autoren ist die bereits von *Feeney* geforderte Kombination von D-Amp und aktivierender Physiotherapie innerhalb eines engen Zeitfensters [2]. Es bleibt für die vorliegende Studie zu diskutieren, ob eine konventionelle, eher tonussenkende und übende Physiotherapie, die vielleicht auch nicht immer zeitlich perfekt abgestimmt war, den Anforderungen einer aktivierenden physikalischen Therapie genügt. Vielleicht wäre ja die Kombination von D-Amp mit der Lokomotionstherapie oder der CIMT vielversprechender?

Will man das alles so nicht diskutieren und schaut überwiegend auf die Ergebnisse der klinischen Studien, so ist man geneigt, die »D-Amp-Story«, so schön sie ist, zur Seite zu legen und sich auf andere vielversprechende Substanzen wie Fluoxetine oder L-Dopa zu konzentrieren. Hinzu kommen die nicht zu unterschätzenden praktischen Schwierigkeiten eines BTM-pflichtigen Medikamentes mit Verbreitung in der Drogenszene und strengen Einschlusskriterien, die von vornherein die Anzahl der in Frage kommenden Patienten beschränken.

Für die Klinik kann man zusammenfassend formulieren, dass derzeit wenig für den Einsatz von D-Amp zur Unterstützung der Rehabilitation nach Schlaganfall spricht, weitere Studien sind abzuwarten.

### Literatur

1. Crisotomo EA, Duncan PW, Propst M, Dawson D, Davis JN: Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 1988; 23: 94-97
2. Feeney DM, Gonzales A, Law W: Amphetamine, haloperidol and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science* 1982; 217: 855-857
3. Mazagri R, Shuaib A, McPherson M, Deighton M: Amphetamine failed to improve motor function in acute stroke. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 25
4. Reding M, Solomon B, Borucki S: Effect of dextroamphetamine on motor recovery after stroke. *Neurology* 1995; 45: A222
5. Sonde L, Nordström M, Nilsson CG, Löck J, Viitanen M: A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 253-257
6. Treig T, Werner C, Sachse M, Hesse S: No benefit from D-Amphetamine when added to physiotherapy after stroke: a randomised, placebo-controlled study. *Clin Rehabil* 2003; 17: 590-594
7. Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenle R: Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. *Stroke* 1995; 26: 2254-2259

### Korrespondenzadresse:

PD Dr. Stefan Hesse  
Klinik Berlin  
Kladower Damm 223  
14089 Berlin  
E-Mail: hesse@reha-hesse.de