

### Verbesserung der Beweglichkeit nach Schlaganfall

#### Hat Fluoxetin neuroregeneratives Potential?

*In der bislang größten Studie ihrer Art untersuchten französische Neurologen um François Chollet von der Universitätsklinik Toulouse 118 Betroffene mit schweren Hemiparesen, die randomisiert zusätzlich zu einer Physiotherapie drei Monate lang entweder Fluoxetin oder Placebo erhielten. In der abschließenden Bewertung hatten sich die Patienten aus der Verumgruppe deutlich stärker motorisch verbessert und lebten unabhängig.*

Bei den in die Studie aufgenommenen Patienten handelte es sich um psychisch gesunde Männer und Frauen (18–85 Jahre), die alle einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten hatten und einen Fugl-Meyer-Score von  $\leq 55$  aufwiesen. Die Behandlung mit 20 mg/d Fluoxetin bzw. Placebo begann unmittelbar (fünf bis zehn Tage) nach dem Schlaganfall und wurde über drei Monate fortgeführt. Nach drei Monaten hatten die Patienten aus der Verumgruppe ihren Fugl-Meyer-Score um durchschnittlich 34 Punkte verbessert, in der Placebogruppe betrug die Verbesserung dagegen nur 24,3 Punkte ( $p=0,003$ ). Auf der Rankin-Skala als Maß für die Unabhängigkeit der Patienten waren zum Ende der Studie ein Drittel der Studienteilnehmer mit Fluoxetin weitge-

hend selbstständig, aber nur jeder Neunte aus der Placebogruppe.

Fluoxetin wurde von Chollet und dessen Mitarbeitern ausgewählt, weil die Patentbindung für diesen Wirkstoff bereits abgelaufen und das Präparat somit vergleichsweise preisgünstig ist. Wegen seiner langjährigen Verfügbarkeit sind auch die Nebenwirkungen des Fluoxetins gut bekannt, und es gilt als gut verträglich. Lediglich vorübergehende Verdauungsstörungen waren in der aktuellen Studie unter den Fluoxetin-Empfängern häufiger als in der Placebo-Gruppe (25 vs. 11 %).

#### Eigenständiger neuroregenerativer Effekt?

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluoxetin werden häufig zur Behandlung der Post Stro-

ke Depression eingesetzt. Dadurch wird vermutlich auch die Bereitschaft für eine intensive Physiotherapie erhöht, und es werden womöglich mit dieser Rehabilitationsmaßnahme bessere Ergebnisse erzielt als dies ohne die Einnahme von Antidepressiva der Fall wäre.

Allerdings betonen die französischen Wissenschaftler, dass die bessere Erholung ihrer Patienten höchstwahrscheinlich nicht allein der antidepressiven Wirkung von Fluoxetin zu verdanken ist. Rechnet man die Wirkung auf die Depression heraus, bleiben die positiven Effekte weiter bestehen. Chollet und Kollegen verweisen in diesem Zusammenhang auf Tierversuche und wissenschaftliche Untersuchungen am Menschen, wonach Fluoxetin u. a. die Entzündungsreaktion nach einer Durchblutungsstörung des Gehirns begrenzen kann und die Entstehung neuer Nervenzellen anregen soll. Dies könnte auch das Wiedererlernen durch den Schlaganfall verlorengangener Hirnfunktionen positiv beeinflussen. | B.B. |

Chollet F et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10 (2): 123-130.

#### Zytokin GM-CSF fördert die Autoimmunenkephalomyelitis

Zwei kürzlich im NEJM veröffentlichte tierexperimentelle Studien tragen zur Erhellung der pathogenetischen Vorgänge bei der Multiplen Sklerose bei. Von der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis bei Mäusen ist bekannt, dass Interleukin 23 (IL23) und aktivierte, ins Gehirn eingewanderte  $T_H17$ -Helferzellen ( $T_H17$ ) eine große Rolle spielen. Wie es zu dieser Aktivierung kommt, war bislang jedoch unklar. Als treibende Kraft wurde jetzt von einer Schweizer und einer amerikanischen Arbeitsgruppe das Zytokin GM-CSF (granulozyte-macrophage colony-stimulating factor) iden-

tifiziert. Wurde dieses Zytokin von den  $T_H17$ -Zellen sezerniert, kam es zu einer vermehrten Produktion von IL23 durch antigenpräsentierende Zellen und zu einer Entzündungsreaktion. Dabei verstärkten sich IL23 und GM-CSF im Sinne einer positiven Rückkopplungsschleife. Fehlte eines dieser Zytokine, kam es im Mausmodell nicht zur Autoimmunenzephalomyelitis. IL12, IL27 und  $\gamma$ -Interferon führten eher zu einer Herunterregulierung der Entzündungsreaktion. Das von den  $T_H17$ -Lymphozyten gebildete IL17 scheint ebenfalls nicht am Entzündungsvorgang beteiligt zu sein.

Die Befunde sind insofern sehr interessant, als GM-CSF neutralisiert werden kann – in der Rheumatherapie werden GM-CSF-Inhibitoren bereits erprobt. Im Mausmodell jedenfalls führte die Inhibition von GM-CSF zu einer Rückbildung der Entzündung und teilweise sogar zu einer Heilung. | B.B. |

Codarri L, Gyölvézi G, Tosevski V, et al. ROR  $\gamma$  drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nature Immunology* 2011; 12: 560-567.

Ei-Behi M, Ciric B, Dai H, et al. The encephalitogenicity of TH17 cells is dependent on IL-1- and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Nature Immunology* 2011; 12: 568-575.

## Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern Spielt Acetylsalicylsäure in Zukunft keine Rolle mehr?

Weit mehr als die Hälfte der Patienten in Deutschland mit Vorhofflimmern nehmen Acetylsalicylsäure (ASS) zur Vorbeugung eines Schlaganfalls. Das wird sich nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bald deutlich ändern: In der großen AVERROES-Studie mit 5.599 Patienten erwies sich der neue Blutgerinnungshemmer Apixaban im Vergleich zu ASS als deutlich überlegen. Mit Apixaban behandelte Patienten haben demnach ein um 55 % vermindertes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden.

Rund 300.000 Menschen sind in Deutschland von Vorhofflimmern betroffen. Daraus resultiert ein im Vergleich zu Menschen ohne Vorhofflimmern fünfmal erhöhtes Schlaganfallrisiko.

Vitamin K-Antagonisten (VKA, in Deutschland vorwiegend Phenprocoumon [Marcumar®]) können das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern um etwa 70–80 % senken. Allerdings lehnen fast die Hälfte aller Patienten, denen eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten empfohlen wird, diese ab oder es bestehen Gegenanzeigen.

Diesen Mangelstand können zwei neue Substanzgruppen beheben, die die meisten Nachteile der VKA nicht haben. Es handelt sich um direkte Thrombinantagonisten wie Dabigatran (Pradaxa®) und um direkte Hemmer des Blutgerinnungsfaktors Xa wie Apixaban und Rivaroxaban

(Xarelto®). Diese Substanzen können in einer festen Dosis unabhängig von Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht gegeben werden und führen zu einer zuverlässigen Hemmung der Blutgerinnung, ohne dass Gerinnungskontrollen im Labor notwendig sind.

55 % weniger Schlaganfälle unter Apixaban  
In der AVERROES-Studie wurden 5.599 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen, die entweder Marcumar® nicht einnehmen wollten oder bei denen nach Ansicht des behandelnden Arztes Gegenanzeigen gegen Marcumar® bestanden. Diese Patienten wurden zur einen Hälfte mit dem neuen Gerinnungshemmer Apixaban 5 mg zweimal täglich oder mit ASS in Tagesdosen zwischen 81 und 344 mg am Tag behandelt. Primärer Endpunkt waren Schlaganfälle und systemische Embolien.

Da sich eine hoch signifikante Verminderung von Schlaganfällen in der Patientengruppe ergab, die mit Apixaban behandelt wurde, wurde die Studie im August 2010 vorzeitig abgebrochen. Die relative Risikominderung betrug 55 %. Die Zahl von Blutungskomplikationen war für beide Behandlungen gleich.

Ereignisse pro Jahr	Apixaban	ASS	Hazard Ratio	p
primäre Endpunkte	51 (1,6%)	113 (3,7%)	0,45	p<0,001
Tod	3,5%	4,4%	0,79	p=0,07
Blutung	44 (1,4%)	39 (1,2%)	1,13	p=0,57
intrakranielle Blutung	11	13	0,85	p=0,69
Hospitalisation	12,6%	15,9%	0,79	p<0,001

Die Ergebnisse dieser Studie stellen laut Prof. H.-C. Diener, Essen, einen Durchbruch in der modernen Schlaganfallprävention dar.

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, et al. on behalf of the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for Vitamin K antagonist. NEJM 2011; 364: 806-817.

Nach einer Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

### Vielversprechende Pilotstudie

## Kann die sensible Extinktion erfolgreich therapiert werden?

Extinktion bedeutet, dass ein Patient von zwei gleichzeitig links und rechts präsentierten Reizen (z. B. Berührung der linken und rechten Hand, Zeigen je eines Bildes links und rechts im Gesichtsfeld, Präsentation je eines Tones am linken und rechten Ohr) nur einer vom Patienten bewusst wahrgenommen wird, während der andere »gelöscht« = extinguiert und somit nicht berichtet wird. Wird dagegen nur jeweils ein Reiz links oder rechts dargeboten, so können diese Patienten den einzelnen Reiz fast immer (>90 %) wahrnehmen. Klinische Studien zeigen, dass die Extinktion etwa 30–50 % aller Schlaganfallpatienten betrifft und dass sie auch noch Jahre später auftritt. Besonders im Alltag, wo häufig viele Reize gleichzeitig auf uns einströmen, beachten diese Pati-

enten Reize von der Raum- oder Körperseite gegenüber der geschädigten Hirnhälfte weniger oder gar nicht. Bislang gibt es leider keine wirksame Therapie für diese Störung.

In einer ersten Pilotstudie mit zwei Patienten, die eine taktile (= sensible) Extinktion von Berührungsreizen an der linken Hand aufwies, untersuchten Forscher der Universität Saarbrücken (G. Kerkhoff und Team) sowie der Universität Oldenburg/Bremen (H. Hildebrandt), ob die Stimulation des vestibulären Systems mit der Methode der galvanisch-vestibulären Stimulation einen positiven Einfluss auf die taktile Extinktion hat. Beide Patienten zeigten in etwa 50–70 % der Berührungen das typische Extinktionsmuster an der linken Hand, während

die Berührungen an der rechten Hand in über 90 % der Fälle richtig wahrgenommen wurden. Nach zwei Stimulationssitzungen mit der Methode der GVS reduzierten sich die Fehlerraten dauerhaft um etwa 40 % bei beiden Patienten; die Ergebnisse blieben bis zu einem Jahr (bei einem Patienten) sowie bis zu drei Wochen (beim zweiten Patienten) nach den Stimulationen stabil.

Fazit: Sollten diese guten Ergebnisse an weiteren Patienten repliziert werden können, so eröffnet die Methode der galvanisch-vestibulären Stimulation erstmals eine wirksame Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Extinktion, die zu dauerhaften Verbesserungen führt.

Kerkhoff G, Hildebrandt H, Reinhart S, et al. A long-lasting improvement of tactile extinction after Galvanic vestibular stimulation: Two Sham-stimulation controlled case studies. Neuropsychologia 2011; 49: 186-105.

Quelle: Newsletter 3 »Neuropsychologie & Neurorehabilitation«, www.medicalcomputing.de

## Schlaganfallrehabilitation

## Wie effektiv ist Laufbandtraining nach Schlaganfall wirklich?

Mehrere kleinere Studien deuten darauf hin, dass die Laufbandtherapie mit partieller Gewichtsentslastung die Gehfähigkeit von Schlaganfallpatienten wirksam fördert. Sie wird daher häufig in dieser Indikation eingesetzt. Allerdings forderten sowohl ein Bericht der National Institutes of Health (NIH)<sup>1</sup> als auch ein Cochrane Review<sup>2</sup>, dass Effektivität, Zeitpunkt, Dauer und Intensität dieser Intervention in einer randomisierten, gut geplanten Studie untersucht werden sollten.

Zu diesem Zweck wurde die »Locomotor Experience Applied Post-Stroke (LEAPS) Studie geplant<sup>3</sup>. Die multizentrische, einfach verblindete, kontrollierte Studie unter der Federführung von Pamela Duncan von der Duke University in Durham untersuchte die Effektivität eines solchen Trainings und den optimalen Zeitpunkt seines Beginns.

## Studiendesign

Dazu wurden 408 Patienten mit zwei Monate zurückliegendem Schlaganfall und moderater (0,4–<0,8 m/s) oder schlechter (<0,4 m/s) Gehfähigkeit randomisiert einer von drei Trainingsgruppen zugeteilt:

Gruppe 1 erhielt zwei Monate nach dem Schlaganfall Lokomotionstraining, bei Gruppe 2 begann ein solches Training sechs Monate nach dem Schlaganfall, und Gruppe 3 erhielt zwei Monate nach dem Schlaganfall ein gezieltes, progressiv gesteigertes häusliches Übungsprogramm unter Anleitung eines Physiotherapeuten. Dieses zielte vor allem darauf ab, Muskelschwäche und Gleichgewichtsstörungen als die häufigsten Probleme nach Schlaganfall durch gezieltes Training zu verbessern. Alle Patienten konnten zusätzlich konventionelle Physiotherapie erhalten.

Aufgrund der bisher vorliegenden Daten aus kleineren Studien wurde erwartet, dass die Laufbandtherapie und ein früher Therapiebeginn sich bezüglich der Verbesserung der Gehfähigkeit als effektiver erweisen würden.

## Methodik

Alle Trainingszyklen bestanden aus 36 90-minütigen Einheiten, die über 12 bis 16 Wochen verteilt wurden. Das Laufbandtraining dauerte 20–30 Minuten bei 3,2 km/h (0,89 m/s), anschließend sollte der Patient 15 Minuten lang frei gehen. Das häusliche Training umfasste Übungen zur Verbesserung der Flexibilität, des Bewegungsumfangs der Gelenke, der Arm- und Beinkraft, der Koordination sowie der statischen und dynamischen Balance. Die Patienten wurden dazu angehalten, täglich zu gehen.

Vor Randomisierung, nach sechs und nach zwölf Monaten wurden durch geblindete, mit den Verfahren vertraute Physiotherapeuten Assessments durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Gehfähigkeit nach einem Jahr, gemessen an der Ganggeschwindigkeit über 10 Meter. Als funktionelle Verbesserung wurde gewertet, wenn Patienten mit moderater initialer Gehfähigkeit  $\geq 0,8$  m/s gehen konnten und Patienten mit schlechter initialer Gehfähigkeit 0,4 bis  $< 0,8$  m/s.

Sekundäre Outcome-Parameter waren die Geschwindigkeit, mit der die Patienten 10 Meter zurücklegten, die in sechs Minuten zurückgelegte Strecke sowie die tägliche Schrittzahl, gemessen mit einem speziellen Bewegungsmesser (Step Activity Monitor). Zusätzlich wurden Beweglichkeit, Mobilität und Partizipationsparameter mit dem Fugl-Meyer Score, der Berg Balance Scale, der Activities-Specific Balance Confidence Scale, der ADL-IADL-Scale und der Stroke Impact Scale bestimmt.

Die Patienten mussten über Stürze Buch führen, deren Zahl und Schwere in strukturierten Telefoninterviews abgefragt wurde.

## Patienten

4.909 Patienten wurden gescreent, um 408 Patienten herauszufiltern, die die Einschlussbedingungen erfüllten.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $62 \pm 12,7$  Jahre, 54,9% waren Männer. 71,1% der Patienten hatten ischämische Schlaganfälle erlitten, und 99,5% scoreten auf der Modified Rankin Scale zwischen 2 und 4.

## Ergebnisse

Nach einem Jahr hatte sich die Gehfähigkeit bei 52% der Patienten verbessert. Entgegen den Erwartungen wurden bezüglich des primären Endpunkts keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt (frühes Laufbandtraining vs. Physiotherapie: Odds Ratio 0,83, 95% CI 0,50–1,39; spätes Laufbandtraining vs. Physiotherapie: Odds Ratio 1,19; 95% CI 0,72–1,99). Alle Gruppen zeigten nach einem Jahr vergleichbare Verbesserungen für Ganggeschwindigkeit, motorische Erholung, Gleichgewicht, Funktionalität und Lebensqualität. Weder der späte Beginn des Laufbandtrainings noch das initiale Impairment hatten Einfluss auf das Outcome nach einem Jahr. Zehn schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten auf (bei 2,2% der Patienten aus Gruppe 1, 3,5% der Patienten aus Gruppe 2 und 1,6% der Patienten aus Gruppe 3). Benommenheit und Ohnmachtsgefühle wurden häufiger in den Gruppen mit Lokomotionstherapie berichtet ( $p=0,008$ ). Bei der Untergruppe von Patienten mit schwerem Schlaganfall waren mehrfache Stürze häufiger in der Gruppe mit früher Laufbandtherapie als in den anderen beiden Gruppen ( $p=0,02$ ). Zu Therapieabbrüchen kam es bei 13% der Patienten aus Gruppe 1, 17% der Patienten aus Gruppe 2 und 3% der Patienten aus Gruppe 3 ( $p<0,001$ ).

## Schlussfolgerungen

Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass eine gezielte häusliche Physiotherapie zur Förderung der Gehfähigkeit nach Schlaganfall genauso wirksam ist wie Laufbandtraining, dabei aber risikoärmer, kostengünstiger und weniger schulungsintensiv.

Leider gab es in der Studie keine Kontrollgruppe, die nur mit konventioneller Physiotherapie behandelt wurde. Allerdings zeigten sich in der 6-Monatsauswertung sowohl die Gruppe mit frühem Laufbandtraining als auch die Gruppe mit gezielter Physiotherapie gegenüber der Gruppe 2, die bis zu diesem Zeitpunkt nur konventionelle Physiotherapie erhalten hatte, deutlich überlegen. | B.B. |

Duncan PW, Sullican KJ, Behrmann AL et al. for the LEAPS Investigative Team. Body-Weight-Supported Treadmill Rehabilitation after Stroke. NEJM 2011; 364 (21): 2026-2036.

1 Neurorehabil Neural Repair 2004;18:12-28.

2 Cochrane Database Syst Rev 2005; 4: CD002840.

3 BMC Neurol 2007;7:39-39.