

# Aus internationalen Fachzeitschriften

## Schlaganfall

### In dubio pro Lyse

**Hintergrund:** Die weltweit größte Thrombolyse-Studie IST-3 (International Stroke Trial 3) ging zwischen den Jahren 2000 und 2011 der Frage nach, ob die Lyse-Therapie mit Alteplase auch jenseits der bisherigen Zulassung mit ausreichender Sicherheit und Wirksamkeit eingesetzt werden kann. Damit liefert sie erstmals Erkenntnisse zum Nutzen der Lyse bei Patienten mit schweren Schlaganfällen oder bei Schlaganfallbetroffenen, die aufgrund ihres Alters über 80 Jahren bislang nicht entsprechend behandelt werden durften.

**Methode:** Die Untersuchung schloss insgesamt mehr als 3.000 Patienten aus zwölf Ländern ein. Über die Hälfte dieser Probanden waren älter als 80 Jahre. Die eine Hälfte der Studienteilnehmer wurde mit Alteplase, dem rekombinanten Tissue Plasminogen Activator rt-PA (0,9 mg/kg) behandelt, die andere diente als Kontrollgruppe. Im Rahmen der Studie dehnte man das Zeitfenster zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zur Lyse von bisher 4,5 auf 6 Stunden aus. Als primäres Ziel galt es, nach sechs Monaten die Anzahl der überlebenden Patienten zu bestimmen, die in der Lage waren, ihren Alltag weitestgehend selbstständig zu bewältigen.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich, dass nach sechs Monaten 37% der Patienten in der Alteplase-Gruppe und 35% in der Kontrollgruppe überlebt hatten und sich selbst versorgen konnten. Eine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt konnte somit durch die Lyse-Therapie nicht erzielt werden. Betrachtet man die Verbesserung über das ganze Spektrum der Behinderungsgrade, so war dieses unter Thrombolyse um 27 Relativprozent größer (OR 1,27; 95% CI 1,10 – 1,47;  $p = 0,001$ ). Innerhalb der ersten sieben Tage nach dem Schlaganfall lag die Mortalität bei den Lyse-Patienten etwas höher als in der Kontrollgruppe, was vor allem auf die signifikante Zunahme intrakranieller Blutungen zurückgeführt wurde. Nach Ablauf der sechs Monate zeigten sich keine Unterschiede mehr, in beiden Gruppen waren jeweils etwas mehr als ein Viertel der Probanden verstorben. Bei Patienten mit sehr schweren Schlaganfällen, über 80-jährigen Probanden und solchen, die erst nach dem bisherigen Zeitfenster von 4,5 Stunden behandelt wurden, ergab sich in Subgruppenanalysen kein Hinweis auf ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis.

**Diskussion:** Diese Daten legen nahe, dass viele Patienten aus Subgruppen, die bislang von der Lyse-Therapie aus-



geschlossen wurden, von nun an mit Alteplase therapiert werden können. Damit gibt die Studie größere Sicherheit in Off-Label-Indikationen. An den Standards der Thrombolyse ändere dies Experten zufolge jedoch nichts: Es gilt nach wie vor, dass der Nutzen der Lyse-Therapie in den ersten 90 Minuten nach dem ischämischen Insult am größten ist. Keinesfalls sollte man die Daten dagegen so auslegen, dass das Therapiefenster, in dem die Lyse als Routinebehandlung eingesetzt werden kann, nun auf sechs Stunden ausweitbar ist.

The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute stroke (the third international stroke trial (IST-3)): a randomised controlled trial. The Lancet 2012; 379: 2352-2363.

## Neuroenhancement

### Wechselstrom hilft dem Gedächtnis auf die Sprünge

**Hintergrund:** Um die Konzentration und geistige Leistungsfähigkeit zu steigern, greifen viele Menschen im Alltag auf Neuroenhancer wie Koffein, Nikotin oder sogar Ritalin zurück. Eine Arbeitsgruppe der Universität Göttingen versuchte jetzt im Rahmen eines Lernexperiments, mittels transkranieller Wechselstromstimulation (tACS) denselben Effekt auf das Gehirn zu erzielen. Von den Experimenten erhoffen sich die Wissenschaftler neue Therapieansätze in der Rehabilitation von Schlaganfall-, Alzheimer-, ADHS- oder Schizophrenie-Patienten.

**Methode:** In einem Merkttest prüften die Göttinger Hirnforscher zunächst das Kurzzeitgedächtnis und die Reaktionsgeschwindigkeit der Probanden ohne den Einfluss von Neuroenhancern. Auf einem Bildschirm erschienen für jeweils 350 Millisekunden einzelne Buchstaben. Im Anschluss daran sollten die Studienteilnehmer per Mausclick angeben, an welcher Position sie einen bestimmten Buchstaben wahrgenommen hatten. In den während der Tests abgeleiteten EEG kam es zu typischen Mustern: Immer wenn die Probanden im Test gefordert waren, erschienen 200 bis 500 Millisekunden später phasensynchrone Theta-Wellen im EEG. Diese Theta-Wellen verstärkten die klinischen Neurophysiologen, indem sie über dem linken präfrontalen und dem parietalen Kortex eine 6 Hz transkranielle Wechselstromstimulation applizierten.

**Ergebnisse:** Die Reaktionszeit der Probanden im Merkttest verkürzte sich mit dieser Methode um etwa 5 %. Die Technik war dabei völlig schmerzfrei und wurde von den Studienteilnehmern nicht bewusst wahrgenommen.

**Diskussion:** Wie die Wirkung zustande kommt, ist bislang ungeklärt. Die Göttinger Wissenschaftler gehen davon aus, dass der Wechselstrom die Synapsenbildung stimuliert oder ruhende Synapsen aktiviert. Mögliche Einsatzgebiete der Technik sehen die Experten z.B. in der Schlaganfall-Rehabilitation: Ähnlich wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) könnte das Verfahren überlebende Neuronen anregen, verlorengegangene Aufgaben zu übernehmen und dadurch z. B. Paresen lindern. Weiterhin könnte das Verfahren bei Alzheimer-Demenz, ADHS oder Schizophrenie Anwendung finden. Ein Einsatz der tACS oder tDCS im alltäglichen Gebrauch – vergleichbar zu Koffein oder Nikotin – liege jedoch nach Meinung der klinischen Neurophysiologen noch in weiter Ferne.

Polanía R, Nitsche MA, Korman C, Batsikadze G, Paulus W. The Importance of Timing in Segregated Theta Phase-Coupling for Cognitive Performance. *Current Biology* 2012; doi: 10.1016/j.cub.2012.05.021

**Morbus Parkinson**

**Partydroge Ecstasy als Heilmittel?**

**Hintergrund:** Gegen die mit Morbus Parkinson assoziierten Bewegungsstörungen wird das Medikament Levodopa eingesetzt, eine Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin. Die Substanz stellt die Bewegungsfähigkeit der Patienten weitestgehend wieder her, führt aber langfristig zu den gefürchteten Spätdyskinesien und Wirkfluktuationen. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass Methylen-dioxyamphetamin (MDMA) – besser bekannt als Partydroge Ecstasy – die Nebenwirkungen einer L-Dopa-Therapie mildern kann. Als illegale Droge hat MDMA jedoch kein therapeutisches Potential, da die Substanz neurotoxisch ist und langfristig zu schädlichen Auswirkungen auf die Hirnchemie führt. Ein australisches Forscherteam um den Medizinchemiker Prof. Matthew Piggott untersuchte gemeinsam mit Parkinson-Experten aus Toronto, ob sich eine abgewandelte Form des Wirkstoffs therapeutisch nutzen lässt.

**Methode:** Den Wissenschaftlern gelang es, die positiven Eigenschaften von MDMA von den negativen zu trennen, indem sie neue Verbindungen mit MDMA-analogen Substanzen herstellten. Als beste Verbindung stellte sich UWA-101 heraus, welche die Forscher an einem Tiermodell testeten.

**Ergebnisse:** UWA-101 erwies sich im Versuch gegenüber MDMA sogar als überlegen hinsichtlich einer Verbesserung der L-Dopa-Behandlung. Die neue Verbindung verlängerte die Zeiträume, in denen die Parkinson-Symptome weitestgehend beherrscht wurden, um bis zu 30 %. Auch die Symptomkontrolle verbesserte sich während dieser Perioden um 178 %, ohne dass dabei Dyskinesien auftraten. Ein La-

borversuch an Ratten konnte zudem belegen, dass UWA-101 aller Wahrscheinlichkeit nach nicht psychoaktiv wirksam ist und auch keine neurotoxischen Effekte auslöst.

**Diskussion:** Für Parkinson-Patienten könnte dies nach Meinung der Forscher bedeuten, dass sie seltener Medikamente einnehmen müssten und gleichzeitig eine höhere Wirksamkeit ihrer L-Dopa-Therapie verspüren. Nicht zuletzt aufgrund ihrer fehlenden Neurotoxizität scheint die neue Substanz ein geeigneter Kandidat für die Entwicklung eines neuen Parkinson-Medikaments zu sein.

Johnston TH et al. A novel MDMA analogue, UWA-101, that lacks psychoactivity and cytotoxicity, enhances L-DOPA benefit in parkinsonian primates. *FASEB J* 2012 May; 26 (5): 2154-2163. Epub 2012 Feb 17.

**Epilepsie**

**Gliazellen schützen das Gehirn vor Anfallsschäden**

**Hintergrund:** Gliazellen galten lange Zeit als bloßer »Leim«, der die Neuronen des Gehirns zusammenhält und mit Nährstoffen versorgt. Bei epileptischen Anfällen unterstellte man ihnen sogar einen schädigenden Einfluss auf das Gehirn. Ein Team um die Neurobiologen Prof. Dr. Carola Haas vom Bernstein Center und Dr. Matthias Kirsch vom Anatomischen Institut der Universität Freiburg stellte diese Hypothese nun in einer Experimentalstudie an Astrozyten, einer bestimmten Form von Gliazellen, in Frage.

**Methode:** Das Freiburger Team arbeitete im Rahmen der Untersuchung mit speziellen Mäusen, bei denen sich über das Nervengift Kainat (KA) gezielt epileptische Anfälle auslösen ließen. Vor einem solchen Anfall applizierte man den Tieren das Zytokin CNTF (ciliary neurotrophic factor). Mit der Injektion dieses Proteins in den Hippocampus der Nager regte man die Aktivität der Astrozyten an.

**Ergebnisse:** Bei Tieren, denen CNTF injiziert wurde, starben nach den epileptischen Anfällen weniger hippokampale Neuronen ab. Auch andere pathologische Veränderungen im Gehirn wie eine Körnerzelldispersion fielen deutlich geringer aus. Die schützende Wirkung der stimulierten Astrozyten hielt über viele Tage an. Auch die Gehirnaktivität der Nager zeigte weniger epilepsietypische Anzeichen. Wie das Team um Haas und Kirsch berichtete, mussten die Astrozyten zum Zeitpunkt des Anfalls jedoch bereits angeregt sein. Der Aufbau einer Schutzwirkung im Nachhinein war nicht möglich.

**Diskussion:** Ob Astrozyten überall im Gehirn diesen Effekt haben, müssen weitere Studien zeigen. Die aktuellen Erkenntnisse legen aber nahe, dass eine rechtzeitige Aktivierung der Astrozyten einen wirksamen Schutz gegen epilepsiebedingte Langzeitschäden darstellen könnte.

Bechstein et al. CNTF-mediated preactivation of astrocytes attenuates neuronal damage and epileptiform activity in experimental epilepsy. *Experimental Neurology* 2012; 236 (1): 141-150.