

Aus internationalen Fachzeitschriften



Schlaganfall

Prismenbrillenadaptation hilft bei egozentriertem räumlichen Neglekt

Hintergrund: Unilateraler Neglekt ist ein häufiges Symptom nach parieto-temporo-frontalen Hirnläsionen und bringt negative Konsequenzen für den Rehabilitationserfolg der Patienten mit sich [1]. Prismenbrillenadaptation (PA) konnte in bisherigen Studien erfolgreich zur Behandlung von Neglekt eingesetzt werden [2–7]. Dabei ist unklar, ob ein Effekt auch für schwer beeinträchtigte Patienten und/oder in einer postakuten Rehabilitationsphase besteht. Zudem ist bislang nicht bekannt, ob sich PA auf alle Aspekte des Neglekts oder nur auf egozentrierten, räumlichen Neglekt auswirkt.

Methode: Sechzehn Patienten in einer postakuten Rehabilitationsphase (durchschnittlich 36 Tage nach großem, rechtshirnigem Schlaganfall) wurden in einem Single-case-Design mit vier Messzeitpunkten untersucht; jeweils zweimal vor und zweimal nach einer Woche Intervention mit PA. Dabei wurden sowohl Maße zur Beurteilung der Vernachlässigung der linken Raum- und Körperseite (egozentrierter Neglekt) als auch der Vernachlässigung der linken Seite von Objekten unabhängig von deren Position im Raum (allozentrischer Neglekt) eingesetzt. Alle Patienten zeigten schwere Vernachlässigungsphänomene (Abweichungen der Rumpf-, Kopf- und Augenausrichtung, Bearbeitung von weniger als 20% der Zielreize im Durchstreichtest).

Die Läsionen der eingeschlossenen Patienten wurden auf ein Standardgehirn übertragen, um die Größe und Lokalisation des Insults zu analysieren.

Ergebnisse: Die Patienten verbesserten sich bezüglich ihrer Körperausrichtung nach linksseitigem Cueing und im Durchstreichtest, also bezüglich des egozentrierten Neglekts. Keiner der Tests zur Messung von allozentrischem Neglekt zeigte eine Verbesserung.

Die Läsionsgröße hatte keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg. Es zeigte sich aber, dass Läsionen im Bereich des Gyrus postcentralis mit einem geringeren Behandlungserfolg einhergehen.

Diskussion: PA kann in der Behandlung von schwer beeinträchtigten Patienten in einer postakuten Phase wirksam eingesetzt werden. Die Verbesserung hielt mindestens eine Woche an. Der Effekt ist jedoch auf egozentrierte Aspekte des Neglekts beschränkt. Läsionen im postzen-

tralen Kortex (mediale okzipito-temporale, mediale temporale und posteriore parietale Areale) reduzieren den Effekt von PA. [A. Gossmann]

1. Kerkhoff G, Schenk T. Rehabilitation of neglect: an update. *Neuropsychologia* 2012; 50: 1072-1079.
2. Bultitude JH, Rafal RD. Amelioration of right spatial neglect after visuo-motor adaptation to leftward-shifting prisms. *Cortex* 2010; 46: 404-406.
3. Frassinetti F, Angeli V, Meneghello F, Avanzi S, Ladavas E. Long-lasting amelioration of visuospatial neglect by prism adaptation. *Brain* 2002; 125 (Pt 3): 608-623.
4. Mizuno K, Tsuji T, Takebayashi T, Fujiwara T, Hase K, Liu M. Prism adaptation therapy enhances rehabilitation of stroke patients with unilateral spatial neglect: a randomized, controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25: 711-720.
5. Saevarsson S, Kristjansson A, Hildebrandt H, Halsband U. Prism adaptation improves visual search in hemispatial neglect. *Neuropsychologia* 2009; 47: 717-725.
6. Serino A, Barbani M, Rinaldesi ML, Ladavas E. Effectiveness of prism adaptation in neglect rehabilitation: a controlled trial study. *Stroke* 2009; 40: 1392-1398.
7. Shiraishi H, Yamakawa Y, Itou A, Muraki T, Asada T. Long-term effects of prism adaptation on chronic neglect after stroke. *NeuroRehabilitation* 2008; 23: 137-151.

Gossmann A, Kastrop A, Kerkhoff G, López Herrero C, Hildebrandt H. Prism Adaptation Improves Ego-Centered but Not Allocentric Neglect in Early Rehabilitation Patients. *Neurorehabil Neural Repair* March 7, 2013 doi: 10.1177/1545968313478489.

Schlaganfall

Neuartige Therapie körperbezogener Vernachlässigungsphänomene nach Schlaganfall

Hintergrund: Insbesondere Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen (aber auch solche mit linkshemisphärischen) leiden oft unter einer Vernachlässigung ihrer linken Körperhälfte. Dies äußert sich etwa darin, dass sie Berührungen, auch schmerzhafter Art, auf der vernachlässigten Seite nicht beachten, sie nicht genau »wissen«, wo sich ihr gelähmter Arm befindet (gestörte Propriozeption), sie diesen Arm (zu) selten benutzen, auch wenn er eine gewisse Restfunktion hat (motorischer Neglekt), oder sie bei gleichzeitiger Berührung auf beiden Körperhälften nur die auf der »guten«, ipsiläsionalen Seite berichten oder beachten (taktile Extinktion).

Obleich diese Phänomene sehr beeinträchtigt für die Patienten sind, gibt es bislang kaum wirksame Ansätze zu deren Behandlung.

Methode: In zwei kürzlich veröffentlichten Studien der Neuropsychologischen Hochschulambulanz Saarbrücken unter Leitung von Prof. Georg Kerkhoff wurde die Methode der Galvanisch-Vestibulären Stimulation (GVS) hinsichtlich ihres Potentials zur therapeutischen Modulation der Störungen im Armpositionssinn (Schmidt et al., 2013) beziehungsweise der taktilen Extinktion (Schmidt et al., 2013) an Schlaganfallpatienten mit und ohne entsprechende Störungen sowie an vergleichbaren gesunden Kontrollpersonen erprobt.

In Studie 1 wurde der Armpositionssinn mit einem präzisen, neuentwickelten optoelektronischen Gerät an beiden Armen bei insgesamt 22 Patienten (7 mit Störung, 15 ohne Störung) mehrfach ohne GVS, während links-kathodaler, rechts-kathodaler oder Schein-GVS, sowie 20 Minuten nach Beendigung der GVS in allen Bedingungen gemessen.

In Studie 2 wurde zunächst die Extinktionsrate bei gleichzeitiger Berührung beider Handrücken mit verschiedenen Materialien (z.B. Seide, Sandpapier etc.) bei 12 Patienten mit linksseitiger taktiler Extinktion mehrfach ohne GVS erhoben. 6 Patienten erhielten nach der Baseline-Phase GVS unter verschiedenen Polaritätsbedingungen (links-kathodal, rechts-kathodal, Schein-GVS). Die taktiler Extinktion wurde zudem durchschnittlich 2,8 Monate nach der GVS erneut untersucht; die anderen 6 Patienten erhielten kein GVS, wurden aber genauso oft mit dem Test zur taktilen Extinktion untersucht wie die erste Gruppe.

Ergebnisse: In Studie 1 verbesserte sich während GVS und 20 Minuten nach Abschalten der GVS diese initiale Störung des Armpositionssinns am linken Arm bei den Patienten mit dieser Störung auf das Niveau der gesunden Kontrollpersonen und der unbeeinträchtigten Patienten. In Studie 2 zeigten nur die Patienten eine signifikante Verbesserung in der taktilen Extinktion (um ca. 37–55%, je nach Bedingung), die mit GVS behandelt wurden. Dieser Effekt blieb auch beim Follow-Up-Test stabil. Die Kontrollgruppe dagegen zeigte keinerlei Veränderung in der taktilen Extinktion.

Diskussion: Beide Studien zeigen ein beträchtliches Potential der GVS zur Therapie körperbezogener, neglekt-assoziiierter Störungen, wie der Extinktion oder des Armpositionssinns nach Schlaganfall, für die bislang keinerlei wirksame Therapieverfahren existieren, die einen längerfristigen Therapieeffekt bewirken. In Anbetracht der minimalen Nebenwirkungen und der unterschwelligen Stimulationsintensität (~0,7 mAmpere) könnte diese »neue«/alte Methode der vestibulären Modulation in der neurologischen Rehabilitation vermehrt eingesetzt werden. Auch für die Grundlagenforschung ergaben sich interessante Befunde aus den beiden Studien: Sie zeigen, dass vestibuläre Informationen das Körperempfinden rasch und zum Teil dauerhaft verändern können.

| G. Kerkhoff |

Lena Schmidt, Ingo Keller, Kathrin S. Utz, Frank Artinger, Oliver Stumpf, Georg Kerkhoff. Galvanic Vestibular Stimulation Improves Arm Position Sense in Spatial Neglect: A Sham-Stimulation-Controlled Study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013 as doi:10.1177/1545968312474117

Schmidt L, Utz KS, Depper L, Adams M, Schaadt A-K, Reinhart S, Kerkhoff G. Now you feel both: Galvanic vestibular stimulation induces lasting improvements in the rehabilitation of chronic tactile extinction. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013; 7: 1-11.

Schlaganfall

Transfer-Package steigert Wirkung der Constraint-induced Movement Therapy

Hintergrund: Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) ist in den letzten 15 Jahren ausreichend häufig propagiert worden und erscheint uns allen mehr als geläufig zu sein. Auch wenn es in der Praxis immer noch unzureichend umgesetzt wird, hat es alle Therapieansätze gravierend beeinflusst. Wichtige Elemente erscheinen uns das intensive Training über sechs Stunden am Tag an zehn aufeinanderfolgenden Werktagen oder in seiner modifizierten Form über drei Stunden am Tag für vier Wochen. Wichtig erscheint das Üben von Alltagsaktivitäten angepasst an die individuelle Leistungsgrenze. Zweites Element ist die Immobilisierung der besseren Hand. Ferner kommen Verhaltensabsprachen hinzu, in denen geregelt wird, was der Patient mit zwei Händen tun darf oder wann er die Immobilisierung seiner weniger betroffenen Hand aufgeben darf. Mittlerweile gibt es über 300 CIMT-Studien, die die Wirksamkeit in unterschiedlicher Höhe nachgewiesen haben. Das Element, das möglicherweise in den letzten Jahren am stärksten hervorgehoben wurde, ist das Shaping, d. h. das Üben an der individuellen Leistungsgrenze.

Jetzt haben *Edward Taub* und Mitarbeiter noch einmal eine aufsehenerregende Studie vorgelegt, in der sie die wirksamen Elemente der CIMT-Therapie analysiert und verglichen haben.

Methode: Vierzig Patienten mit Schlaganfall im chronischen Stadium mit milden bis mäßigen Handparesen komplettierten das Studienprotokoll. Einschlusskriterien waren wie üblich. Bezüglich der Intervention wurde in der Studie ein 2x2-faktorielles Design gewählt. Es wurden zwei unterschiedliche Behandlungsarten gewählt (Shaping oder repetitives Training), und zusätzlich erhielt eine Gruppe das Transfer-Package, die andere nicht. Trainiert wurde an zehn aufeinanderfolgenden Werktagen für drei Stunden pro Tag plus eine halbe Stunde Transfer-Package. Die alternative Gruppe erhielt 3,5 Stunden Training ohne Transfer-Package. Die Patienten trugen einen Baseball-Handschuh an der weniger betroffenen Hand. Die Gruppe ohne Transfer-Package trug diesen Handschuh nur während der aktiven Therapie. Eine Gruppe trainierte nach

dem Prinzip des Shaping, d. h. die Übungen wurden systematisch der individuellen Leistungsgrenze angepasst. Die andere Gruppe übte mit konstanter Schwierigkeit. Zu dem Transfer-Package gehörten ein individueller Behandlungsvertrag, tägliches Schreiben von Tagebüchern, tägliches Abfragen des Motor Activity Log (MAL), Entwicklung von Problemlösestrategien, um Hindernisse im Alltag zu überwinden, Verpflichtungen, Übungen zu Hause anzuwenden, Verpflichtungen zu Hause zu üben und wöchentliche Telefonate für vier Wochen im Anschluss an das Training. Als Outcome-Parameter wurden wie üblich der MAL und der Wolff-Motor-Funktions-test (WMFT) benutzt.

Ergebnisse: Das Nutzen eines Transfer-Package vergrößerte in allen Therapiegruppen den Trainingseffekt. Der Effekt war mehr als doppelt so groß wie in den entsprechenden Trainingsgruppen ohne Transfer-Package. Transfer-Package und Shaping erscheinen unabhängig voneinander wirksame Bestandteile des Trainings zu sein. Die Effekte erscheinen additiv. Der Effekt hielt auch ein Jahr nach Ende der Studie an. In einer kleinen Zusatzstudie wurde in der Gruppe ohne Transfer-Package in einer Teilgruppe ein wöchentliches telefonisches Interview durchgeführt. Auch diese Maßnahme führte zu einer signifikanten Verbesserung des Ergebnisses nach nur vier Wochen bzw. vier Telefongesprächen.

Diskussion: Die Veränderungen des MAL waren 2,4-mal so groß in der Gruppe, die zusätzlich das Transfer-Package erhielt, wie in der Gruppe, die ohne Transfer-Package arbeitete. Mit Hilfe des Transfer-Package kamen die Patienten in den Bereich des MAL von 3,1, der dafür spricht, dass die Patienten in der Lage sind, die Hand auch im Alltag einzusetzen. Das Ergebnis ist gleichermaßen erstaunlich wie bemerkenswert. Ähnlich wie die anderen Elemente des CIMT-Trainings wird es uns vermutlich die nächsten zehn Jahre in der Physiotherapie beschäftigen, Konsequenzen aus dieser Studie umzusetzen. Es zeigt, welches Gewicht verhaltenstherapeutische Ansätze in der praktischen Rehabilitation haben sollten.

| C. Dettmers |

Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DM, Barman J, Bowman M, Bryson C, Delgado A, Bishop-McKay S. Method for Enhancing Real-World Use of a More-Affected Arm in Chronic Stroke: The Transfer Package of CI Therapy. Stroke 2013 Mar 21; doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000559.

Akuter ischämischer Schlaganfall

Endovaskuläre Therapie enttäuscht in IMS-III-Studie

Hintergrund: Im Rahmen der Studie »Interventional Management of Stroke Trial III« (IMS III) untersuchte ein Forscherteam um *Joseph P. Broderick*, Cincinnati (Ohio), ob eine endovaskuläre Therapie zusätzlich zur Throm-

ismed.



Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff, Lehrstuhlinhaber ismed
Medizinische Universität Wien

Lernen von den besten Köpfen!

ismed – Master of Science für Interdisziplinäre Schmerzmedizin an der Medizinischen Universität Wien

Im Oktober 2013 startet an der Medizinischen Universität Wien der vierte europäische postgraduelle Universitätslehrgang Interdisziplinäre Schmerzmedizin (ismed).

- Zwei Jahre berufsbegleitendes Studium
- Für alle MedizinerInnen mit praktischer Berufserfahrung und bereits absolvierten Fortbildungen in der Schmerztherapie
- Abschluss: Master of Science (MSc)

Weitere Informationen erhalten Sie unter
Tel.: +43-1-404 00-25 24 und unter
E-Mail: ismed@meduniwien.ac.at
www.meduniwien.ac.at/ismed/

Das Zulassungsverfahren erfolgt schriftlich anhand der einlangenden Anmeldungen. Anmeldeschluss: 01. Juli 2013

bolysebehandlung bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall einen therapeutischen Nutzen hat. **Methode:** Ursprünglich hatten die Autoren geplant, 900 Patienten in die randomisierte, multizentrische, offene Studie einzuschließen. Nach einer Zwischenauswertung nach Einschluss von 656 Patienten wurde die Rekrutierung jedoch beendet, weil ein positives Ergebnis im Sinne einer Überlegenheit der endovaskulären Therapie nicht mehr zu erwarten war. Von den 656 Schlaganfallpatienten wurden 423 nach initialer Thrombolysebehandlung im 3-Stunden-Fenster in 2:1-Randomisierung zusätzlich endovaskulär therapiert. Welches rekanalisierende Verfahren dabei zur Anwendung kam – Merci-Retriever, Solitaire-Stent oder intraarterielle tPA-Gabe – entschied der jeweilige Behandler. Die Zeitdauer vom Symptombeginn bis zur endovaskulären Therapie betrug im Mittel 249 Minuten. Als primären Endpunkt definierten Broderick und Kollegen den Anteil der Patienten mit mit einem modifizierten Rankin-Score von 2 oder weniger.

Ergebnisse: Im primären Endpunkt unterschieden sich beide Gruppen nach 90 Tagen nicht. Funktionelle Unabhängigkeit erreichten etwa 41 % der Patienten mit zusätzlicher endovaskulärer Therapie und 39 % der Patienten mit alleiniger Thrombolysebehandlung. Es zeichnete sich ab, dass Patienten mit schweren Schlaganfällen sowie die am schnellsten behandelten Betroffenen tendenziell mehr Nutzen aus der Intervention zogen, allerdings erwiesen sich die Unterschiede zur alleinigen Thrombolysebehandlung letztlich nicht als signifikant. Die Autoren verzeichneten im konservativen Arm der Studie insbesondere eine unerwartet hohe Rate an Rekanalisationen bei initialem Verschluss des M1-Segmentes. Weitere Auswertungen konnten jedoch keine eindeutige Abhängigkeit des Therapieeffektes von der Lokalisation aufzeigen, Patienten mit Carotis-T-Okklusionen profitierten von der Therapie scheinbar noch am ehesten. Die primären Sicherheitsendpunkte »Sterblichkeit innerhalb von sieben Tagen« (12 vs. 10,8 %) und »symptomatische Hirnblutung innerhalb von 30 Stunden« (6,2 vs. 5,9 %) traten in beiden untersuchten Gruppen vergleichbar häufig auf. Allerdings wiesen die interventionell behandelten Patienten deutlich häufiger asymptomatische Hirnblutungen innerhalb von 30 Stunden auf (27,4 vs. 18,9 %). Wie die Autoren berichteten, kam es vor allem beim Einsatz älterer Instrumente wie dem Merci-Retriever zu Komplikationen.

Diskussion: Broderick gab den Faktor Zeit als wichtigste Variable an. So sei die Zeit bis zur Reperfusion für das klinische Outcome besonders wichtig. Seiner Meinung nach hätte eine frühere Intervention möglicherweise zu einem positiven Verlauf der IMS-III-Studie führen können. Zukünftig müssten daher alle denkbar möglichen Anstrengungen unternommen werden, um Schlaganfallpatienten schnell einer adäquaten Behandlung zuzuführen. |JS|

Broderick JP et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893-903.

Multiple Sklerose

Daclizumab HYP halbiert Schubrisiko

Hintergrund: Das Antikörperpräparat Daclizumab HYP, das zur besseren Verträglichkeit im Vergleich zu früher verwendeten Varianten von Daclizumab zwar nicht in der Aminosäuresequenz, jedoch in der Anzahl der zusätzlichen Glykolysierungsgruppen verändert wurde, bindet die CD25-Untereinheit des Interleukin-2-Rezeptors. Indem das Medikament auf diese Weise diesen hochaffinen Rezeptor blockiert, greift es direkt in die Aktivierung und Regulation des Immunsystems ein. Eine aktuelle Untersuchung um Studienleiter *Prof. Ralf Gold*, Bochum, testete den therapeutischen Nutzen des monoklonalen Antikörpers gegen Placebo.

Methode: An der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten SELECT-Studie (Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis) nahmen 621 Patienten zwischen 18 und 55 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose teil. Je nach Studiengruppe bekamen die Probanden ein Scheinmedikament, 150 mg oder 300 mg Daclizumab HYP alle vier Wochen als subkutane Injektion über den Zeitraum von einem Jahr. Um den Erfolg des Medikaments zu messen, verglichen Gold und seine Kollegen zunächst, wie häufig Patienten während der Behandlung einen neuen Schub ihrer Multiplen Sklerose erlitten.

Ergebnisse: Im Vergleich mit Patienten, die nur Placebo erhalten hatten, reduzierte sich die Schubrate unter der Behandlung mit 150 mg Daclizumab HYP um 54 %, unter 300 mg des Medikaments um 50 %. Während frühere Studien zu Daclizumab HYP in Kombination mit Interferon beta bereits gute Ergebnisse erzielt hatten, demonstrierte die aktuelle zulassungsrelevante Untersuchung zum ersten Mal die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers in der Einzeltherapie. Die SELECT-Studie zeigt zudem, dass unter Daclizumab HYP deutlich mehr Patienten eine erneute Episode ihrer Multiplen Sklerose erspart blieb: Während nur 64 % der Patienten mit Placebo schubfrei blieben, waren es unter der Behandlung mit Daclizumab HYP etwa 80 %. Zudem klagten Patienten unter der Therapie mit Daclizumab HYP nicht häufiger über Nebenwirkungen als Patienten unter Placebo.

Diskussion: Da vielen Betroffenen vor allem eine zunehmende körperliche Behinderung droht, müssen sich neue Medikamente an ihrer Fähigkeit messen lassen, diese Progression aufzuhalten. Die aktuellen Daten weisen darauf hin, dass Daclizumab HYP auch unabhängig von der Schubrate in der Lage ist, das Fortschreiten der körperlichen Behinderung zu verzögern. Auf dem Weg zu einer Zulassung von Daclizumab HYP als kommerzielles Präparat ist eine weitere Studie notwendig, die derzeit unter der Bezeichnung DECIDE den Antikörper mit Interferon-Beta vergleicht. | Pressestelle DGN |

Gold R et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; Vol. 381, Online First, 4. April 2013, doi:10.1016/S0140-6736(12)62190-4