

Pharmakotherapie in der Rehabilitation nach Schlaganfall: Gesichertes und Aussichten

R. Kowalewski¹, J. Kesselring²

¹GPZ Hegibach der Universitätsklinik Zürich

²Neurologische Reha-Klinik Valens

Zusammenfassung

Das Konzept postakuter Pharmakotherapie nach Hirnschädigung zur Förderung funktioneller Erholung ist vom theoretischen Ansatz her sinnvoll und logisch, gleichwohl wenig erprobt; tierexperimentelle Befunde und erste klinische Daten zeigen ermutigende Ergebnisse. Demnach scheinen Amphetamine, dopaminerge Substanzen und (eher antriebssteigernde) Antidepressiva den Rehabilitationsprozess zu begünstigen, was durch Verbesserung von allgemeiner Vigilanz und Motivation erklärlich ist. Insbesondere beim Vorliegen von Antriebsstörungen ist ein solcher Versuch also gerechtfertigt. Spezifische Effekte hinsichtlich des funktionellen »remodelling« und reparativer Vorgänge sind denkbar, aber nicht belegt. Auf der anderen Seite kann die Funktionsverbesserung durch verschiedene Substanzen (wahrscheinlich auch langfristig) negativ beeinflusst werden; dementsprechend streng muß die Indikation für solche Medikamente nach einem Insult gestellt werden. Allgemein scheint zentral dämpfenden Substanzen erhöhte Vorsicht zu gebühren; allerdings liegen erst für wenige Wirkstoffgruppen entsprechende Ergebnisse vor (Neuroleptika, Benzodiazepine, Antiepileptika). Zudem sind für die Akutphase auch teilweise neuroprotektive Effekte nachgewiesen. Insgesamt ist die Datenlage noch zu lückenhaft, um allgemeingültige Empfehlungen für die klinische Routine auszusprechen, weitere Untersuchungen sind nötig. Mittels eines retrospektiv-regressionsanalytischen Ansatzes ließe sich effizient nach weiteren – positiv oder negativ – relevanten Wirkprinzipien »screenen«, während mit prospektiv-kontrollierten Untersuchungen verbindlichere Aussagen zum therapeutischen Einsatz beim Patienten getroffen werden könnten. Dabei wären Erkenntnisse sowohl zur Pathophysiologie des Insultes als auch zur Dynamik untersuchter Pharmaka zu erwarten. Vor allem aber könnte so der interdisziplinäre Prozeß der Rehabilitationsbehandlung nach Hirnschädigung weiter verbessert werden.

Schlüsselwörter: Hirnschädigung, funktionelle Erholung, Pharmakotherapie

Pharmacotherapy for rehabilitation after stroke: Last findings and outlook

R. Kowalewski, J. Kesselring

Abstract

The idea to support functional recovery after brain damage by specific pharmacotherapy in the subacute stage gives sense in theory but is not in regular clinical use yet, although data from animal and few clinical studies have revealed encouraging results. Accordingly, amphetamines, dopaminergic drugs and non-sedating antidepressants offer some benefit for outcome after rehabilitation which could be explained by improvement of the patients' motivation and alertness. Hence, these substances may be in particular useful when the initiative is decreased. Specific effects regarding functional remodelling are conceivable but not documented. On the other hand several substances have shown potential to disturb functional recovery and thus may be avoided after brain damage. Sedating drugs seem to be problematic in general, but only few have been investigated in man so far (benzodiazepines, neuroleptics, anticonvulsants). Besides, in the acute stage, they were shown to have neuroprotective capabilities. To summarize, one cannot offer general rules for use of »recovery-enhancing drugs« yet, more investigations are needed. Retrospective analysis of existing data may be used to determine substances for further controlled clinical investigations. This potentially produces new ideas about the pathophysiology of stroke and the pharmacodynamics of the substances investigated. However, the chance to further improve the interdisciplinary process of rehabilitation may be considered as the most important aspect.

Key words: brain damage, functional recovery, pharmacotherapy

Neurol Rehabil 2000; 6 (1): 1-6

Einleitung

Ischämische Insulte des ZNS sind häufig und bedeutsam: Zwischen 190 und 350 von 100.000 Einwohnern jährlich erleiden erstmalig ein solches Ereignis, die Jahresinzidenz für

einen zweiten Insult beträgt 10% [31]. Regelmäßig resultieren sensomotorische und auch neuropsychologische Leistungseinbußen, die in der Mehrzahl der Fälle zur Erwerbsunfähigkeit führen. Entsprechend groß ist die ökonomische Belastung für den einzelnen und auch das solidarisch finan-

zierte Versicherungssystem. Die Behandlung medizinischer Begleitprobleme hat immer auch die Verbesserung der subjektiv empfundenen Lebensqualität des Betroffenen zum Ziel. Diese ist eng mit dem Aufrechterhalten bzw. Wiedererreichen relativer Selbständigkeit verknüpft, was wiederum durch die funktionelle Erholung bedingt wird. Die neurologische Rehabilitation vereint interdisziplinär verschiedene Behandlungsansätze, die vor allem mittels Stimulation und Training defizitärer Bereiche die Funktionen verbessern helfen und den Betroffenen Strategien und Hilfsmittel zur alltäglichen Lebensbewältigung an die Hand geben. Sie ist hinreichend evaluiert und begründet, wenngleich über einzelne Vorgehensweisen keine grundsätzliche Einigkeit besteht [2, 47, 49, 58].

Hinsichtlich primärpräventiver Maßnahmen steht die Reduktion der bekannten Gefäß-Risikofaktoren im Vordergrund, vor allem die Blutdruckeinstellung. In der sekundären Prophylaxe des ischämischen Insultes kommen zusätzlich Medikamente zur Verbesserung der Blutrheologie zum Einsatz. Am besten dokumentiert ist die Einnahme von Acetylsalicylat (Übersicht bei [18]) und bei Nachweis von Emboliequellen die orale Antikoagulation durch Cumarine.

Zur Begrenzung irreversibler Läsionen in der Akut- und Perakutphase sind diverse Protokolle zur Thrombolyse im Einsatz; die Risiken einer solchen Behandlung und die Begrenzung auf die ersten Stunden nach Symptombeginn machen einen hohen logistischen und organisatorischen Aufwand zur Voraussetzung, z. B. in Form spezialisierter »stroke units« (Übersicht bei [17]). Da die Erfolge insgesamt begrenzt sind und strenge Indikationsstellung erfordern, ist die Diskussion um die Finanzierbarkeit nicht abgeschlossen. In der Vergangenheit wurden für verschiedene Substanzen in vitro oder im Tierexperiment neuroprotektive Eigenschaften postuliert. Leider hat sich noch kein solcher Ansatz zur Läsionsbegrenzung beim Menschen bewährt; die methodisch ernstzunehmenden Studien zeigen eher marginale Effekte (Übersicht bei [30]).

Ein weiterer, noch vergleichsweise wenig beachteter Ansatz ist die pharmakologische Intervention in der frühen Rehabilitationsphase. Hierbei scheint die Modulation von zentralnervösen Stoffwechselfvorgängen direkt oder durch Erleichterung einer effektiven Rehabilitationsbehandlung die funktionellen Ergebnisse in relevantem Ausmaß zu verbessern. Selbstverständlich ist auch ein negativer Effekt im Sinne von »Nebenwirkungen« möglich. Interessanterweise zeigen sich solche Auswirkungen auch für eine Reihe geläufiger Medikamente.

Befunde zu einzelnen Substanzen und Substanzklassen

Zu einigen Pharmaka existieren bereits rational begründete Ansätze und auch experimentelle und/oder klinische Befunde, die im folgenden kurz zusammengestellt und erläutert werden. Es spricht einiges dafür, daß die Art der Hirnschädigung nur eine untergeordnete Rolle spielt, also sowohl nach traumatischer als auch nach ischämischer Hirnschädigung die Prinzipien postakuter Pharmakotherapie gültig sind [23].

a) Amphetamine und Sympathomimetika

Zum sympathomimetischen Wirkprinzip, und hier insbesondere zum Amphetamin, existieren die wohl schlüssigsten Beobachtungen. So konnten im Rattenmodell Verbesserungen hinsichtlich sensomotorischer Funktionen nach ischämischen [36, 59] oder traumatischen Hirnläsionen [21] unter Amphetamingaben nachgewiesen werden. Vergleichbare Effekte wurden auch bei der Katze beobachtet [35, 60]. Beim ebenfalls wirksamen Einsatz nicht-Amphetamin-analoger Sympathomimetika – wie beispielsweise Yohimbin oder Idazoxan – läßt sich als gemeinsamer pharmakodynamischer Nenner die Erhöhung zentraler Norepinephrin-Konzentrationen ausmachen [22, 61]. So führt auch die direkte Applikation von Noradrenalin in die Ventrikel [4] bzw. in den zerebellären Blutkreislauf [5] von hirnerkrankten Ratten zur Beschleunigung der motorischen Erholung gegenüber Kontrolltieren, während die Blockade α -noradrenerger Rezeptoren die Besserung erschwert [22, 61].

In zwei der drei vorliegenden Doppelblind-Studien an Schlaganfall-Patienten ergibt sich eine signifikante Verbesserung der Amphetamin- gegenüber der Placebogruppe [13, 64]; die Fallzahlen sind jedoch klein: zwei mal vier und zwei mal fünf Patienten. Die mit zwei mal zwölf Patienten relativ größere Untersuchung zeigt keinen signifikanten Unterschied [51]. Allerdings wurden die Teilnehmer hier erst einen Monat und später nach dem zerebrovaskulären Ereignis in das Protokoll aufgenommen, in den beiden anderen Studien geschah dies innerhalb von 10 bzw. 30 Tagen. Auch wurde in dieser Untersuchung die Medikamentengabe nicht an eine direkt anschließende Physiotherapie gekoppelt. In einer nicht-kontrollierten, prospektiven Untersuchung an 27 Schädel-Hirn-Trauma-Patienten, die an Störungen von Antrieb und Aufmerksamkeit litten, wurden 15 Patienten als Responder auf Amphetamingabe eingestuft: Gezielte Therapien wurden wieder möglich, was sich im »Glasgow Outcome Score« widerspiegelte [34].

Es stellt sich grundsätzlich die Frage, ob die Wirksamkeit der Amphetamine allein durch eine (unspezifische) Zunahme allgemeiner Motivation und Leistungsfähigkeit in den Therapien bedingt ist. Möglicherweise resultiert diese aber aus einer Korrektur »funktioneller Beeinträchtigung der noradrenergen Achse« [29]. Die Ergebnisse aus den Tierversuchen sprechen zudem für zusätzliche, direkt neuro-modulatorische Effekte (wenngleich auch hier das Prinzip nachfolgender »Physiotherapie« positive Wirkung gezeigt hat [19, 38]). Insgesamt kann die Situation nicht abschließend beurteilt werden; angesichts unerwünschter Wirkungen ist eine routinemäßige Amphetamingabe nach Schlaganfall daher noch nicht ausreichend begründet. Weitere Studien sind aber sicher gerechtfertigt.

b) Antidepressiva

Antidepressiva werden nicht selten zur Linderung reaktiver Verstimmungszustände nach Insult gegeben und sind insofern von besonderem Interesse. Während bei der Ratte für

eine Einzeldosis Trazodon negative Folgen hinsichtlich der Erholung motorischer Funktionen nach Hirnverletzung beobachtet wurden, ergab sich für Desipramin in gleicher Anordnung ein günstiger Effekt [3]. Fluoxetin und Amitriptylin zeigten keine signifikanten Auswirkungen [6].

Beim Menschen fand sich in einer doppelblind-kontrollierten Untersuchung hingegen ein besseres Abschneiden der Trazodon-behandelten Gruppe gegenüber Placebo-Empfängern [50]. Maprotilin und Nortriptylin blieben ohne statistisch belegbare Auswirkung [14, 41], während für Fluoxetin eine signifikant bessere funktionelle Erholung beobachtet wurde [14].

Die Ergebnisse sprechen insgesamt für die Gabe von Antidepressiva in der schwierigen Zeit nach einem Schlaganfall, rechtfertigen aber nicht die Annahme eines irgendwie spezifischen Effekts. Auch Jahre nach einem CVI kann die Korrektur von Thymie und Antrieb das funktionelle Niveau verbessern. Nicht-sedierenden Substanzen gebührt vermutlich der Vorzug, allerdings sind erst wenige Substanzen untersucht.

c) Neuroleptika

Für Haloperidol wurde im Tiermodell ein ungünstiger Effekt auf motorische und zentral-visuelle Erholung nach Hirnverletzung beobachtet [19, 22, 35]. Vermutlich ist das antidopaminerge Wirkprinzip selbst für die ungünstigen Auswirkungen verantwortlich; so kann mittels des Dopamin-Agonisten Apomorphin ein bei der Ratte erzeugter Neglekt kurzfristig gebessert werden [12], während Spiroperidol – ein Butyrophenon wie Haloperidol – zu einer Verschlechterung führt [63]. Klinische Beobachtungen erbringen analoge Hinweise: So scheint Bromocriptin bei Aphasien günstig zu wirken [53], während aufgrund einzelner Beobachtungen seit langem ein negativer Effekt von Haloperidol vermutet wird [20].

d) Dopaminergika

Vornehmlich im Bereich der medikamentösen Parkinson-Behandlung kommen zentral dopaminerge Substanzen zur Anwendung. Über die im Zusammenhang mit den Neuroleptika erwähnten Beobachtungen hinaus liegen für direkte Dopamin-Agonisten, wie z. B. Levodopa, keine Untersuchungen vor. Auch wurden hierzu keine Versuche am Tier durchgeführt.

Amantadin wirkt hauptsächlich durch Verstärkung endogener Dopamineffekte. Die Anwendung in der Rehabilitation von Hirntraumatisierten, die unter allgemeinem Antriebsmangel leiden, ist durch kleinere Studien und Fallbeobachtungen [1, 62] dokumentiert. So findet sich in einer retrospektiven Untersuchung bei 10 von 12 hirntraumatisierten Patienten eine klinische Besserung hinsichtlich neuropsychologischer Störungen wie allgemeiner und gerichteter Aufmerksamkeit, Handlungsplanung und Impulskontrolle [45]. Bei prospektivem und ansonsten methodisch analogem Ansatz bestätigt eine andere Studie bei 6 von 7 Patien-

ten nach SHT (Ausnahme: 1 Patient postmeningitisch) eine testpsychologisch faßbare Verbesserung ebenfalls typischer »Frontal-Hirn-Symptome« [39]. Kontrollierte Studien fehlen allerdings noch. Auch gibt es keine Untersuchungen zu motorisch-funktionellen Aspekten.

e) Benzodiazepine

Im Rattenmodell vermindern Diazepam und auch direkte Gaben von GABA die sensomotorische Erholung nach Hirntrauma oder -ischämie [7, 55]. Hingegen hat die Gabe von GABA-Agonisten sofort oder innerhalb von zwei Stunden nach Hirnschädigung neuroprotektive Effekte [43, 56]. Beim Menschen sind ungünstige Effekte für die motorisch-funktionelle Erholung nach CVI in einer fallkontrollierten Studie nachgewiesen [26]; allerdings werden in dieser Untersuchung verschiedenste Begleitmedikationen einer regressionsanalytischen Betrachtung unterzogen, was die Aussagen spezifisch zu den Benzodiazepinen etwas relativiert.

f) Antikonvulsiva

Neben den Benzodiazepinen (s.o.) führen auch Phenytoin [8] und Phenobarbital [33] bei der hirntraumatisierten Ratte zu verzögerter funktioneller Erholung. Vermutlich ist – insbesondere beim Phenytoin – ein GABAerger Wirkmechanismus verantwortlich [11]. Die vielerorts übliche prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva nach Schädel-Hirntrauma [16] ist auf diesem Hintergrund sehr kritisch zu sehen [9, 57]. Zu den erwähnten Substanzen existieren noch keine systematischen Beobachtungen in der Frühphase nach Schlaganfall beim Menschen; die Beurteilung in klinischer Hinsicht könnte an den Benzodiazepinen orientiert werden.

g) Anticholinergika

Das anticholinerge Wirkprinzip findet sich vor allem in Antiparkinsonmitteln, ist aber auch im Zusammenhang mit Begleitwirkungen, insbesondere von Antidepressiva und Neuroleptika, zu beachten. Für Scopolamin liegen einige Beobachtungen am Rattenmodell vor: So scheint die Applikation unmittelbar nach ZNS-Verletzung einen gewissen neuroprotektiven Effekt auszuüben [32, 44], während die spätere Gabe eher eine Zunahme neurologischer Ausfälle bewirkt [52].

h) Antihypertensiva

Diese heterogene Gruppe umfaßt recht unterschiedliche Substanzen und ist in zweierlei Hinsicht besonders relevant: zum einen spielen Antihypertensiva zur Sekundärprophylaxe bereits in der Postakutphase nach Schlaganfall eine tragende Rolle, zum anderen könnte von den verschiedenen Wirkprinzipien auf deren Auswirkung hinsichtlich funktioneller Erholung geschlossen werden. In Analogie zu

der Annahme, daß sich eine Augmentation zentraler Noradrenalineffekte positiv auswirkt (s.o.), sollte deren Hemmung durch bestimmte Antihypertensiva die Rehabilitation erschweren. Tatsächlich zeigen tierexperimentelle Befunde relative Verschlechterungen der Feinmotorik nach Hintraumatisierung unter Clonidin [25] sowie unter Phenoxybenzamin und Prazosin [22, 61]. Andere Antihypertensiva sind noch nicht untersucht, und es liegen auch noch keine kontrollierten Studien am Menschen vor.

Diskussion der Befunde

In der Rehabilitationsbehandlung nach traumatischer oder ischämischer Hirnschädigung sind auch kleinere funktionelle Verbesserungen häufig mit einem Zuwachs an Selbstständigkeit und Lebensqualität verbunden. Schon von daher besteht am Sinn pharmakologischer Unterstützung des Erholungsprozesses – sofern dies möglich ist – kein Zweifel. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen für einzelne Substanzen ermutigende Ergebnisse aus Tierversuchen und auch aus ersten, z. T. kontrollierten, Studien am Menschen. Gleichzeitig könnte sich aufgrund der Beobachtungen für einige Pharmaka eine strengere Indikationsstellung gebieten. Es stellt sich die Frage:

Wie klinisch relevant sind die vorliegenden Ergebnisse?

In den Untersuchungen wurden gängige Scores wie z. B. der »Glasgow outcome score«, der »Fugl-Meyer assessment score« oder der »Barthel-Index« verwendet. Änderungen des funktionellen Niveaus werden dabei nicht sehr sensitiv erfaßt [37, 42, 54]; somit dürften die wertemäßig eher geringfügigen Vorteile behandelter gegenüber unbehandelten Patienten in den klinischen Erhebungen durchaus relevant sein.

Hinsichtlich Reparatur und »remodelling« nach Hirnschädigung existieren zunehmend akzeptierte Konzepte (Übersicht bei [40]). Die dazugehörigen Vorgänge konnten mittels PET z. T. auch beim Menschen sichtbar gemacht werden [10]. Im Zusammenhang mit gezielter Pharmakotherapie wurde auch von Monakows Konzept der »Diaschisis« [46], im Sinne funktioneller Störungen der Katecholamin-Achse, in Betracht gezogen [23, 29]. Solche Mechanismen könnten auch bei den erwähnten Untersuchungen medikamentös moduliert worden sein. Andererseits sind günstige ebenso wie ungünstige Auswirkungen auch im Rahmen der geläufigen Pharmakodynamik und Therapiekonzepte erklärbar: Selbstverständlich bessern Amphetamine oder auch erfolgreiche antidepressive Medikation die Antriebs- und Motivationslage in den Therapien, andererseits werden Benzodiazepine oder Neuroleptika die Vigilanz eher mindern und gelten überdies nicht als lernförderlich [15, 48]. Die bloße Möglichkeit eines spezifischen Effektes hinsichtlich reparativer Vorgänge i.w.S. rechtfertigt nicht deren Annahme. Ein entsprechender Nachweis, beispielsweise mittels PET-Untersuchungen, ist schwer zu führen und liegt nicht vor. Insofern steht bislang »nur« der adju-

vante Einsatz gängiger Pharmakologie im Vordergrund, gleichwohl könnten spezifischere Effekte durch weitere Untersuchungen konkretisiert werden. Aber auch wenn die Datenlage noch lückenhaft erscheint, so ergeben sich doch bereits einige

Gesichtspunkte für die Risiko-/Nutzenabwägung bei Medikamentengaben nach Insult, die z. T. noch wenig geläufig sind bzw. waren

So ist – insbesondere bei gleichzeitig vorliegender Antriebsminderung – die Gabe von Amphetaminen oder Dopaminagonisten im Einzelfall durchaus zu erwägen. Die dadurch verbesserte Vigilanz und Motivation sollte dann im Rahmen der Therapien im Sinne der bewährten Trainingsprinzipien genutzt werden. (Weitere) kontrollierte Untersuchungen sind zu fordern. Bei merklicher depressiver Verstimmung empfiehlt sich die frühzeitige Gabe entsprechender Medikamente; Serotoninwiederaufnahmehemmer scheinen sich hier besonders zu bewähren, während bei sedierenden Wirkstoffen eher Vorsicht geboten ist. Mit Neuroleptika, Benzodiazepinen, Antikonvulsiva und vermutlich auch anderen zentral dämpfenden Substanzen (insbesondere solchen mit anticholin- und antinoradrenerger Komponente) sollte allgemein eher zurückhaltend verfahren werden. Andererseits kann eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung deren Einsatz auch rechtfertigen. Erfahrungsgemäß profitiert die Rehabilitationsbehandlung von einer guten Regulierung von psychomotorischen Unruhezuständen und Tag-Nacht-Rhythmus mitunter erheblich. Für eine spezifische Blockierung von Reparations- oder Kompensationsvorgängen gibt es zudem keine ausreichenden Hinweise. Zu bedenken ist ferner, daß in der Perakut- und Akutphase für das GABA- und das anticholinerge Wirkprinzip im Tiermodell günstige »neuroprotektive« Effekte gezeigt werden konnten [32, 43, 44, 56]. Der Zeitpunkt der Applikation (relativ zum ischämischen Ereignis) sowie Begleitumstände i.w.S. können den Effekt also entscheidend modifizieren, was die zuverlässige Bewertung einzelner Substanzen erschwert [27]. So führt (auch beim Tier) die medikamentöse Erhöhung zentraler Noradrenalin-Konzentrationen zu den klareren neurologischen Verbesserungen, wenn diese an eine Art Lerneinheit gekoppelt wird [19, 38]. Gleichzeitig sollte ein gewisses zeitliches Fenster nicht verpaßt werden: Mit zunehmendem Abstand vom Zeitpunkt der Hirnschädigung sinken die Chancen, den Verlauf medikamentös günstig zu beeinflussen [27, 34, 64]. Es existieren noch keine schlüssigen Beobachtungen hinsichtlich der Dosierungen; für Amphetamin vermutet Goldstein [24] eine U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehung, mit bestem Effekt in mittleren Dosierungen, was qualitativ auch für andere Substanzen mit therapeutischem Potential zutreffen dürfte, quantitativ aber noch nicht erforscht ist. Bei den problematischen Pharmaka ist unklar, welche Dosierungen noch tolerabel sind bzw. welche nicht überschritten werden sollten. Somit muß »weiterer Forschungsbedarf...« konstatiert werden.

Aussichten

Über den Verlauf von Rehabilitationsbehandlungen nach Hirnschädigung liegen umfangreiche Datensammlungen vor; nicht nur zwecks Dokumentation gegenüber den Kostenträgern gehört es zum Standard entsprechender Einrichtungen, Scores zum neurologisch-funktionellen Niveau regelmäßig zu erheben. Diese könnten im Rahmen eines retrospektiv-regressionsanalytischen Ansatzes mit den Medikationen verglichen werden und so zur effizienten Identifikation von Substanzen und Wirkprinzipien mit Auswirkung auf den Therapieverlauf genutzt werden. Die methodischen Nachteile des retrospektiven Ansatzes wären durch hohe Fallzahlen zu relativieren. Zur genaueren Überprüfung und ggf. Ermittlung klinischer Richtlinien sollten prospektive kontrollierte Studien herangezogen werden. Die Tatsache, daß Patienten hierfür relativ leicht zu rekrutieren wären, unterstreicht die praktische Bedeutung der Fragestellung. Von der genauen Begründung vorteilhafter bzw. ungünstiger pharmakodynamischer Prinzipien nach Schlaganfall ließen sich auch allgemeingültige Aussagen zur Neuroprotektion und -reparation ableiten, die wiederum bei der Entwicklung neuer Substanzen berücksichtigt werden können. Auch wären zusätzliche Erkenntnisse über die Wirkung gängiger Substanzen zu erwarten. Wichtigster Gesichtspunkt ist aber die (medikamentöse) Unterstützung des interdisziplinären Behandlungsprozesses und damit die Verbesserung des neurologisch-funktionellen Resultates beim Betroffenen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Roland Kowalewski
GPZ Hegibach der Universitätsklinik Zürich
Minervastr. 145
CH-8029 Zürich
e-mail: rkow@bluewin.ch

Literatur

1. Andersson S, Berstad J, Finset A, Grimsmo: Amantadine in cognitive failure in patients with traumatic head injuries. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1992; 112: 2070-2072
2. Bohannon R: Physical rehabilitation in neurologic diseases. *Curr Opin Neurol* 1993; 6: 765-772
3. Boyeson MG, Harmon RL: Effects of trazodone and desipramine on motor recovery in brain-injured rats. *Am J Phys Med Rehabil* 1989; 72: 286-293
4. Boyeson MG, Feeney DM: Intraventricular norepinephrine facilitates motor recovery following sensorimotor cortex injury. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35: 497-501
5. Boyeson MG, Krobert KA: Cerebellar norepinephrine infusions facilitate recovery after sensorimotor cortex injury. *Brain Res Bull* 1992; 29: 435-439
6. Boyeson MG, Harmon RL, Jones JL: Comparative effects of fluoxetine, amitriptyline and serotonin on functional motor recovery after sensorimotor cortex injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; 73: 76-83
7. Brailkowsky S, Knight RT, Blood K: Y-aminobutyric acid-induced potentiation of cortical hemiplegia. *Brain Res* 1986; 362: 322-330
8. Brailkowsky S, Knight RT, Efron R: Phenytoin increases the severity of cortical hemiplegia in rats. *Brain Res* 1986; 376: 71-77
9. »Brain Injury Special Interest Group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation«: Practice parameter: antiepileptic drug treatment of posttraumatic seizures. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 594
10. Chollet F, Weiller C: Imaging recovery of function following brain injury. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 226-230
11. Chweh AY, Swinyard EA, Wolf HH: Involvement of a GABAergic mechanism in the pharmacologic action of phenytoin. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 1302-1304
12. Corwin JV, Kanter S, Watson RT, Heilman KM, Valenstein E, Hashimoto A: Apomorphine has a therapeutic effect on neglect produced by unilateral dorsomedial prefrontal cortex lesions in rats. *Exper Neurol* 1986; 94: 683-689
13. Crisostomo EA, Duncan PW, Probst M, Dawson DV, Davis JN: Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 1988; 23: 94-97
14. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, Freo U, Piron L, Battistin L: Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996; 27: 1211-1214
15. Danion JM, Peretti S, Grange D, Bilik M, Imbs JL, Singer L: Effects of chlorpromazine and lorazepam on explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacol* 1992; 108: 345-351
16. Dauch WA, Schutze M, Guttinger M, Bauer BL: Posttraumatic seizure prevention - results of a survey of 127 neurosurgery clinics. *Zentralbl Neurochir* 1996; 57: 190-195
17. Diener HC, Hacke W: Thrombolyse beim Schlaganfall. *Internist* 1996; 37: 613-618
18. Diener HC: Antiplatelet drugs in secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 91-97
19. Feeney DM, Gonzalez A, Law WA: Amphetamine, Haloperidol and experience interact to affect the rate of recovery. *Science* 1982; 217: 855-857
20. Feeney DM, Sutton RL: Pharmacotherapy for recovery of function after brain injury. *CRC Crit Rev Neurobiol* 1987; 3: 135-197
21. Feeney DM, Sutton RL: Catecholamines and recovery of function after brain damage. In: Stein DG, Sabel BA (ed): *Pharmacological approaches to the treatment of brain and spinal cord injury*. Plenum Publishing Corporation, New York 1988, 121-142
22. Feeney DM, Westerberg VS: Norepinephrine and brain damage: alpha noradrenergic pharmacology alters functional recovery after cortical trauma. *Can J Psychol* 1990; 44: 233-252
23. Feeney DM: From laboratory to clinic: Noradrenergic enhancement of physical therapy for stroke or trauma patients. *Adv Neurol* 1997; 73: 383-394
24. Goldstein LB: Pharmacology of recovery after stroke. *Stroke* 1990; 21 (suppl. 3): 139-142
25. Goldstein LB, Davis JN: Clonidine impairs recovery of beamwalking in rats. *Brain Res* 1990; 508: 305-309
26. Goldstein LB: Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* 1995; 45: 865-871

27. Goldstein LB: Reply to: Stroke recovery. *Neurology* 1996; 46: 1187-1188
28. Goldstein LB: Influence of common drugs and related factors on stroke outcome. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 52-57
29. Goldstein LB, Hulsebosch CE: Amphetamine-facilitated poststroke recovery. *Stroke* 1999; 30: 696-698
30. Grotta J: Why do all drugs work in animals but none in stroke patients? 2. Neuroprotective therapy. *J Int Med* 1995; 237: 89-94
31. Häussler B: Epidemiologie des Schlaganfalls. In: Mäurer HC, Diener HC (ed): *Der Schlaganfall*. Thieme, Stuttgart 1996, 26-34
32. Hayes RL, Lyeth BG, Dixon CE, Stonnington HH, Becker DP: Cholinergic antagonist reduces neurologic deficits following cerebral concussion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5 (suppl. 1): 395-396
33. Hernandez TD, Holling LC: Disruption of behavioral recovery by the anti-convulsant phenobarbital. *Brain Res* 1994; 635: 300-306
34. Hornstein A, Lennihan L, Seliger G, Lichtman S, Schroeder K: Amphetamine in recovery from brain injury. *Brain Inj* 1996; 10: 145-148
35. Hovda DA, Feeney DM: Haloperidol blocks amphetamine induced recovery of binocular depth perception after bilateral visual cortex ablation in the cat. *Proc West Pharmacol Soc* 1985; 28: 209-211
36. Hurwitz BE, Dietrich WD, McCabe PM, Watson BD, Ginsberg MD, Schneidermann N: Amphetamine-accelerated recovery from cortical barrelfield infarction: pharmacological treatment of stroke. In: Ginsberg MD, Dietrich WD (ed): *Cerebrovascular diseases. The sixteenth research (Princeton) conference*. Raven Press, New York 1989, 309-318
37. Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage: A practical scale. *Lancet* 1975; 1: 480-484
38. Kline AE, Chen MJ, Tso-Olivas DY, Feeney DM: Methylphenidate treatment following ablation-induced hemiplegia in rat: experience during drug action alters effect on recovery of function. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48: 773-779
39. Kraus FM, Maki PM: Effect of amantadine hydrochloride on symptoms of frontal lobe dysfunction in brain injury: case studies and review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 220-230
40. Lee RG, van Donkelaar P: Mechanisms underlying functional recovery following stroke. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 257-263
41. Lipsey JR, Pearlson GD, Robinson RG, Rao K, Price TR: Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984; 1: 297-300
42. Lyden PD, Lau GT: A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. *Stroke* 1991; 22: 1345-1352
43. Lyden PD, Lonzo L: Combination therapy protects ischemic brain in rats. A glutamate antagonist plus gamma-aminobutyric acid agonist. *Stroke* 1994; 25: 189-196
44. Lyeth BG, Ray M, Hamm RJ, Schnabel J, Saady JJ, Poklis A, Jenkins LW, Gudeman SK, Hayes RL: Postinjury scopolamine administration in experimental traumatic brain injury. *Brain Res* 1992; 569: 281-286
45. Nickels JL, Schneider WN, Dombovy ML, Wong TM: Clinical use of amantadine in brain injury rehabilitation. *Brain Inj* 1994; 8: 709-718
46. Pearce JM: Von Monakow and diaschisis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 197
47. Pedro-Cuesta J de, Widen-Holmqvist L, Bach-y-Rita P: Evaluation of stroke rehabilitation by randomized controlled studies: a review. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 433-439
48. Peretti CS, Danion JM, Kauffmann-Muller F, Grange D, Patat A, Rosenzweig P: Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacol* 1997; 131: 329-338
49. Plenk I: Rehabilitation after stroke. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105: 239-242
50. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH: Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986; 43: 763-765
51. Reding MJ, Solomon B, Borucki SJ: Effects of dextroamphetamine on motor recovery after stroke. *Neurology* 1995; 45 (suppl. 4): A 222
52. Ryck M de, Duytschaever H, Janssen PAJ: Ionic channels, cholinergic mechanisms and recovery of sensorimotor function after neocortical infarcts in rats. *Stroke* 1990; 21 (suppl. 3): 158-163
53. Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SE: An open-label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology* 1992; 42: 1637-1638
54. Sanford J, Moreland J, Swanson LR, Stratford PW, Gowland C: Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys Ther* 1993; 73: 447-454
55. Schallert T, Hernandez TD, Barth TM: Recovery of function after brain damage: severe and chronic disruption by diazepam. *Brain Res* 1986; 379: 104-111
56. Schwartz RD, Yu X, Katzman MR, Hayden-Hixon DM, Pery JM: Diazepam, given postischemia, protects selectively vulnerable neurons in the rat hippocampus and striatum. *J Neurosci* 1995; 15: 529-539
57. Smith KR Jr, Goulding PM, Wilderman D, Goldfader PR, Holterman-Hommes P, Wei F: Neurobehavioral effects of phenytoin and carbamazepine in patients recovering from brain trauma: a comparative study. *Arch Neurol* 1994; 51: 653-60
58. Speech DP, Dombovy ML: Recovery from stroke: rehabilitation. *Baillieres Clin Neurol* 1995; 4: 317-338
59. Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE: Amphetamines permanently promote recovery following cortical infarction. *Soc Neurosci Abstr* 1994; 20: 186
60. Sutton RL, Hovda DA, Feeney DM: Amphetamine accelerates recovery of locomotor function following bilateral frontal cortex ablation in cats. *Behav Neurosci* 1989; 103: 837-841
61. Sutton RL, Feeney DM: Alpha-Noradrenergic agonists and antagonists affect recovery and maintenance of beam-walking ability after sensorimotor cortex ablation in the rat. *Restor Neurol Neurosci* 1992; 4: 1-22
62. Van Reekum R, Bayley M, Garner S, Burke IM, Fawcett S, Hart A, Thompson W: N of 1 study: amantadine for the amotivational syndrome in a patient with traumatic brain injury. *Brain Inj* 1995; 9: 49-53
63. Vargo JM, Richard-Smith M, Corvin JV: Spiroperidol reinstates asymmetries in neglect in rats recovered from left or right dorsomedial prefrontal cortex lesions. *Behav Neurosci* 1989; 103: 1017-1027
64. Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenlee R: Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke* 1995; 26: 2254-2259