

Schlaganfall

# Einfluss von Medikamenten auf den Rehabilitationserfolg

**Eine wichtige ärztliche Aufgabe in der Neurorehabilitation besteht darin, die Medikation optimal einzusetzen. Neben der Prävention eines weiteren Hirninfarktes, ist bei der Auswahl der Medikation zu beachten, dass für etliche Medikamente potenzielle oder nachgewiesene positive oder negative Einflüsse auf den Rehabilitationserfolg bestehen.**

Die Akuttherapie des Schlaganfalles (Stroke) hat grosse Fortschritte erzielt. Dennoch ist bei der Mehrheit auch der erfolgreich revascularisierten Patienten in der Regel eine stationäre Rehabilitation notwendig. Moderne Neurorehabilitation nach Schlaganfall ist eine interdisziplinäre und interprofessionelle Arbeit, bei der Therapeuten mit diversen Expertisen untereinander und mit den Pflegenden vernetzt und in der Regel durch den Arzt orchestriert zusammenarbeiten. Im Fokus steht dabei der Patient\* und die mit ihm gemeinsam erarbeiteten, individuellen Rehabilitationsziele.

Dem ärztlichen Dienst in der Neurorehabilitation kommt neben der Orchestrierung dieses Rehabilitationsprozesses die Aufgabe zu, die Medikation optimal einzusetzen und zu adaptieren. Bei der Auswahl der Medikation ist neben der Prävention eines weiteren Hirninfarktes zusätzlich der Aspekt zu beachten, dass für verschiedene Medikamente potenzielle oder nachgewiesene positive sowie negative Einflüsse auf den Rehabilitationserfolg bestehen.

## Stroke-Rehabilitation und Plastizität des Gehirns

Die Neurorehabilitation nach einem Schlaganfall, das heisst die funktionelle Erholung nach einer vaskulären Schädigung von Hirngewebe, beruht auf dem Konzept der Plastizität. Auch das Gehirn des Erwachsenen und auch das des betagten Menschen ist durchaus in der Lage, auf die Schädigung von Hirnarealen und das Absterben von Neuronen mit Bildung neuer Synapsen und Umorganisation von neuronalen Netzwerken zu reagieren. Dieser Plastizitätsprozess entspricht einer Reorganisation des ischämisch geschädigten neuronalen Netzwerkes.

Dieser dynamische Prozess der Reorganisation wird als neuronale Plastizität des zentralen Nervensystems bezeichnet und findet auf verschiedenen Ebenen statt. Diese betrifft die verbesserte synaptische Effizienz, die Aktivierung und den Einsatz latenter Nervenverbindungen, das Aussprossen neuer Axone, die Entstehung neuer Synapsen sowie die Bildung neuer Neuronen etc. Einige von diesen Prozessen sind pharmakologisch modulierbar.

Dies bedeutet, dass der Prozess der neuronalen Plastizität und damit auch das Neurorehabilitationsergebnis nach einem Schlaganfall medikamentös sowohl positiv als auch negativ beeinflussbar sind.



Prof. Dr. med. Stefan Engelter  
Basel

## Substanzen mit negativem Einfluss auf die neuronale Plastizität und Neurorehabilitation

Experimentelle Studien und klinische Beobachtungen zeigen, dass klassische Neuroleptika, insbesondere Butyrophenone wie Haloperidol, einen ungünstigen Effekt auf die Erholung und Neuroplastizität ausüben. Auch Benzodiazepine wie beispielsweise Lorazepam, welches zeitweise als Schlafmittel oder bei Patienten mit Delir eingesetzt wird, zeigten einen ungünstigen Effekt. Daher sollten solche Agenzien soweit wie möglich vermieden werden. Bei agitierten Patienten könnte eine Alternative zu Benzodiazepinen oder Haloperidol im Einsatz von Clomethiazol bestehen; in einer kontrolliert randomisierten Studie (CLASS-1) wurde Clomethiazol gegen Placebo getestet. Dies in der Annahme, die Substanz könne einen neuroprotektiven Effekt aufweisen. Das Studienresultat war neutral, d.h. es gab keine Unterschiede in der Erholung zwischen Patienten, welche mit Clomethiazol und solchen, welche mit Placebo behandelt wurden. Dies zeigt, dass Clomethiazol zwar keinen neuroprotektiven Effekt besitzt, aber ebenso, dass es nicht schädlicher als Placebo war und auch keine Sicherheitsbedenken für den Einsatz dieser Substanz im Hinblick auf die Schlaganfallserholung bestanden. Man sollte aber bedenken, dass in dieser Studie fast die Hälfte der Patienten in der Clomethiazol-Gruppe (im Vergleich zu 30% der Placebo-Gruppe) eine gewisse Somnolenz erlebte. Es gilt auch zu beachten, dass Clomethiazol die bronchiale Sekretion anregt und somit nicht bei Patienten mit Asthma oder chronischen Lungenerkrankungen appliziert werden sollte.

Weitere – unter dem Aspekt der Neuroplastizität – ungünstige Substanzen sind klassische antiepileptische Medikamente wie Phenytoin oder Phenobarbital. Bei Patienten, welche epileptische Anfälle nach ihrem Schlaganfall erlitten haben und eine antiepileptische Therapie benötigen, wäre der Einsatz von Levetiracetam oder Lamotrigin eine überlegenswerte Alternative, da bei solchen ein ungünstiger Effekt auf die Erholung nach Schlaganfall nicht beschrieben ist.

## Substanzen mit möglicherweise positivem Effekt auf die neuronale Plastizität und Neurorehabilitation Levodopa und Dopaminagonisten

Tierexperimentelle Arbeiten belegen, dass Dopamin eine wichtige Rolle beim motorischen Lernen und bei der synaptischen Plastizität spielt. Beim Menschen gibt es Arbeiten, die Levodopa bei gesunden Probanden untersucht haben. Hier konnte gezeigt werden,

dass der Einsatz von Levodopa zu einem schnelleren, besseren und anhaltenden Lernen von unbekanntem Wörtern führte und andererseits auch motorische Aufgaben besser gelernt werden konnten. Bei Schlaganfall-Patienten wird eine Verbesserung des Schluckens beschrieben. In einer doppelblinden randomisierten Studie wurde von einer eindrücklichen Verbesserung der motorischen Erholung berichtet, wenn Levodopa (im Vergleich zu Placebo) zusätzlich zur Physiotherapie appliziert worden ist («add-on-therapy») (1). Die allermeisten Patienten tolerierten die Substanz gut. Der erfreuliche Eindruck dieser Studie wird vor allem dadurch beeinträchtigt, dass die Studienpopulation klein war (n = 53 Patienten) und der günstige Effekt später nicht reproduziert werden konnte.

Bei 20 Patienten mit schlaganfallbedingter Aphasie, wurde in einem randomisiert kontrollierten Therapiesetting ein günstiger Effekt registriert, wenn Levodopa kombiniert mit Logopädie appliziert wurde.

Aufgrund dieser ermutigenden Daten fand in Grossbritannien eine gross angelegte – doppelblind-randomisiert-kontrollierte Studie mit Levodopa in der Schlaganfall-Rehabilitation statt. Erste Ergebnisse zeigen jedoch, dass keine signifikante Verbesserung der motorischen Erholung im Vergleich zur Placebo-Gruppe resultierte. Die detaillierten Studienergebnisse stehen noch aus. Detaillierte Ergebnisse dieser Studie werden von Interesse auch dahingehend sein, ob eine geplante schweizweite Studie – (ESTREL; Enhancement of Stroke-REhabilitation with Levodopa), die von der schweizerischen Herzstiftung unterstützt wird, sinnvollerweise noch durchzuführen ist.

In kleineren Studien wurden auch Dopaminagonisten wie Ropinirol eingesetzt. Ein eindeutiger positiver Effekt konnte nicht nachgewiesen werden. Vereinzelt wurde über Nebenwirkungen, insbesondere auch über Dystonien berichtet, sodass die Unbedenklichkeit nicht zweifelsfrei vorzuliegen scheint.

Für Levodopa zeigen Anwendungsbeobachtungen aus dem klinischen Alltag der Schweiz, dass Levodopa von Schlaganfallpatienten in der Rehabilitationsphase gut vertragen wird und sogar möglicherweise zu einem günstigen Rehabilitationsergebnis beitragen könnten (2). Somit kann Levodopa bei Schlaganfallpatienten eingesetzt werden, wenn die Indikation beispielsweise aufgrund eines Parkinsonsyndroms oder eines Restless Legs Syndroms gegeben ist.

### **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**

Eine sehr kleine, Placebo-kontrollierte Studie von 8 Patienten zeigte, dass die Einnahme von Fluoxetin zu einer verbesserten motorischen Performance führte. Ebenfalls von erfreulichen Resultaten berichtete eine etwas grössere, 113 Patienten umfassende, doppelblind-randomisierte Studie, in der Fluoxetin im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie während der Rehabilitation eingesetzt wurde (3). Die Vergleichsgruppe erhielt Placebo. Beide Gruppen erhielten die klassischen stroke-rehabilitativen Therapien. Auch hier führte Fluoxetin nach 3 Monaten zur Verbesserung der motorischen Erholung nach Stroke. Möglicherweise ist dies auf einen Effekt von Serotonin zurückzuführen, der die Neuroplastizität positiv beeinflusst. Interessanterweise lag die Rate der neu aufgetretenen Depressionen während der Therapiezeit in der Placebo-Gruppe (29%) deutlich höher als in der Fluoxetin-Gruppe (7%). Somit scheinen SSRI einen positiven Einfluss auf das Auftreten einer Post Stroke-Depression auszuüben, was zumindest zum günstigen Effekt auf das funktionelle Outcome beitragen dürfte.

Ein günstiger Effekt auf die Erholung nach einem Schlaganfall ist auch für Escitalopram und Citalopram beschrieben. Somit scheint der günstige Effekt auf die motorische Erholung durch den Einsatz von SSRI, wenn zusätzlich zu den neurorehabilitativen Therapien appliziert, wahrscheinlich ein Klasseneffekt zu sein.

Diese ermutigenden Ergebnisse führten zu einer grossangelegten multizentrischen Studie, bei der in einem doppelblind-randomisierten Design, die Wirksamkeit und Sicherheit von Levomilnacipran als «add-on-Therapeutikum» in der Schlaganfallrehabilitation getestet wurde – und zwar bei Patienten, die keinerlei Zeichen einer Depression zeigten. Levomilnacipran ist ein Serotonin (und Noradrenalin) Wiederaufnahmehemmer, der in Frankreich, jedoch bisher noch nicht in der Schweiz, als Antidepressivum zugelassen ist. Gemäss ersten vorläufigen Informationen, gab es in der Levomilnacipran-Gruppe zwar keine Sicherheitsbedenken, aber leider auch keine bessere Wirkung als in der Placebo-Gruppe, was die Erholung nach Schlaganfall angeht.

Somit blieben Zweifel bestehen, dass Serotonin-Wiederaufnahmehemmer einen – unabhängig von der antidepressiven Wirkung – positiven Effekt auf die Erholung nach einem Schlaganfall besitzen. Andererseits sollten Depressionen bei Schlaganfall-Patienten in der Rehabilitationsphase konsequent behandelt werden. Dies, da die Depression als prognostisch ungünstiger Faktor anzusehen ist und andererseits Depressionen sehr häufig bei diesen Patienten auftreten, insbesondere auch bei Patienten mit Aphasie, bei denen die Diagnosestellung «Depression» erschwert ist. Hierfür scheint der zeitlich eng begrenzte Einsatz von SSRI sicher zu sein. Bei der Dauer der Behandlung gilt es zu berücksichtigen, dass SSRI – gemäss epidemiologischen Studien – das Blutungsrisiko erhöhen können.

### **Acetylcholinesterase-Inhibitoren**

Acetylcholinesterase-Inhibitoren sind wirksam zur Therapie kognitiver Einschränkungen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung. Neurokognitive Defizite sind auch beim Schlaganfall häufig zu registrieren und weisen auf einen ungünstigen Rehabilitationsverlauf hin. In kleineren, placebo-kontrollierten Arbeiten bei (i) Aphasie oder (ii) Hemiparese in chronischem Stadium hatte Donepezil einen positiven Effekt auf den Schweregrad der Aphasie bzw. die sensomotorischen Funktionen. Eine weitere placebo-kontrollierte Studie wurde bei Patienten mit vaskulär bedingten kognitiven Störungen aufgrund einer genetisch bedingten mikrovaskulären Leukoencephalopathie durchgeführt. Obwohl gewisse Verbesserungen bei den exekutiven Funktionen registriert wurden, resultierte kein eindeutiger Vorteil durch die Acetylcholinesterase-Inhibition. Immerhin ergaben die durchgeführten Studien keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken.

### **Amphetamine**

Amphetamine gelten als sehr wirksame Stimulanzien des zentralen Nervensystems. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Amphetaminen sind Nervosität, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und – bedeutsam – Abhängigkeit. Eine systematische Meta-Analyse (Cochrane Review), welche 10 Studien mit insgesamt 287 Patienten auswertete, zeigte, dass trotz verbesserter motorischer Erholung nach einem Schlaganfall, keine Zeichen eines günstigen Effektes im Hinblick auf Vermeidung von Abhängigkeit oder Tod resultierte. Da sich ein – wenn auch nicht signifikanter – Trend zu mehr Todesfällen am Ende der follow-up-Periode unter den amphetaminbehandelten

Patienten zeigte, sollten Amphetamine nur in gut überwachten und sorgfältig designten Studien eingesetzt werden, die neben der Wirksamkeit einen Fokus auf die Sicherheit legen.

In einer Schweizer Studie mit einem doppelblinden placebo-kontrollierten Design – methodologisch umsichtig geplant und strukturiert durchgeführt – führte der Einsatz von Dexamphetamine zu einem signifikanten Zugewinn an Funktionalität in den Aktivitäten des täglichen Leben und auch der Armfunktion (4). Interessanterweise konnten jedoch nur 16 von 918 gescreenten Patienten an der Studie teilnehmen. Dies wegen der strikten Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Erfreulicherweise traten keine Nebenwirkungen ein. Dennoch verstarb ein Patient aus der Amphetamin-Gruppe während der Beobachtungszeit, auch wenn dies nicht durch die Studienmedikation bedingt war.

Trotz des möglichen potenziellen Benefits von Amphetaminen in der Schlaganfalls-Rehabilitation, scheint diese Therapie somit nur sehr begrenzt auf eine streng ausgewählte Patientenpopulation anwendbar.

### Piracetam

Piracetam werden potenziell neuroprotektive Wirkungen zugeschrieben, auch wenn der exakte Mechanismus weiterhin unklar ist. Piracetam wurde insbesondere in älteren Studien bei Schlaganfall-assoziiertes Aphasie in Dosen bis zu 4,8 g täglich eingesetzt. Eine systematische Metaanalyse ergab gewisse Hinweise darauf, dass Patienten sich in der Sprachkompetenz verbessern könnten, wenn sie mit Piracetam behandelt würden. Patienten, welche Piracetam erhielten, hatten zwar statistisch kein höheres Nebenwirkungsrisiko als die Placebo-Patienten, allerdings gab es eine höhere Todesrate unter den Piracetam behandelten Patienten. Auch die Autoren eines weiteren systematischen Reviews berichten, dass bei Piracetam-Patienten mehr Todesfälle innerhalb eines Monats auftreten, als in der Kontrollgruppe. Statistisch war dies allerdings nicht signifikant. Dies könnte jedoch allein daran liegen, dass diese Patienten bereits von vornherein schwerer betroffen waren als die Kontrollgruppe. Zusammenfassend ist leider die Sicherheit mehr noch als die Wirksamkeit von Piracetam in der Schlaganfallsrehabilitation auch nach mehr als 1000 Patienten weiterhin unklar.

### Modafinil

Modafinil ist als Therapeutikum für Narkolepsie zugelassen und scheint einen positiven Effekt auf die Wachheit zu haben, auch wenn der genaue Wirkmechanismus noch nicht umfassend geklärt ist. In einer gemischten Population von Patienten nach Schlaganfall und Multipler Sklerose reduzierte Modafinil den Schweregrad der Fatigue. Kopfschmerzen, erhöhte Reizbarkeit und Aggressivität waren die häufigsten Nebenwirkungen.

Ende 2015 wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie publiziert (5), welche die Wirksamkeit von 400 mg Modafinil (200 mg bei Patienten >65 Jahren) zur Therapie einer «Post-Stroke-Fatigue» untersuchte. Der primäre Endpunkt, die Häufigkeit von Post-Stroke-Fatigue» nach 3 Monaten, wurde in beiden Gruppen gleich häufig erreicht. Immerhin war der Schweregrad der Fatigue in der Modafinil-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe und die Lebensqualität gemäss einzelner

Tests höher. Nebenwirkungen waren in der Regel milde, sehr selten schwerwiegend und in beiden Gruppen gleich häufig anzutreffen. Interessanterweise mussten 1121 Patienten gescreent werden, bis 41 Studienteilnehmer rekrutiert werden konnten. Trotz ermutigender Hinweise darauf, dass Modafinil die Fatigue nach Schlaganfall positiv beeinflussen könnte, steht der Beweis hierfür noch aus.

### Prof. Dr. med. Stefan Engelter

Leitender Arzt Neurologie, Neurorehabilitation Felix Platter-Spital  
 Leiter der Hirnschlagbehandlungskette Stroke Center  
 Universitätsspital Basel – Felix Platter Spital  
 Burgfelderstrasse 101, 4055 Basel  
 stefan.engelter@fps-basel.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Der Autor hat eine Forschungsunterstützung der Schweizerischen Herzstiftung zur Planung der ESTREL– (Enhancement of Stroke Rehabilitation with Levodopa) Studie erhalten. Er hat an der von Pierre-Fabre unterstützten LIFE-Studie teilgenommen, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Antidepressivums Levomilnacipran in der Schlaganfallrehabilitation untersuchte.

### Take-Home Message

- ◆ Medikamente können die Rehabilitation nach Schlaganfall beeinflussen
- ◆ Klassische Neuroleptika wie Haloperidol oder die klassischen Antiepileptika wie Phenobarbital und Phenytoin, haben einen ungünstigen Effekt auf die Neuroplastizität und den Rehabilitationserfolg nach Schlaganfall und sollten daher tunlichst vermieden werden
- ◆ Es gibt Hinweise, dass einige der als add-on-Therapie zu klassischen rehabilitativen Therapien eingesetzte Medikamente die Rehabilitation nach Schlaganfall positiv beeinflussen können. Der zweifelsfreie Beweis eines unabhängigen Zusatznutzens ist jedoch noch ausstehend
- ◆ Aufgrund der Datenlage erscheint es gerechtfertigt, Levodopa bei Patienten bei denen eine primäre Indikation für diese Substanz besteht (Parkinson-Syndrom, Restless-legs-Syndrom) einzusetzen auch mit der Hoffnung, den Rehabilitationsverlauf positiv zu beeinflussen
- ◆ Die Depression gilt als häufige und prognostisch ungünstige Folgeerkrankung des Schlaganfalls in der Rehabilitationsphase. SSRIs sind in dieser Situation hilfreich und können auch zur Verbesserung der funktionellen Erholung beitragen
- ◆ Für Amphetamine und Piracetam ist die Sicherheit weiterhin fraglich, zumindest für die grosse Mehrheit der Schlaganfallpatienten
- ◆ Modafinil könnte den Schweregrad einer «Post-Stroke-Fatigue» mildern; der Beweis hierfür steht allerdings aus

### Literatur:

1. Scheidtmann K, et al. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 2001;358:787-790
2. Engelter ST et al. Safety of Pharmacological Augmentation of Stroke Rehabilitation. *Eur Neurol* 2010;64:325-330
3. Chollet F et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:123-130
4. Schuster C et al. Dexamphetamine improves upper extremity outcome during rehabilitation after stroke: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:749-755
5. Poulsen MB et al. Modafinil may alleviate Poststroke Fatigue: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Stroke* 2015;46:3470-3477