

# Pharmakologische Zusatzbehandlung in der Aphasietherapie

## Status quo und Perspektiven

In Deutschland erleiden pro Jahr 150.000 - 200.000 Menschen einen Schlaganfall. Mehr als ein Drittel der Patienten weist im Akutstadium eine Störung einer oder mehrerer Sprachfunktionen auf, wie eine beeinträchtigte Sprachproduktion oder ein mangelndes Sprachverständnis. Die häufigste Ursache für eine Aphasie ist eine Schädigung der sprachdominanten linken Hemisphäre im Versorgungsgebiet der A. cerebri media, jedoch treten Störungen der Sprachflüssigkeit auch bei Infarkten im anterioren Stromgebiet auf. Der Verlauf der Spontanerholung ist interindividuell sehr heterogen, ab dem 4. Tag nach Eintreten des Schlaganfalls kann sie jedoch aufgrund des Beeinträchtigungsmusters für die nächsten Wochen vorhergesagt werden. Eine Erholung tritt in der Regel nur bei jedem 2. Patienten ein und ist häufig unvollständig, jeder Fünfte ist von einer chronischen Aphasie betroffen.

Die eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit durch eine Aphasie wird von den Betroffenen und ihren Angehörigen als eines der schwerwiegendsten Symptome eines Schlaganfalls erlebt. Es führt bei den Patienten häufig zu starkem sozialem Rückzug und erfordert die umfassende Unterstützung durch Angehörige bei der Bewältigung der Alltagsgeschäfte. Die Wiedereingliederung in das berufliche Leben scheitert häufig allein wegen der verbliebenen sprachlichen Defizite. Daher verwundert es nicht, dass Patienten mit Aphasie häufiger und schwerer an Depressionen leiden als Schlaganfallpatienten ohne Sprachstörungen.

Medizinisch und volkswirtschaftlich ist von zunehmender Bedeutung, wie weit das sprachliche Defizit durch eine Intervention vermindert werden kann. Angesichts begrenzter und verknappter Ressourcen im Gesundheitssystem müssen wir die Effizienz unserer therapeutischen Maßnahmen kritisch prüfen und - wenn möglich - steigern.

Im Folgenden werden wir zunächst Ergebnisse zur Wirksamkeit von Verhaltensansätzen zusammenfassen und theoretische Hintergründe einer pharmakologischen Zusatztherapie erläutern. Im zweiten Teil diskutieren wir Befunde zu unterschiedlichen pharmakologischen Substanzen, die bereits zur Linderung einer Aphasie eingesetzt wurden. Abschließend geben wir einen Ausblick über den Einsatz von Nervenwachstumsfaktoren (neurotrophe Faktoren) und Stammzellen nach einem Schlaganfall.

### Verhaltensansätze zur Behandlung der Aphasie

Verhaltensansätze zur Sprachtherapie bei Aphasie umfassen ein unterschiedliches Repertoire an Techniken, die modell- oder symptomorientiert vorgehen (z. B. VAT, MIT, MODAK, REST, PACE, PAKT)<sup>1</sup>. Die Ansätze lassen sich grob danach unterscheiden, ob sie die verbliebenen „Restsprachfähigkeiten“ stimulieren oder die Kompensation sprachlicher Leistungen durch nonverbale Reaktionen (z. B. das Zeigen von Bildkarten) fördern wollen.

Ein Nachweis der Wirksamkeit sprachtherapeutischer Interventionen ist aufgrund der Hetero-

genität der Therapieansätze und der Beeinträchtigungsmuster der Patienten nur schwer zu erlangen. In dem im Jahr 2000 veröffentlichten Cochrane-Review von Greener und Kollegen wurde kein eindeutiger Effekt der Sprachtherapie gegenüber der Spontanerholung gefunden. Andere Übersichtsarbeiten fanden einen schwachen Effekt der Sprachtherapie gegenüber der Spontanerholung. Diese Überlegenheit zeigte sich insbesondere, wenn die Behandlung massiert (>8 h pro Woche bei nahezu täglichem Training) für mindestens 8 Wochen durchgeführt wurde. Die Trainingsfrequenz (Stunden pro Woche) spielte für die Effektstärke eine größere Rolle als die Ausbildung des Therapeuten (professionelle Sprachtherapeuten vs. trainierte Laien).

Verhaltensansätze haben in der Aphasietherapie demnach nur einen begrenzten Erfolg. Dies führt zu der Frage, wie sich die Effizienz der Reorganisation nach einem Schlaganfall steigern lässt. Für die Entwicklung wirksamer Behandlungsansätze ist zunächst eine umfassende Kenntnis der dem Sprachwiedererwerb zugrunde liegenden Lernmechanismen notwendig. Verschiedene Abschnitte des Lernprozesses können dann als Ansatzpunkte für eine (pharmakologische) Effizienzsteigerung dienen.

### Modelle zum Sprachwiedererwerb

Beim Sprachwiedererwerb lässt sich auf der Verhaltensebene nicht unterscheiden, welche

Hirnstrukturen für die Funktionserholung notwendig sind. Sowohl perilesionelles Gewebe als auch zur Läsion kontralateral gelegene homologe Gebiete oder andere, bislang nicht für diese Funktion genutzte Hirnstrukturen können an der Funktionserholung beteiligt sein.

Wie beim „normalen“ Erwerb neuer Fertigkeiten finden auch bei der Erholung von Funktionen nach einem Schlaganfall Lernprozesse statt, welche die neuronalen Verbindungen des Gehirns verändern. Diese neurophysiologischen (z.B. Stärkung der synaptischen Effizienz) und morphologischen (z. B. Aussprossung neuer dendritischer Verbindungen) Veränderungen korrelieren mit dem Ausmaß der Verhaltensänderungen. Auf zellulärer Ebene beruht Lernen auf einer Stärkung synaptischer Verbindungen zwischen synchron oder nahezu synchron aktiven Nervenzellverbänden. Diese neuronalen Netzwerke ermöglichen den schnellen und zuverlässigen Abruf von Informationen. Die synaptische Verbindung zwischen Nervenzellverbänden ist dabei umso stärker, je häufiger die verschiedenen Komponenten eines neuronalen Netzwerkes in der Vergangenheit koaktiviert wurden (assoziatives Lernen). Eine hohe Wiederholungsrate des Lernmaterials begünstigt somit eine stabile Gedächtnisrepräsentation des Gelernten. Auf die Aphasiebehandlung übertragen bedeutet dies, dass die häufige Wiederholung einzelner Sprachreize für die Stärkung synaptischer Effizienz möglicherweise sinnvoller ist als eine möglichst abwechslungsreiche Gestaltung des sprachlichen Therapiematerials. Einschränkung muss hinzugefügt werden, dass Veränderungen kortikaler Repräsentationen bei passiver Reizstimulation (z. B. die sprachliche Stimulation durch Fernsehen) nur gering sind und die Reizwiederholung in einen interaktiven Kontext einbezogen werden sollte.

Die Stärke synaptischer Verbindungen kann zusätzlich durch pharmakologische Substanzen moduliert werden. Der aus Tier-Modellen bekannte lernfördernde Wirkmechanismus von Amphetaminen und cholinergen Substanzen beruht vermutlich auf einer Verstärkung der Langzeitpotenzierung (LTP) oder

Langzeitdepression (LTD), den elektrophysiologischen Korrelaten von Lernvorgängen in gedächtnisrelevanten Hirnstrukturen wie dem Hippokampus oder dem Corpus striatum. Das Prinzip wird hier kurz beschrieben: Kommt es zur Erregung präsynaptischer exzitatorischer Neurone, so wird bei überschwelliger Erregung im postsynaptischen Neuron ein Aktionspotenzial ausgelöst. Bei wiederholter, synchroner Erregung präsynaptischer Neurone wird das postsynaptische Neuron gegenüber diesem exzitatorischen Input sensibilisiert. In der Folge kommt es zu einer LTP, d.h. zu einem verstärkten und länger andauerndem Aktionspotenzial. Bei der LTD hingegen ist die Stärke des postsynaptischen Potenzials reduziert, was die Erregungsausbreitung begrenzt. Die späte Phase der LTP ist für die Aktivierung verschiedener gedächtnisrelevanter Transkriptionsfaktoren, wie dem „cAMP response element binding protein“ (CREB), von Bedeutung. Infolge der Phosphorylierung von CREB kommt es zur Transkription verschiedener Gene, deren Produkte die Aussprossung von Neuronen und die molekulare Überführung des Lernmaterials in das Langzeitgedächtnis steuern.

Neuromodulatorisch wirksame Botenstoffe und Pharmaka, wie Cholinergika und monoaminerge Substanzen, entfalten ihre Wirkung am postsynaptischen Neuron. Die Neuromodulatoren lösen dabei keine direkte Erregungsweiterleitung aus, sondern verändern die Erregbarkeitsschwelle der postsynaptischen Zelle bei anschließender Stimulation durch einen Neurotransmitter. Der lernverstärkende Mechanismus der Neuromodulation besteht somit in einer Förderung synaptischer Effizienz durch Fazilitierung oder Hemmung von LTP. Der Einsatz neuromodulatorischer Pharmaka eröffnet somit neue Perspektiven bei der Förderung der Funktionserholung nach einem Schlaganfall.

### **Pharmakologische Strategien bei Aphasie**

Bei Schlaganfall mit Aphasie wurden zur Förderung der Spracherholung bislang sowohl monoaminerge Substanzen, wie d-Amphetamin und Bromocriptin (Dopaminagonist) als auch choli-

nerge Substanzen, wie Donepezil, eingesetzt.

Mögliche Wirkmechanismen der Lernförderung sind neben der oben beschriebenen Verstärkung der LTP durch Neuromodulation eine verbesserte Aufmerksamkeits- oder Arbeitsgedächtnisleistung (Amphetamine und dopaminerge Substanzen), ein verbesserter Stoffwechsel von Glukose und Sauerstoff im Gehirn (Piracetam) und eine Beeinflussung motorischer Funktionsabläufe (Bromocriptin). Die einzelnen Substanzen, ihr vermutetes Wirkspektrum und erste Ergebnisse zum Einsatz bei Aphasie werden im Folgenden vorgestellt.

## **Monoaminerge Substanzen**

### **d-Amphetamin**

Amphetamine erhöhen im zentralen Nervensystem die Ausschüttung der Transmitter Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Als Transmitter bewirken diese Botenstoffe u.a. eine unspezifische Aktivierung des Nervensystems und eine damit einhergehende gesteigerte Konzentrationsfähigkeit. Als Neuromodulatoren tragen insbesondere Dopamin und Noradrenalin zu einer Verstärkung der LTP im Hippokampus bei. Klinische Indikationen für die Gabe von Amphetaminderivaten sind bislang kindliche Aufmerksamkeitsstörungen mit Hyperaktivität sowie Störungen der Vigilanz, wie im Falle der Narkolepsie.

Im Tier-Modell verbessert die Gabe von Amphetamin die Erholung sensomotorischer Defizite nach einer Ischämie. Parallel zur Verhaltensförderung nimmt die Synapsendichte in den funktionsrelevanten Gehirnregionen zu, und die mRNA-Expression von plastizitätsfördernden Genen ist erhöht.

Auch beim Menschen fördern Amphetamine nach einem Schlaganfall die Erholung motorischer Symptome, wenn die Medikamentengabe in enger zeitlicher Kopplung zu einem hochfrequenten Verhaltenstraining motorischer Funktionen erfolgt. Eine Kehrseite der Therapie mit Amphetamin sind jedoch dessen kardiovaskuläre Nebenwirkungen. So weist ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2003 neben der Verbesserung von Sprach- und Motorfunktionen auf eine erhöhte Sterblichkeit unter Amphet-

amintherapie bei Patienten nach Schlaganfall in der Akutphase hin. Hintergrund der erhöhten Mortalität könnte in der relevanten Untersuchung allerdings auch die Patientenselektion gewesen sein, da in der Amphetamingruppe häufiger schwere Fälle von Schlaganfall waren als in der Vergleichsgruppe. Dennoch machen die potenziellen kardiovaskulären Risiken, ein strenges Patientenauswahlverfahren nötig und verhindern den breiten klinischen Einsatz von Amphetamin.

Zur Aphasiebehandlung mit d-Amphetamin liegt bislang nur eine prospektive, doppel-blinde, plazebokontrollierte klinische Studie vor. Anhand von 850 Schlaganfall-akten wurden 21 Patienten mit einer akuten Aphasie (16-45 Tage nach Schlaganfall) ausgewählt, von denen 12 d-Amphetamin und 9 Plazebo erhielten. Die Medikamentengabe erfolgte alle 3-4 Tage in einer Dosierung von 10 mg, die jeweils 30 min vor Beginn der Sprachtherapie (2x1 h pro Woche) über einen Zeitraum von 5 Wochen verabreicht wurden. In einem globalen Sprachtest (Porch Index of Communicative Abilities [PICA]) zeigte die mit d-Amphetamin behandelte Gruppe eine Woche nach Ende der Therapie im Vergleich zur Baseline größere sprachliche Verbesserungen als die Plazebogruppe. Dieser Gruppenunterschied war jedoch 6 Monate nach Abschluss der Behandlung nicht mehr nachweisbar. Insgesamt lieferte diese Studie erste Hinweise auf die Wirksamkeit von d-Amphetamin bei der Funktionserholung von einer Aphasie. Die Effektstärke war mit einem  $\omega^2=0,25$  jedoch niedrig. Dazu kommt die methodische Schwäche, dass die Patienten in der Amphetamingruppe jünger waren und mehr Sprachtherapie erhalten hatten als die Plazebogruppe. Somit gibt es derzeit keinen ausreichenden Wirksamkeitsnachweis für d-Amphetamin bei der Sprach-erholung, der den breiten klinischen Einsatz aufgrund einer Kosten-Risiko-Abwägung rechtfertigt. Wünschenswert wären hier (a) großangelegte klinische Studien mit (b) einer höheren Trainingsfrequenz (mehrere Stunden täglich) und (c) einer häufigeren Medikamentengabe, die (d) auch Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall einschließen.

## Dopamin

Dopamin ist ein zentraler Botenstoff, der Ende der 1950er Jahre von Arvid Carlsson im Gehirn entdeckt wurde. Während in den darauffolgenden Jahren besonders die Rolle des Dopamins bei der Kontrolle von Bewegungen erforscht wurde, sind inzwischen zahlreiche weitere Funktionen des Dopamins bekannt. Im Gehirn wirkt Dopamin über insgesamt 5 Rezeptortypen, die in 2 Familien unterteilt werden. Der d1- und der d5-Rezeptor bilden die D1-Familie und kommen besonders in gedächtnisrelevanten Hirnstrukturen, wie dem präfrontalen Kortex und dem Hippokampus vor und spielen vermutlich eine wichtige Rolle bei Arbeitsgedächtnisfunktionen und der Gedächtnisbildung, letzteres durch eine Verstärkung der LTP im Hippokampus. Zu der D2-Familie gehören die Rezeptoren d2, d3 und d4, die u.a. in den Basalganglien vorkommen und dort motorische Funktionen übernehmen. Neben der Medikation von Gedächtnis- und motorischen Funktionen spielen phasische Dopaminsignale eine zentrale Rolle bei der Erwartung belohnender oder biologisch bedeutsamer Reize (internes Belohnungssystem).

Im Tier-Modell waren dopaminerge Substanzen im Gegensatz zu Amphetaminen bei der motorischen Funktionserholung nicht wirksam. Dies wurde als Hinweis dafür gewertet, dass die Funktionserholung direkt noradrenerg vermittelt wird. Entscheidend für die Funktionserholung unter Amphetamin könnte jedoch die gesteigerte Spontanbewegung von Tieren durch die allgemein stimulierende noradrenerge Wirkung des Amphetamins sein. Der für die Funktionserholung notwendige afferente Input kann entweder durch ein ausreichend intensives Trainingsprogramm erzielt werden oder durch das Ausmaß der Spontanbewegung zwischen den Trainingssitzungen. In den meisten Tierstudien zu Amphetamin bestand das „Trainingsprogramm“ aus Durchgängen, bei denen Ratten einige Male über einen Balken liefen. Die noradrenerg vermittelte erhöhte spontane motorische Aktivität im Käfig zwischen diesen kurzen Testsitzungen könnte somit entscheidender für die motorische Funktionserholung gewesen sein als das motorische „Training“

während des Balkentests. Im Gegensatz zum Tier kann die Trainingsfrequenz beim Menschen durch die Struktur des Trainingsprogramms und einsichtige Kooperation des Patienten festgelegt werden. Die noradrenerg vermittelte spontane „Aktivität“ zwischen den Trainingssitzungen ist somit bei Menschen weniger relevant für die Funktionserholung, so dass die lernfördernden Effekte des d-Amphetamins auch durch dessen dopaminerge Wirkungen bedingt sein könnten.

Das Potenzial von Dopamin bei der Funktionserholung beim Menschen wird gestützt durch erste Ergebnisse zum Einsatz von Levodopa (der Vorstufe von Dopamin) bei Patienten nach einem Schlaganfall. Bei gleichzeitigem, intensivem Training fördert Levodopa beim Menschen die motorische Erholung und wurde auch bei Patienten mit Neglect erfolgreich eingesetzt. Das im Vergleich zu d-Amphetamin deutlich nebenwirkungsärmere Levodopa scheint beim Menschen somit ein vergleichbares Potenzial bei der Funktionserholung nach einem Schlaganfall zu besitzen. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass ca. 5% des Dopamins zu Noradrenalin verstoffwechselt werden und der genaue Wirkmechanismus des Levodopas somit noch nicht abschließend geklärt ist.

Bislang liegt unseres Wissens keine Studie vor, die den Einsatz von Levodopa bei Patienten mit Aphasie systematisch untersucht hat. Erste Einzelfallberichte schildern jedoch eine Verbesserung der Sprache und Artikulation bei Patienten nach Schlaganfall oder diffusen Hirnschädigungen. Als erster Schritt hin zu einer möglichen Zusatztherapie mit Levodopa bei Aphasie wurde von unserer Arbeitsgruppe eine Studie mit gesunden Probanden durchgeführt. Die 5-tägige Gabe von Levodopa führte bei Gesunden, ebenso wie die Gabe von 0,25 mg / kg d-Amphetamin, zu einer signifikant schnelleren und besseren Lernleistung eines neuen Vokabulars („Wernicko“) im Vergleich zu Plazebo. Die Gruppenunterschiede blieben auch noch einen Monat nach Beendigung des Trainings signifikant. Die Befunde bei gesunden Probanden sind somit sehr viel versprechend. Der nächste Schritt

auf dem Weg zum breiten klinischen Einsatz von Levodopa sind randomisierte Patientenstudien, um zum einen das lernfördernde Potenzial und zum anderen die Sicherheit von Levodopa bei chronischer Aphasie zu evaluieren.

### **Bromocriptin**

Bromocriptin ist ein  $D_2$ -Dopaminagonist mit partieller  $D_1$ -antagonistischer Wirkung, der bei der Therapie motorischer Symptome der Parkinson-Erkrankung eingesetzt wird. In den 1980er Jahren beschrieben Albert und Kollegen erstmals den Einsatz von Bromocriptin bei mehreren Einzelfällen mit Aphasie. Grundlage für den Einsatz von Bromocriptin war eine vermutete Unterbrechung mesokortikaler Bahnen durch die zur Aphasie führende Läsion und eine dadurch verminderte dopaminerge Übertragung in den Sprachregionen des Gehirns. Die sprachliche Verbesserung unter Bromocriptin war bei den Patienten variabel. Dennoch wurde deutlich, dass besonders Patienten mit einer motorisch bedingten Sprachstörung von einer solchen Therapie profitierten, so dass alle späteren Untersuchungen nur bei Patienten mit einer nichtflüssigen (motorischen) Aphasie durchgeführt wurden.

Bislang liegen erst zwei randomisierte Untersuchungen mit insgesamt 27 Aphasiepatienten vor. Ein Wirksamkeitsnachweis für Bromocriptin (Dosierungen von max. 13 und 60 mg täglich) konnte in keiner der beiden Untersuchungen erbracht werden. In keiner Studie wurde gleichzeitig eine Sprachtherapie durchgeführt, was das Ausbleiben eines erholungsfördernden Effektes unter Bromocriptin erklären könnte. In der Studie von Sabe und Kollegen erhielten alle Patienten zuerst Bromocriptin und dann Placebo. Unter Placebo hatten die Patienten somit einen Übungsvorteil, und mögliche Verbesserungen unter Bromocriptin könnten dadurch verdeckt geblieben sein.

Mehrere nicht randomisierte Untersuchungen und Einzelfallberichte liefern weitere positive Wirksamkeitsnachweise für Bromocriptin bei der Verbesserung der Sprachflüssigkeit. Die Dosis von Bromocriptin war in den Studien sehr unterschiedlich und

variierte zwischen max. 15 mg und 60 mg täglich. Die Höhe der Dosierung war dabei nicht mit dem Ausmaß der Sprachverbesserung assoziiert. In allen Studien mit positivem Wirkungsnachweis erhielten die Patienten zusätzlich eine Sprachtherapie.

In einem Einzelfall wurde Bromocriptin, in Kombination mit mehrfach wöchentlich stattfindenden Sprachübungssitzungen, auch einem Patienten in der akuten Phase der Aphasie und atypischer Sprachlateralisation verabreicht. Auch hier zeigte sich eine Besserung der Symptomatik besonders im Bereich der Sprachflüssigkeit.

Wegen des Fehlens gut kontrollierter Gruppenuntersuchungen mit gleichzeitigem Sprachtraining kann der Einsatz von Bromocriptin bei Patienten mit reduzierter Sprachflüssigkeit trotz einzelner klinischer Erfolgsberichte zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht als empirisch gesichert gelten. Zu beachten sind ferner die in den Studien beschriebenen Nebenwirkungen wie Übelkeit, schmerzhafte Dyskinesien, Herzrhythmusstörungen sowie Halluzinationen. Nach Abwägung dieser Komplikationen kann eine Therapie mit Bromocriptin in Kombination mit Sprachtherapie in Einzelfällen zur Besserung einer motorischen Aphasie herangezogen werden.

### **Cholinerge Substanzen und Nootropika**

Acetylcholin ist einer der bekanntesten Neurotransmitter im Gehirn, der bereits in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts von Otto Loewi und Henry Dale entdeckt wurde. Die kognitiven Wirkungen des Acetylcholins zeigen sich insbesondere bei Krankheitsbildern, die zu einer gestörten Balance des cholinergen Systems führen. Bei der Alzheimer-Erkrankung wird eine signifikante Verminderung der Acetylcholin-Spiegel im Gehirn zumindest als teilweise verantwortlich für die demenzielle Entwicklung gesehen. Dementsprechend ist eine Strategie der Wahl bei der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung eine pharmakologische Erhöhung der Acetylcholin-Spiegel des Gehirns durch Hemmung abbauender Enzyme, so genannter Cholinesterasen. Wenn auch die

Wirksamkeit dieser Cholinesterasehemmer bei der Therapie von Demenzen noch diskutiert wird, so ist die Rolle von Acetylcholin bei Lernprozessen insgesamt unbestritten.

Ein weiterer Hintergrund für den Einsatz cholinergischer Medikamente bei Sprachstörungen ist, dass eine Hemmung des cholinergen Systems auch bei Gesunden zu einer Störung der Wortflüssigkeit, des Benennens und Buchstabierens führen kann. Erste direkte Hinweise für eine Besserung von Wortfindungsstörungen nach Gabe kurzwirksamer Acetylcholinesterasehemmer lieferte eine ungeblindete Untersuchung mit drei Schlaganfallpatienten.

### **Donepezil**

Donepezil ist ein Acetylcholinesterasehemmer, der in Deutschland zur Therapie von leichter Demenz zugelassen ist. Acetylcholinesterasehemmer hemmen den Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt, erhöhen die Verweildauer cholinergischer Substanzen am postsynaptischen Rezeptor und somit die Effizienz der Erregungsübertragung. Acetylcholin wirkt ferner als Neuromodulator an hippocampalen Zellen. Bei Gesunden führt Donepezil zu einer verbesserten Leistung in einem Flugsimulatortraining. Auch für verbale Lern- und Gedächtnisleistungen bei Patienten mit Multipler Sklerose wurden positive Ergebnisse berichtet. Hinweise auf eine verbesserte Erholung nach Schlaganfall unter Donepezil liefern eine Einzelfallstudie sowie eine randomisierte Studie zur motorischen Erholung. In der randomisierten Studie war die Kombination aus massiertem Trainingsprogramm und Donepezil der Placebobedingung nur tendenziell überlegen.

Kürzlich wurde eine erste, allerdings nicht randomisierte, Gruppenuntersuchung zum Einsatz von Donepezil bei Aphasie vorgestellt. Elf Patienten mit einer chronischen Aphasie wurden über 16 Wochen mit Donepezil behandelt. Während der Medikamentenbehandlung wurde die konventionelle Sprachtherapie fortgesetzt. Unter Medikation verbesserte sich das Sprachverständnis und die Sprachproduktion.

4 Wochen nach Ende der Medikamentengabe waren die Unterschiede jedoch nicht mehr vorhanden. Die Aussagekraft dieser Studie ist durch das Fehlen einer Randomisierung und einer Placebokontrolle eingeschränkt. Unspezifische Übungseffekte durch die wiederholten Testungen können somit nicht ausgeschlossen werden. Sollten sich die Ergebnisse in einer größeren, randomisierten, placebokontrollierten Studie bestätigen, so sind Acetylcholinesterasehemmer gut verträgliche Kandidaten für eine pharmakologische Zusatztherapie bei Schlaganfall.

### **Piracetam**

Piracetam ist ein Derivat des inhibitorischen Neurotransmitters GABA, das jedoch weder agonistische noch antagonistische Wirkungen am GABA-Rezeptor besitzt. Es gehört zu der Klasse der Nootropika und ist in Deutschland bei Hirnleistungsstörungen zugelassen. Der genaue Wirkmechanismus ist bislang ungeklärt. In Tierstudien wurde beobachtet, dass sich Piracetam, bei alten Tieren in die Phospholipidmembran einlagert und auf diese Weise die Membranfluidität steigern könnte. Eine Verbesserung der Mikrozirkulation unter Piracetam geht vermutlich auf eine Verringerung der Plättchenaggregation und Steigerung der Verformbarkeit der Erythrozyten zurück. Zudem steigert die Substanz die Anzahl von NMDA- und muskarinergen Rezeptoren im Hippokampus.

Piracetam wurde nach Schlaganfällen vor dem Hintergrund einer vermuteten neuroprotektiven Wirkung in der Akutphase eingesetzt. Die Verbesserung von Sprachstörungen war in den meisten klinischen Studien nur einer von mehreren Endpunkten.

In zwei großen Multicenterstudien wurden insgesamt über 1000 Patienten mit Piracetam oder Placebo behandelt. In der Studie von De Deyn und Kollegen wurde über 4 Wochen hinweg eine tägliche Dosierung von 12 g und anschließend von 4,8 g über 8 Wochen hinweg gegeben; in der Studie von Enderby und Kollegen wurden 4,8 g über 12 Wochen verabreicht. Ein nicht signifikanter Trend für einen neuroprotektiven Effekt wurde nur beobachtet, wenn

das Medikament spätestens 7 h nach dem Schlaganfall eingesetzt wurde. Zusätzlich erholten sich die Patienten in der Gesamtpiracetamgruppe in der Studie von De Deyn innerhalb von 12 Wochen signifikant besser von der Aphasie als die der Placebogruppe. In der Multicenterstudie von Enderby und Kollegen zeigte sich eine Überlegenheit der Piracetam- im Vergleich zur Placebogruppe in einigen Subtests des Aachener Aphasietests, die allerdings nur zum ersten Nachuntersuchungstermin (nach 12 Wochen) signifikant war und nicht mehr zum zweiten Nachuntersuchungszeitpunkt nach 14 Wochen. Eine begleitende Sprachtherapie wurde in keiner der Multicenterstudien explizit berichtet. Ein Fazit zum Wirksamkeitsnachweis ist zudem dadurch eingeschränkt, dass die Piracetam- und Placebogruppen im Hinblick auf die Größe der Läsion und den Schweregrad des Schlaganfalls nicht parallelisiert waren.

Neben diesen beiden Multicenterstudien wurden noch 2 randomisierte, placebokontrollierte Studien durchgeführt, die beide positive Effekte von Piracetam auf die Schriftsprache berichten. Bei Kessler und Kollegen verbesserten sich die Patienten der Piracetamgruppe zusätzlich stärker in der Spontansprache als die Patienten der Placebogruppe. Alle Patienten erhielten begleitend 5 oder 10 h Sprachtherapie pro Woche. In der Studie von Huber und Kollegen wurden sowohl Patienten in der Postakutphase (1-12 Monate) als auch in der chronischen Phase (>12 Monate) zugelassen, eine getrennte Auswertung nach Schlaganfallstadium wurde jedoch nicht vorgenommen.

Positive Effekte von Piracetam auf sprachliche Leistungen wurden somit in einigen Studien beobachtet. Diese waren jedoch von transientser Natur und bezogen sich insbesondere auf eine Verbesserung der Schriftsprache bei Patienten im Akutstadium. Ein breiter Einsatz bei chronischer Aphasie wurde bislang nicht systematisch untersucht. Ferner ist zu beachten, dass bei intrazerebralen Blutungen keine Kontraindikation für Piracetam besteht.

### **Ausblick - Stammzellen und neurotrophe Faktoren**

Neben dem Einsatz pharma-

kologischer Substanzen zeichnen sich weitere Strategien als Zusatzbehandlung nach einem Schlaganfall ab. Hierzu zählen die Verabreichung von Nervenzellwachstumsfaktoren oder von Stammzellen zur Förderung der Funktionswiederherstellung.

Das Vorkommen adulter Stammzellen in einer Reihe menschlicher Organe ist seit langem bekannt. Im menschlichen Gehirn allerdings wurde das Vorhandensein von Stammzellen erst in den letzten Jahren nachgewiesen. Neuronale Stammzellen differenzieren sich zu Gliazellen oder Neuronen und sind in der Lage, bei ischämischen Läsionen in den Bereich des Infarktes einzuwandern. Unklar ist jedoch, wie viele dieser neu gebildeten Zellen überleben und ob sie tatsächlich eine funktionelle Bedeutung haben. Eine Hemmung dieser endogenen Stammzellen verschlechtert im Tier-Modell jedoch signifikant motorische Verhaltensparameter.

Die Gabe exogener Stammzellen wurde in Tier-Modellen in den letzten Jahren verstärkt erforscht. Es liegt bislang nur ein Bericht über die intraläsionelle Gabe von exogenen neuronalen humanen Stammzellen bei Schlaganfallpatienten vor. Die bei einigen Patienten beobachtete klinische Verbesserung korrelierte mit der erhöhten, metabolischen Aktivität im Bereich der Stammzellapplikation.

Das Wachstum endogener Stammzellen kann durch eine Reihe neurotropher Faktoren, wie dem „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF), sowie durch andere Wachstumshormone und Medikamente gefördert werden. Tierexperimentell verbessern systemisch applizierter BDNF sowie die Gabe anderer Wachstumsfaktoren das Outcome im Ischämie-Modell und reduzieren die Läsionsgröße.

Der Einsatz neurotropher Faktoren und die Förderung der endogenen Stammzellproduktion könnten in der Zukunft die Therapie des Schlaganfalls revolutionieren. Allerdings ist bis zu einem möglichen Einsatz beim Menschen, und insbesondere bei Patienten mit Schlaganfall, noch einige Pionierarbeit in Hinblick auf Wirkmechanismen, Effektivität, Nebenwirkungen und Dosierungen zu leisten.

## Fazit für die Praxis

In Anbetracht der Altersentwicklung in Deutschland und - dank medizinischen Fortschritts - einer wachsenden Zahl von überlebenden Schlaganfallpatienten sind effektive Maßnahmen zur Beschleunigung der Funktionserholung nach einem Schlaganfall ein Brennpunkt in der Neuromedizin. Eine begleitende, lernfördernde Pharmakotherapie stellt sicherlich eine Option dar, die künftig an Bedeutung gewinnen wird. Die bisher durchgeführten Studien rechtfertigen nicht den sofortigen breiten Einsatz von lernfördernden Substanzen im klinischen Alltag. Die ersten viel versprechenden Ergebnisse liefern jedoch die Grundlage für die Etablierung von Verbundstrukturen zur Durchführung ausreichend großer klinischer Studien zu der Kombination aus hochfrequenter Sprachtherapie und pharmakologischer Behandlung. Ein eindeutiger Wirkungsnachweis besteht bislang nur für Amphetamin. Nachteilig für den breiten Einsatz dieses Medikaments sind die kardiovaskulären Nebenwirkungen und das Abhängigkeitspotenzial bei längerfristiger Gabe. Levodopa

erscheint ein hochpotenter Kandidat, der bereits mit Erfolg bei motorischer Funktionserholung nach Schlaganfall eingesetzt wurde. Die Ergebnisse einer ersten Studie zu Donepezil bei Aphasie sind viel versprechend, aber wegen methodischer Schwächen fehlt auch hier ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis im Hinblick auf eine Förderung der Spracherholung. Andere, bislang bei Schlaganfall noch nicht eingesetzte, möglicherweise lernfördernde Substanzen sind Modafinil (transmittersystemunspezifisches Psychostimulans) oder Phosphodiesterasehemmer (an der Signaltransduktion beteiligte Enzyme, deren Hemmung die LTP verstärken könnte). Der Bereich der Stammzellen und neurotrophen Faktoren ist derzeit sicherlich einer der aufregendsten Bereiche der Schlaganfallforschung und ein großer Hoffnungsträger. Inwieweit und wie schnell diese Art der Therapie klinische Reife erlangen wird, ist derzeit allerdings noch nicht absehbar.

## Korrespondierender Autor

### C. Korsukewitz

Klinik und Poliklinik für Neurologie,  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Str.33  
48149 Münster  
korsukew@uni-muenster.de

**Danksagung.** Diese Arbeit wurde unterstützt durch die NRW-Nachwuchsgruppe Kn2000 des Ministeriums für Bildung und Forschung Nordrhein-Westfalen (Fö. 1KS9604/0), das interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung Münster (IZKF Projekte FG2 und Kne3/074/04), die Volkswagen-Stiftung (Az.: I/80 708) sowie die Stiftung der Neuromedizin Münster.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literaturnachweise: Siehe Printmedium „Der Nervenarzt 4/2006“

Quelle: Der Nervenarzt 4/2006