

# Newsletter Kompetenznetz Schlaganfall



Nr. 24 | September 2019

[www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de)

## Grußwort

### Liebe Leserinnen und Leser,

wir freuen uns, Ihnen in unserem Jubiläumsjahr die aktuelle Ausgabe des Newsletters überreichen zu dürfen.

Vor 20 Jahren wurde das Kompetenznetz Schlaganfall gegründet. Während der 10jährigen Förderphase durch das BMBF wurde die deutsche Schlaganfallszene durch das KNS stark mitgeprägt. Doch auch seit dem Ende der Förderung treiben wir die Schlaganfallforschung in Kooperation mit der Charité Universitätsmedizin Berlin und dem MPI für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig weiter voran und fokussieren uns dabei vor allem auf die Präventionsforschung. Der wichtigste Risikofaktor für Schlaganfall ist ja

bekanntermaßen die Hypertonie. Damit beschäftigt sich auch Lina Schaare im ersten Artikel. In ihren Studien konnte sie zeigen, dass schon bei jungen Erwachsenen Blutdruckwerte über 120/80 mmHg mit geringerem Volumen der grauen Substanz einhergehen. Anschließend erläutern Rachel Zsido und Julia Sacher welche Interaktionen zwischen Geschlechtshormonen und metabolischen Risikofaktoren bestehen und wie Estradiol das weibliche Gehirn im mittleren Lebensalter schützt. Last but not least erörtert Maria Blöchl im letzten Artikel die Zusammenhänge zwischen Schlaganfall und der häufig auftretenden „Post-Stroke Depression“.

Gerne möchten wir Sie zu einem weiteren Jubiläum, unserem mittlerweile

10. Prophylaxe-Seminar am 30. November 2019 nach Berlin einladen. Das Programm mit Anmeldeformular liegt dem Newsletter bei. Aktuelle Informationen finden Sie auch auf der Internetseite des KNS: [www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de).

Wir hoffen, dass wir Sie bei der Lektüre des Newsletters mit interessanten Neuigkeiten überraschen konnten. Für Hinweise, Kommentare und Kritik sind wir wie stets dankbar. Wir freuen uns, Sie im November in Berlin zu begrüßen.

Prof. Dr. Arno Villringer  
Kordinator des  
Kompetenznetzes

## Prävention und Bildgebung

### Hypertonie und Hirnatrophie: Schon geringe Blutdruckanstiege könnten ernstzunehmende Folgen haben

Die arterielle Hypertonie wird mittlerweile in weiten Teilen der Bevölkerung als der wichtigste Risikofaktor für Schlaganfall und kardiovaskuläre Erkrankungen wahrgenommen. Weitaus weniger bekannt ist jedoch, dass sie auch das Risiko für hochprävalente, klinisch-unauffällige Hirnschädigungen und kognitive Beeinträchtigungen erhöht, die symptomatischen kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen oft um viele Jahre vorausgehen.

Zunehmend gibt es Hinweise, die Hypertonie mit einer Reihe von subklinischen Hirnschädigungen in Zusammenhang zu bringen: So kommt es bei erhöhtem Blutdruck zum Beispiel häufiger zu Perfusionsminderung im Gehirn, Dysfunktionen der Blut-Hirn-Schranke, Atrophie der grauen Substanz sowie Marklagerläsionen. Ein erhöhter Blutdruck scheint vor allem die graue Substanz in frontalen und temporalen Hirnarealen, darunter vorrangig den Hippocampus, zu schädigen. Zusätzlich konnten in neuropsychologischen Untersuchungen bei HypertonikerInnen Defizite der exekutiven Funktionen und

der Gedächtnisleistung festgestellt werden, die primär durch frontale und temporale Areale gesteuert sind. Dabei gehen Blutdruckanstiege, die bereits im mittleren Alter auftreten, meist mit stärkeren Einbußen und Folgeerkrankungen (z.B. demenziellen Erkrankungen) im späteren Verlauf des Lebens einher als solche, die erst im höheren Alter auftreten. Weiterhin wird jedoch kontrovers diskutiert, ab wann und mit welchem Ziel ein hoher Blutdruck behandelt werden sollte. Dies spiegelt sich zum Beispiel in den Unterschieden der klinischen Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie wider:

Während die 2018 erschienenen europäischen Richtlinien eine Hypertonie weiterhin ab 140/90 mmHg definieren, ist der Richtwert einer Hypertonie in den US-amerikanischen Richtlinien bereits seit 2017 auf 130/80 mmHg gesenkt worden. Die Änderungen der US-Richtlinien wurden durch die vor kurzem erschienenen Ergebnisse der randomisierten, klinischen Studie Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) motiviert, die zeigten, dass bei über 50-jährigen eine intensive Senkung des systolischen Blutdrucks unter 120 mmHg, im Vergleich zu dem üblichen Zielwert von unter 140 mmHg, unter anderem das Risiko eines Todesfalls um 27 % minimierte. Die Ergebnisse waren so aussagekräftig, dass die Studie frühzeitig beendet wurde, um allen StudienteilnehmerInnen die deutlich bessere, intensivere Blutdrucksenkung zu ermöglichen. Ähnliche – wenn auch statistisch weniger deutliche Resultate – zeigte die Studie im Hinblick auf die Auswirkungen der Blutdrucksenkung für das Demenzrisiko: fünf Jahre nach der Intervention traten in der Gruppe, bei der der Blutdruck stärker gesenkt wurde, weniger Fälle von Demenz und leichter kognitiver Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) auf als in der normalen Behandlungsgruppe. Der Unterschied war jedoch nur für die Inzidenz von MCI signifikant.

Doch wie geht man zum Beispiel mit einer 29-jährigen um, die einen Blutdruck von 135/83 mmHg hat? Hat ein erhöhter Blutdruck bereits in jungen Jahren Auswirkungen auf das Gehirn?

In unserer Studie untersuchten wir hierzu den Zusammenhang zwischen Blutdruck und Hirnstruktur bei 423 jungen Erwachsenen mit einem Durchschnittsalter von 28 Jahren (42 % Frauen). Diese gesunden ProbandInnen nahmen an Ruheblutdruckmessungen und hochauflösender T1-gewichteter kernspintomographischer Bildgebung des Gehirns teil, die wir durch Voxel-Based Morphometry, einem statistischen Verfahren, das subtile Unterschiede der grauen Substanz ermittelt, auswerten. Unsere Ergebnisse zeigten deutlich, dass bereits Blutdruckwerte über 120/80 mmHg mit geringerem Volumen der grauen Substanz einhergingen. Wie in vorherigen Studien bei älteren Probanden fanden

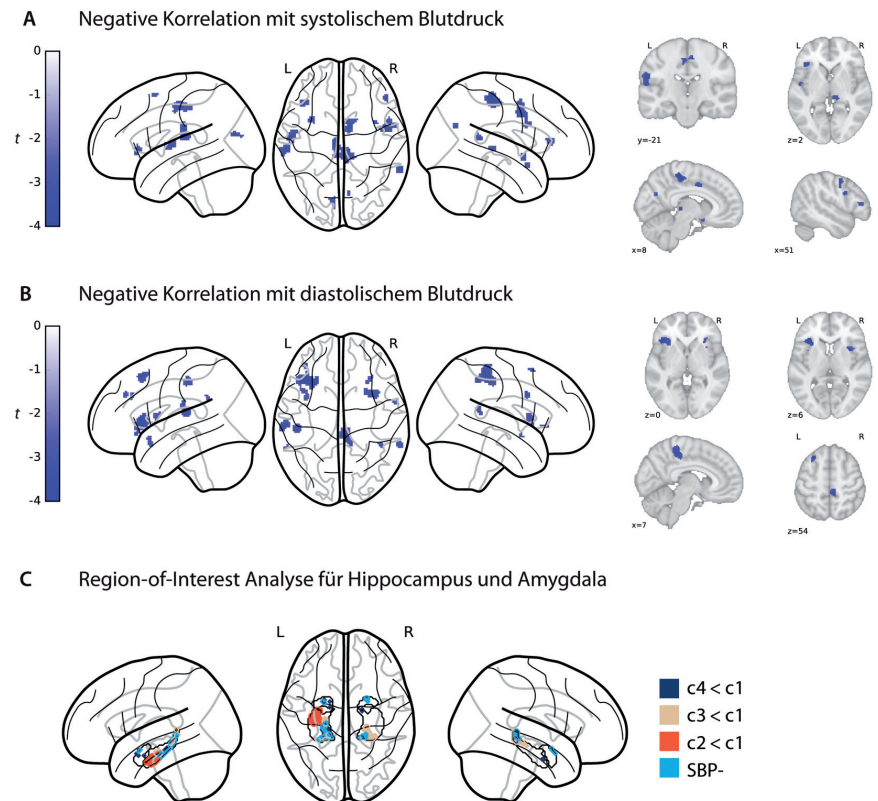


Abb. 1: Hirnareale in denen systolischer (A) und diastolischer (B) Blutdruck (SBP, DBP) mit geringerem Volumen der grauen Substanz korrelierte. Höherer Blutdruck korrelierte ebenfalls mit geringerem Volumen in Subregionen des Hippocampus und der Amygdala (C). L: Linke Hemisphäre, R: Rechte Hemisphäre, SBP-: Negative Korrelation mit systolischem Blutdruck, c1: SBP < 120 und DBP < 80 mmHg, c2: SBP 120-129 oder DBP 80-84 mmHg, c3: SBP 130-139 oder DBP 85-89 mmHg, c4: SBP  $\geq$  140 oder DBP  $\geq$  90 mmHg.

wir, dass besonders frontale und parietale Regionen, sowie subkortikale Strukturen wie Hippocampus, Amygdala und Thalamus, betroffen waren. Dies weist darauf hin, dass auch ein moderat erhöhter Blutdruck bereits bei jungen Erwachsenen mit potenziell bedeutsamen Veränderungen der Hirnstruktur zusammenhängt. Gleichwohl bedarf es weiterer Forschung, um die Kausalität zwischen Blutdruckanstiegen in jungen Jahren und Veränderungen der Hirnstruktur zu klären und diese Veränderungen in Zusammenhang mit der Inzidenz von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen zu bringen.

Zusammenfassend deuten die aktuellen Studienergebnisse darauf hin, dass eine frühzeitige und effektive Behandlung von modifizierbaren Risikofaktoren, wie der Hypertonie zu mehr beeinträchtigungsfreien Lebensjahren sowie erhöhter Lebensqualität im Alter führen könnte.

Interventionsansätze, die auf den Lebensstil fokussieren (z.B. Ernährung, Bewegung und Stressbewältigung) bewähren sich bereits in der Prävention von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen und sollten besonders bei jungen Erwachsenen zur Prävention und Behandlung von initialen Blutdruckanstiegen Anwendung finden. (Literatur bei der Verfasserin)



#### Weitere Informationen:

Lina Schaare

**E-Mail:**

schaare@cbs.mpg.de

## Sex Differences Studies

### Interactions between sex hormones and metabolic risk factors: How estradiol protects the female brain during midlife

The ongoing rise in obesity and dementia rates has become a global public health problem, especially given recent evidence linking midlife obesity with accelerated brain aging and damage (1-5). Changes in sex hormones during aging, especially the loss of estradiol, have also been associated with increased risk of cognitive decline and dementia (6, 7). The potential link between estrogens, the brain, and cognitive/mental health remains a contentious topic though, largely due to the Women's Health Initiative (WHI) clinical trials that had to be prematurely discontinued given the adverse effects of hormone replacement therapy (synthetic exogenous hormones, e.g. conjugated equine estrogen) on risk for breast cancer, cardiovascular disease, and dementia – in older, post-menopausal women (8-10).

Thus, while body fat and estradiol seem to play opposing roles for healthy brain aging, it remains unclear how and when they interact to influence brain structure. Does endogenous estradiol mitigate the negative effects of increased body fat on structural brain networks and cognitive health over the lifespan?

To investigate this, a team of scientists led by study authors Rachel Zsido and Julia Sacher analyzed the data of 974 participants from a large population-based study by the Leipzig Research Centre for Civilization Diseases (LIFE). The researchers specifically looked at these processes separately in men and in women (501 men and 473 women, 20-80 years old), as there are known sex differences in visceral fat accumulation patterns and risk trajectories for cognitive decline. "To our knowledge, this was the first population-based study to quantify visceral fat volume as a metabolic risk factor, assess estradiol levels in blood as a potential protective factor, and investigate how these two factors interact to influence cognitive performance and

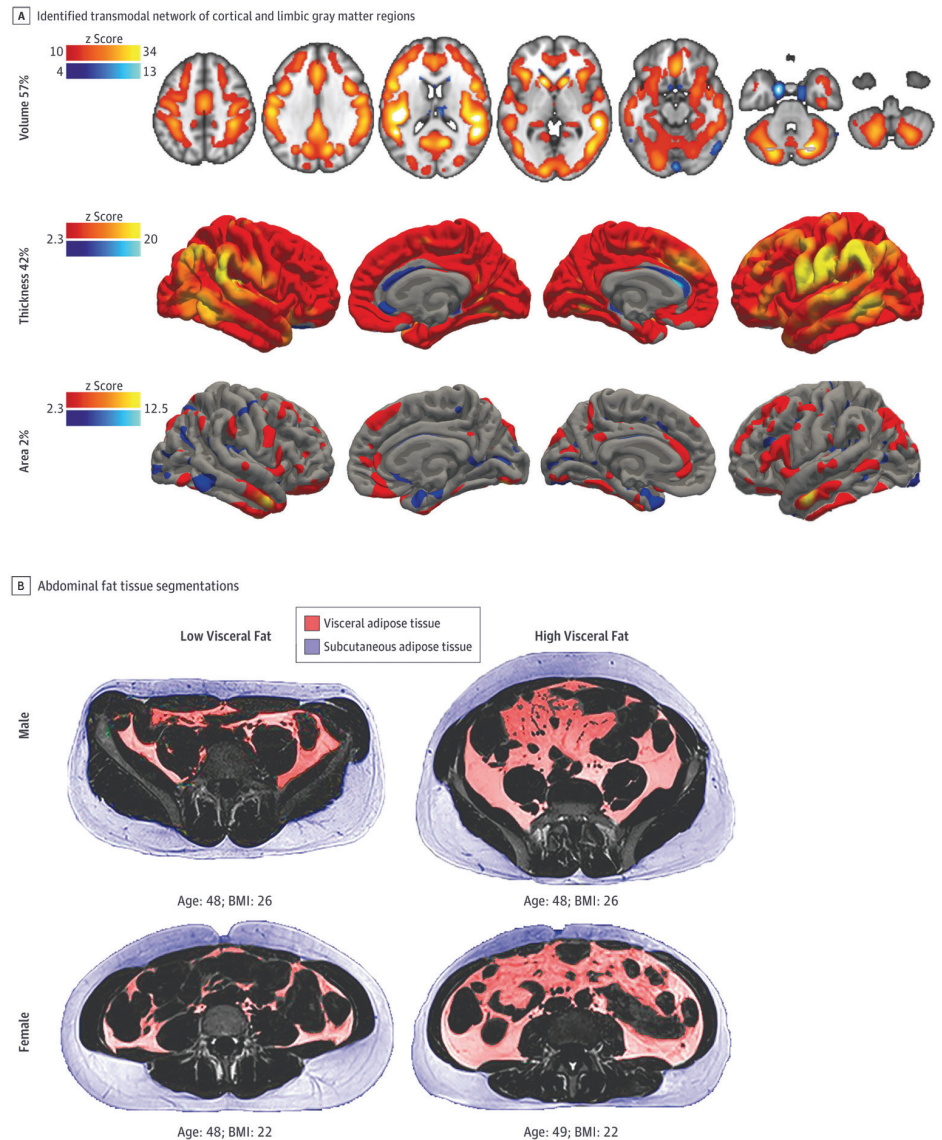


Fig. 1: Structural brain network and visceral adipose tissue. (A) Identified transmodal network of cortical and limbic gray matter regions that is critical for memory performance. Color bars indicate z-scored positive (red/yellow) or negative (blue/light-blue) covariations within the network. (B) Adipose tissue segmentations in 2 women and 2 men. Demonstrates that participants of the same sex, age, and body mass index can have vastly different fat distribution profiles. © 2019 Zsido RD et al. JAMA Network Open. 2019;2(6):e196126. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.6126

structural brain networks," says Rachel Zsido, first author. The authors found that increased visceral fat was associated with unhealthy brain structure patterns in both men and women. They also found that increased estradiol was associated with a reduction in the negative consequences of visceral fat in women only,

suggesting a potential protective quality of estradiol. The authors also observed that men accumulate this fat fastest in earlier life, while women accumulate visceral fat fastest during midlife. If midlife represents a time in women's life when the risk factor, visceral fat, accumulates the fastest and the potential protective factor, estradiol,

irregularly and rapidly decreases during the menopause transition, this midlife phase may represent a window of vulnerability for women (11). Thus, the authors took a closer look at the women in their sample during the midlife years.

“Our findings suggest that endogenous estradiol may provide protection against structural damage to gray matter in women before menopause”, says Julia Sacher, senior author, whose research group investigates the effects of hormonal changes on mood, emotional well-being, and cognition. “By assessing sex as a primary outcome measure, we were able to identify midlife as a window of risk in women, as this is when women in our sample accumulated visceral fat the fastest, and we know that women are simultaneously experiencing rapid fluctuations in estradiol during the menopause transition. So, we focused our next analyses on women between the ages of 35 and 55 and found that a low level of estradiol is associated with weaker memory performance during midlife. We therefore believe that this perimenopausal phase provides a critical window of opportunity to prevent accelerated brain aging and development of neurodegenerative diseases in women.”

In terms of clinical implications of these findings, both scientists are optimistic. “If visceral fat and estradiol levels can tell us more about risk trajectories for cognitive decline later in life, we suggest assessing adipose tissue and hormonal profiles

during primary care visits to support a healthy brain-aging trajectory,” says Zsido. “This may be especially relevant for women during midlife—the time when a metabolic risk factor increases the fastest, and a potential protective factor, estradiol, decreases rapidly during perimenopause.”

Another study led by Julia Sacher and Steffi Riedel-Heller from the Institute for Social Medicine, Occupational Medicine and Public Health (ISAP) also found a significant interaction between unfavorable metabolic states and an important sex hormone, testosterone. The data revealed that elevated testosterone levels and changes in body weight had different effects on susceptibility to depression depending on if the women were pre- or post-menopause. “The complementary results from our two studies emphasize the serious need to study sex differences and sex hormones when investigating neurodegenerative disease risk,” says Sacher, adding that, “By doing so, this allows us to identify key transition phases, such as midlife, that may offer a clinical opportunity for supporting healthy cognitive and brain aging in women.”

Zsido and Sacher are both advocates for female mental health, encouraging the inclusion of female brains in neuroscientific research and addressing the current sex bias in neuroimaging studies (12-14). “Sex differences in rates of depression and dementia highlight the obvious need to consider sex in human neuroimaging studies,” says Zsido, emphasizing that,

“consideration of sex solely as a covariate is not enough. Including the variable sex as a primary outcome measure will allow us to identify sex-specific risk trajectories for neurodegenerative and neuropsychiatric disease, which has tremendous potential for informing personalized healthcare.”

Prioritizing female mental health, particularly during hormonal transition states, needs further attention in clinical research (14,15). As the previous clinical trials suggest that exogenous hormone treatment may negatively influence cognition in post-menopausal women (8-10), and the study led by Zsido and Sacher implicate endogenous estradiol as beneficial during perimenopause, it is very likely that the association between sex hormones, the brain, and cognitive health is highly context-dependent on age and reproductive status.

(Literatur beim Herausgeber)



**Weitere Informationen:**  
 Rachel Zsido (li)  
**E-Mail:** zsido@cbs.mpg.de  
 PD Dr. Julia Sacher  
**E-Mail:** sacher@cbs.mpg.de

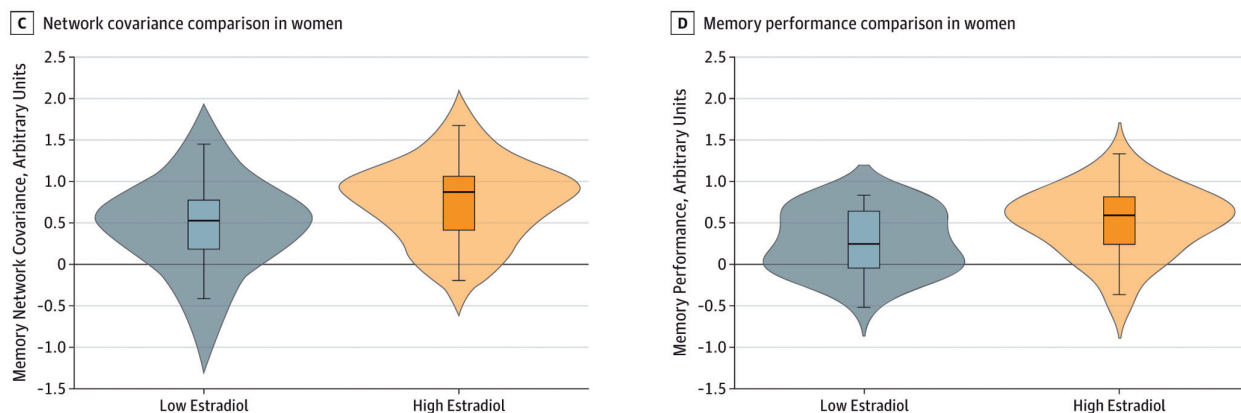


Fig. 2: Women during midlife (35-55 years) with lower estradiol levels have (C) significantly lower network covariance with the identified transmodal network as well as (D) worse memory performance scores. © 2019 Zsido RD et al. JAMA Network Open. 2019;2(6):e196126. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.6126

## Mitteilungen aus der Industrie

### **Praxbind®: das erste spezifische Antidot für ein Antikoagulanz (Pradaxa®, Dabigatran) aus der Gruppe der NOAKs ist im klinischen Alltag angekommen**

Praxbind® wird seit seiner Markteinführung in Deutschland kontinuierlich als wertvolle Ergänzung des Sicherheitsprofils eines modernen Antikoagulans Pradaxa® im klinischen Alltag wahrgenommen. Genau für die seltenen, jedoch klinisch herausfordernden Situationen, wie zum Beispiel eine lebensbedrohliche Blutung oder eine dringliche, nicht aufschiebbare Intervention unter Pradaxa®-Therapie wurde Praxbind® entwickelt. Die einfache Bolusgabe von 5 g Idarucizumab (Praxbind®) bewirkt eine minutenschnelle und über Stunden anhaltende Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts von Pradaxa®.<sup>1</sup> Patienten unter effektiver oraler Antikoagulation, die einen ischämischen Schlaganfall erleiden, sind üblicherweise keine Kandidaten für eine systemische Thrombolyse. Hierdurch sind ihnen die Chancen auf klinische Verbesserung durch die Thrombolyse verwehrt. Anders nun für Patienten, die unter effektiver Antikoagulation mit Pradaxa® einen ischämischen Schlaganfall erleiden. Die so behandelten Patienten konnten im Allgemeinen dann durch die Thrombolysetherapie eine klinische Verbesserung erfahren. Erste Ergebnisse einer bundesweiten Fallsammlung wurden bereits publiziert, in Kürze wird diese eine Aktualisierung erfahren.<sup>2</sup> Die Anwendung von Idarucizumab und Alteplase erfolgt hierbei innerhalb der jeweiligen Zulassung und wird bereits auch durch internationale Empfehlungen gestützt.<sup>3</sup>

Auch bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurde das spezifische Antidot erfolgreich eingesetzt. Ein Hämatomwachstum konnte in der Mehrzahl der Fälle durch rasche Gabe des Antidots erfolgreich verhindert werden.<sup>2</sup> Insgesamt haben die Patienten mit einer intrakraniellen Blutung von der Anwendung des Antidots auf Basis der publizierten Fälle klinisch profitiert. Die aktuelle Leitlinie

### **Studien zur Anwendung von Alteplase außerhalb des zugelassenen Zeitfensters $\geq 4,5$ Stunden nach Symptombeginn**

Die Frage, ob durch geeignete Perfusions-Bildgebung ein bislang starres Zeitfenster durch ein individuelles, Parenchymschaden-basiertes Selektionskriterium zur Thrombolyse ersetzt werden kann, wurde in den vergangenen Jahren durch einige Investigator-initiierte Studien (IIS) untersucht.

Im Rahmen der diesjährigen Konferenz der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) in Mailand wurde im Rahmen einer Metaanalyse mit Daten zur Thrombolyse bis 9 Stunden nach Symptombeginn sowie Wake-up Strokes aus den Studien EXTEND, ECASS-4-EXTEND, und EPITHET vorgestellt. Die Autoren fanden, dass diese Patientenpopulation von einer Thrombolysetherapie im Vergleich zu einer mit Placebo-behandelten Kontrollpopulation profitierten.<sup>6</sup>

#### **Hinweis:**

Die Anwendung von Alteplase außerhalb der Zulassung kann herstellerseitig nicht empfohlen werden. Die hier im Kasten genannten Informationen dienen ausschließlich der wissenschaftlichen Information. Alteplase darf gemäß Zulassung zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls nur innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn verabreicht werden.<sup>7</sup>

der europäischen Schlaganfallorganisation hat diese Anwendung eine Empfehlung gefunden.<sup>4</sup>

Insofern ist Idarucizumab im dritten Jahr nach Markteinführung fest im klinischen Alltag angekommen und eröffnet neue therapeutische Ebenen für Arzt und Patient. Es bleibt abzuwarten, in wie weit das kürzlich durch die europäische Kommission mit Auflagen zugelassene Andexanet alfa (Ondexxy®) das Management von lebensbedrohlichen Blutungssituationen unter Faktor-Xa-Hemmung vereinfachen wird.

#### **Actilyse® (Alteplase) zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls**

Die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit Actilyse® gehört in Deutschland seit der Zulassung in 2001 zur Standardbehandlung einer Vielzahl von ischämischen Schlaganfalltypen, auch bei großen proximalen Gefäßverschlüssen, die nach Thrombolyse mittels einer mechanischen Thrombektomie weiter behandelt werden können.<sup>5</sup> Die Fachinformation von Actilyse® hat im letzten Jahr einige wichtige Änderungen erfahren: die obere Altersbeschränkung auf 80 Jahre ist weggefallen, ebenso sind Jugendliche  $\geq 16$  Jahre durch das Label abgedeckt. Insbesondere sollten

Jugendliche durch adäquate Bildgebungsverfahren vor der Behandlung untersucht werden. Bei älteren Patienten sollte eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung erfolgen.

#### **Referenzen**

1. Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*, 2017. 377(5): p. 431-441.
2. Kermer P et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke*, 2017. 12(4): p. 383-391.
3. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018. 39(16): p. 1330-1393.
4. Christensen H et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal* 2019;0:2396987319849763.
5. Turc G et al. European Stroke Organisation (ESO)- European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2019;11:535-8.
6. Campbell BCV et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet* 2019
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Actilyse. 2019.

## Mitteilungen aus der Industrie

### Orale Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF<sup>\*</sup>): Einsatz von Apixaban bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vorhofflimmern tritt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion häufiger auf, als bei Patienten, deren Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.<sup>1</sup> Gleichzeitig haben Patienten mit Vorhofflimmern und einer Nierenfunktionsstörung ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen und Blutungen.<sup>2</sup> Was ist beim Einsatz von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOACs) wie Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF<sup>\*</sup>) und Nierenfunktionseinschränkung zu beachten? NOACs werden immer häufiger als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei VHF<sup>\*</sup>-Patienten eingesetzt.<sup>3</sup> Da NOACs teilweise über die Niere eliminiert werden, kann es bei eingeschränkter Nierenfunktion zu erhöhten Plasmaspiegeln kommen.<sup>4,7</sup> Daher sollten die unterschiedlichen Eliminationsraten und Dosisreduktionskriterien der einzelnen NOACs beachtet werden.<sup>4,7</sup> Dabigatran weist eine renale Eliminationsrate von 85 % auf,<sup>5</sup> Edoxaban 50 %<sup>6</sup>, während Rivaroxaban zu 33 % über die Niere eliminiert wird.<sup>7</sup> Von den NOACs weist Apixaban mit 27 % die geringste renale Elimination auf.<sup>4</sup>

#### Apixaban vs. Warfarin bei Nierenfunktionseinschränkungen

In der Zulassungsstudie ARISTOTLE<sup>8</sup> hatte das NOAC Apixaban in der Schlaganfallprophylaxe bei erwachsenen VHF<sup>\*</sup>-Patienten mit mind. einem Risikofaktor<sup>‡</sup> ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil gegenüber Warfarin gezeigt: Die Rate an Schlaganfällen/systemischen Embolien (prim. Endpunkt) war unter Apixaban niedriger als unter Warfarin, unabhängig vom Grad einer möglichen Nierenfunktionseinschränkung<sup>§</sup> der Studienteilnehmer (p für Interaktion = 0,705).<sup>8,9</sup> Das Risiko für schwere Blutungen (wichtiger sek. Endpunkt) war in ARISTOTLE unter Apixaban um 31 % niedriger als unter Warfarin (p < 0,001).<sup>8</sup> Dabei schien eine positive Inter-

aktion mit abnehmender Nierenfunktion<sup>§</sup> aufzutreten (p = 0,030 für Interaktion). Dies zeigte eine Subanalyse<sup>9</sup> der ARISTOTLE-Studie. Apixaban ist bei VHF<sup>\*</sup> bis zu einer Creatinin-Clearance von 30 ml/min in der Standarddosierung von 5 mg 2 x tgl. zugelassen.<sup>4</sup> Diese Standarddosierung wird nur bei zwei speziellen Patientengruppen auf 2,5 mg 2 x tgl. reduziert: Zum einen bei VHF<sup>\*</sup>-Patienten, die mindestens zwei von drei Kriterien der „ABC-Regel“<sup>¶</sup> erfüllen (Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht (Bodyweight) ≤ 60 kg, Serum-Creatinin (Creatinine) ≥ 1,5 mg/dl bzw. ≥ 133 µmol/l); zum anderen bei VHF<sup>\*</sup>-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15-29 ml/min)<sup>†,4</sup>. Bei einer CrCl < 15 ml/min oder Patienten unter Dialyse wird Apixaban nicht empfohlen.

\* VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern

† Vollständige Informationen zu den Indikationen und Dosierungen entnehmen Sie bitte der Fachinformation

‡ wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse ≥ II)

§ Patienten mit einer CrCl < 25 ml/min waren von der Studie ausgeschlossen.

#### Literatur:

1. Kulkarni N et al. *J Atr Fibrillation*. 2012 Jun 15;5(1):448;
2. Steffel J, et al. *Eur Heart J* 2018;39:1330–93;
3. *Arzneimittel-Atlas 2017*. <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/b01-antithrombotische-mittel/verbrauch/>. Zugegriffen: 06. September 2018;
4. Fachinformation Eliquis® 5 mg, aktueller Stand;
5. Boehringer Ingelheim (2018) Aktuelle Fachinformation Pradaxa 150 mg Hartkapseln, S 1–16
6. Daiichi-Sankyo (2017) Aktuelle Fachinformation Lixiana 60 mg Filmtabletten, S 1–12;
7. Bayer Aktuelle Fachinformation Xarelto 20 mg Filmtabletten, S 1–12;
8. Granger CB, et al. *N Engl J Med* 2011;365:981–92;
9. Hohnloser SH, et al. *Eur Heart J* 2012;33:2821–30.

**Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten.**

**Wirkstoff:** Apixaban. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 2,5 mg bzw. 5 mg Apixaban. Sonst. Bestandteile: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Lactose Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III) hydroxid oxid x H<sub>2</sub>O; Eliquis 5 mg zusätzlich: Eisen(III) oxid. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe v. Schlaganfällen u. systemischen Embolien bei erw. Pat.

mit nicht valvulärem Vorhofflimmern u. einem o. mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall o. TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung v. tiefen Venenthrombosen (TVT) u. Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe v. rezidivierenden TVT und LE bei Erw. Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erw. Pat. nach elektiven Hüft o. Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o. e.d. sonst. Bestandteile; akute klinisch relevante Blutung; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. Läsionen o. klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden (z.B. akute o. kürztl. aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien m. hohem Blutungsrisiko, kürztl. aufgetretene Hirn o. Rückenmarksverletzungen, kürztl. erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark o. Augen, kürztl. aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte o. vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen o. größere intraspinale o. intrazerebrale vaskuläre Anomalien). Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermol. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei Umstellung der Antikoagulation von o. auf Apixaban o. unfractioniertes Heparin in Dosen, um die Durchgängigkeit e. zentralvenösen o. arteriellen Katheters zu erhalten. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Thrombozytopenie; Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung); Blutungen, Hämatome, Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs); Epistaxis; Übelkeit, Gastrointestinale Blutung, Blutung im Mundraum, Rektalblutung, Zahnfleischblutung; erhöhte Gamma Glutamyltransferase, erhöhte Alanin Aminotransferase; Hautausschlag; Hämaturie; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Kontusion. Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Pruritus; Gehirnblutung; Intraabdominalblutung; Hämoptyse; Hämorrhoidalblutung, Hämatochezie; abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin; Muskelblutung; Blutung an der Applikationsstelle; Okkultes Blut positiv; Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunkionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung, Traumatische Blutung. Selten: Blutung der Atemwege; Retroperitoneale Blutung. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol Myers Squibb/ Pfizer EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. Version 10

## Die Rolle der Psyche

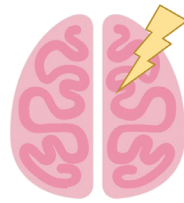
### Depression und Schlaganfall: Post hoc ergo propter hoc?

Depressionen rücken zunehmend als eine häufige und wichtige Komplikation nach einem Schlaganfall ins Licht. Aktuelle Studien schätzen, dass ca. 30 % der Schlaganfallpatienten an einer so genannten „Post-Stroke Depression“ leiden (*Ayerbe L et al. Br J Psychiatry. 2013 Jan;202(1):14-21*). Doch warum treten Depressionen so häufig nach Schlaganfällen auf?

Eine Erklärung ist, dass das Erleben eines Schlaganfalls eine Ursache der Depression ist. Evidenz für diese kausale Erklärung ist zwar noch größtenteils indirekt (z.B. basierend auf erhöhten Prävalenzraten), jedoch gibt es plausible Mechanismen, warum ein Schlaganfall zu einer Depression führen kann: So stellt ein Schlaganfall ein besonders schwerwiegendes, traumatisches Lebensereignis dar, das oft eine Reihe an Einschränkungen im Alltag nach sich zieht, die im wahrsten Sinne des Wortes auf „die Stimmung schlagen“ können. Auch die durch die Hirnschädigungen bedingten strukturellen, funktionellen, oder neurochemischen Veränderungen könnten die Entstehung von Depressionen nach Schlaganfall begünstigen, obwohl die Befundlage hierzu eher uneindeutig ist (*Towfighi A et al. Stroke. 2017 Feb;48(2):e30-e43*).

Eindeutig ist hingegen, dass depressive Störungen vor dem Schlaganfall ein bedeutender Risikofaktor für eine „Post-Stroke Depression“ sind. Interessanterweise berichten Patienten allgemein häufig Stimmungsstörungen, die bereits vor dem Schlaganfall auftraten. Vielleicht sollte man die Frage also auch umgekehrt betrachten: Erhöht eine Depression das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden?

In der Tat ist die Literatur in den letzten Jahrzehnten gewachsen, die zeigt, dass Depressionen mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko einhergehen. So konnte 2011 eine Meta-Analyse prospektiver Studien zeigen, dass Depressive im Vergleich zu Nicht-Depressiven ein um 45 % erhöhtes



~ 30%

DER SCHLAGANFALL-PATIENT\*INNEN ERLEBEN EINE DEPRESSIVE EPISODE

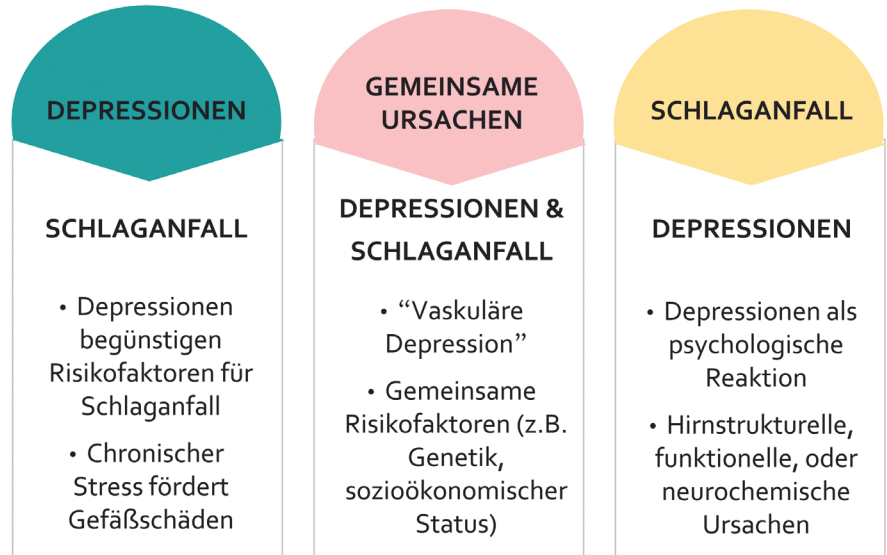


Abb. 1: Zusammenfassung der im Text geschilderten Erklärungen für die hohen Prävalenzraten von depressiven Störungen nach Schlaganfall.

Risiko für einen Schlaganfall haben (*Pan A et al. JAMA. 2011 Sep 21;306(11):1241-9*). Unklar ist allerdings, welche genauen Prozesse diese Assoziationen bedingen.

Hierzu gibt es Hinweise, dass depressive Symptome metabolische oder inflammatorische Dysregulationen begünstigen, Gefäßschäden fördern oder mit einem ungesunden Lebensstil einhergehen, wodurch wiederum das Risiko für einen Schlaganfall steigt (*Penninx BW. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Mar;74(Pt B):277-286*).

Interessant sind hierbei auch Studien, die darauf hindeuten, dass (subklinische) Blutdruckerhöhungen zunächst eventuell einen adaptiven Effekt haben. So zeigten einige Studien, dass ein leicht erhöhter Blutdruck die Schmerz- und Emotionswahrnehmung dämpft (*Inagaki TK et al. Biol*

*Psychol. 2018 Nov;139:87-95*), was kurzfristig helfen könnte, (chronische) Stressoren zu bewältigen, längerfristig jedoch das Risiko für Depression und Schlaganfall erhöht.

Eine dritte mögliche Erklärung für das häufige Zusammentreffen von Schlaganfall und Depressionen ist, dass sie gemeinsame Ursachen haben. Eine besonders bekannte Hypothese ist hierin die sogenannte „vaskuläre Depressionshypothese“. Diese besagt, dass subklinische zerebrovaskuläre Pathologien (z.B. Marklagerläsionen), die mit einem hohen Schlaganfallrisiko einhergehen, auch depressive Symptome verursachen können, falls sie die Funktion präfrontaler und subkortikaler Areale beeinträchtigen (*Taylor WD et al. Mol Psychiatry. 2013 Sep;18(9):963-74*). Die Evidenz für diese Hypothese ist jedoch

## Die Rolle der Psyche

sehr heterogen und wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend gibt es gute Hinweise, die einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen Depressionen und Schlaganfall nahelegen: Personen mit depressiven Symptomen haben ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, wobei ein Schlaganfall wiederum das Risiko einer Depression erhöht. Wie stark die Beziehungen in beiden Richtungen sind und welche (kausalen) Mechanismen diesen Beziehungen zu Grunde liegen, bleibt jedoch genauer zu klären und ein Bereich aktiver Forschung.

Besonders relevant wird in Zukunft die Forschung im Hinblick auf mögliche Intervention und Prävention sein. So können z.B. hochwertige randomisiert kontrollierte Studien helfen zu klären, ob die Behandlung von Depressionen auch die Inzidenz von Schlaganfällen senkt. Spätestens mit dem Einsatz eines Schlaganfalls sollten Patienten jedoch sorgfältig auf psychische Belastungen untersucht und evidenz-basiert behandelt werden, um die Lebensqualität zu erhöhen und eventuell weiteren Komplikationen entgegenzuwirken (*Towfighi A et al. Stroke. 2017 Feb;48(2):e30-e43*).



### Weitere Informationen:

Maria Blöchl

### E-Mail:

bloechl@cbs.mpg.de

## News

### Hirnstimulation zur Verbesserung der Rehabilitation nach Schlaganfall?

Sensomotorische Defizite gehören zu den häufigsten Symptomen nach einem Schlaganfall, welche meist nur unvollständig und sehr variabel remittieren (*Semrau JA et al. Stroke. 2015 Dec;46(12):3459-69*). Seit einigen Jahren werden neurowissenschaftlich-basierte Interventionen, wie etwa die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), zur Unterstützung der Rehabilitation untersucht. Hier fließt über zwei Elektroden, positioniert über dem motorischen Zentrum, ein schwacher Gleichstrom, welcher durch eine Veränderung der neuronalen Membranpotenziale mit synaptischen Prozessen interagiert. Zusätzlich zu einer Therapie angewendet, soll die tDCS so die funktionelle Erholung verbessern.

Trotz vielversprechender Studien an gesunden Probanden und Patienten findet die tDCS noch keine Anwendung in der klinischen Rehabilitation, da die für eine Zulassung notwendige Evidenz bisher nicht klar gezeigt werden konnte. Es liegt nahe, dass kein einheitliches und simples Wirkungsmuster der tDCS in einer heterogenen Patientengruppe zu erwarten ist. Stattdessen ist es wahrscheinlicher, dass die Wirkung in Bezug auf Richtung, Stärke sowie der Dauer der Effekte auf individueller Basis schwankt und durch Faktoren wie der Läsionsmorphologie, dem Paresegrad oder dem Alter beeinflusst wird. Dabei können bildgebende Verfahren, wie etwa EEG und MRT, zur Vorhersage der Effekte herangezogen werden – eine Auswahl der Modalitäten diskutieren unsere KollegInnen in ihrem aktuellen Übersichtsartikel (*Ovadia-Caro S et al. Front Neurol. 2019 Apr 2;10:302*). Darüber hinaus untersuchen wir diese Zusammenhänge aktuell auch in einer umfangreichen klinischen Studie am Max-Planck-Institut in Leipzig, deren erste Ergebnisse im Laufe des Jahres zu erwarten sind.

### Weitere Informationen:

Toni Muffel

### E-Mail:

muffel@cbs.mpg.de

## Termine

### 25. September – 28. September 2019

92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Stuttgart  
[www.dgnkongress.org](http://www.dgnkongress.org)

### 30. November 2019

10. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall, Berlin  
[www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de)

### 5. Dezember – 7. Dezember 2019

26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V., Leipzig  
[www.dgnr-tagung.de](http://www.dgnr-tagung.de)

### 30. Januar – 1. Februar 2020

Arbeitstagung Neurointensivmedizin ANIM 2020; 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, Karlsruhe  
[www.anim.de](http://www.anim.de)

## Impressum

### Herausgeber und Netzwerkzentrale:

Kompetenznetz Schlaganfall  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Mitte  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Telefon: +49 (0)30/450 560 145  
Fax: +49 (0)30/450 560 945  
E-Mail: [info@schlaganfallnetz.de](mailto:info@schlaganfallnetz.de)  
Internet: [www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de)

### Verantwortlich:

Prof. Dr. med. Arno Villringer, Berlin/Leipzig  
Leitender Koordinator

### Redaktion:

Dr. med. Ulrike Lachmann, Berlin

### Gestaltung KNS-Newslettertemplate:

[www.danielheppe.de](http://www.danielheppe.de)

### Bezug:

Der Newsletter ist als pdf-Datei unter [www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de) erhältlich.  
Der Newsletter wird unterstützt von:

