



Newsletter

Kompetenznetz Schlaganfall

Nr. 22 | September 2017

www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,

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

Trotz enormer Fortschritte in der Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten verbleiben bei vielen Betroffenen funktionelle Defizite etwa in den Bereichen Wahrnehmung, Kognition, Sprache und Motorik sowie Veränderungen der Emotionalität. Umso erfreulicher ist es, dass auch im Bereich der Neurorehabilitation Fortschritte gemacht wurden. Der Umfang an Evidenz über die Wirksamkeit therapeutischer Verfahren hat in den letzten Jahren stark zugenommen, eine individualisierte evidenz-basierte Neurorehabilitation ist in einigen Bereichen möglich geworden.

Technische Möglichkeiten werden verstärkt genutzt. So werden im aktuellen Newsletter der therapeutische Einsatz von virtueller Realität, nicht invasiver Hirnstimulation und eines „Brain-Computer Interface, BCI“ thematisiert. Die Stärke der Forschung ist hier, dass sie nicht nur klinische Wirksamkeit prüft, sondern zudem die neurobiologischen Grundlagen für einen Therapieerfolg untersucht und transparent macht. Die Nutzung und Verstärkung der individuellen Ressourcen der geschädigten zerebralen Netzwerke als therapeutischer Prozess steht im Fokus der Betrachtung. Die Zukunft „gehört“ einer neurobiologisch fundierten, individualisierten Neurorehabilitation. Gerne möchten wir Sie zu unserem 8. Prophylaxe-Seminar am 25. November

2017 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.

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. Thomas Platz
BDH-Klinik Greifswald,
Zentrum für NeuroRehabilitation

Prof. Dr. Arno Villringer
Koordinator des
Kompetenznetzes

Rehabilitation

Hirnstimulation zur Unterstützung der Neurorehabilitation nach einem Schlaganfall

Es treten jährlich in Deutschland ca. 270.000 neue Schlaganfälle auf. Trotz der Akutbehandlung mit flächendeckenden Schlaganfallstationen, Thrombolyse und Thrombektomie und der postakuten neurorehabilitativen Behandlung leidet nach wie vor ein großer Teil der Patienten an persistierenden funktionellen Defiziten und nur 15% der Patienten erholen sich so gut, dass sie wieder in ihr normales berufliches und privates Leben zurückkehren

können. Schlaganfall ist damit die Hauptsache für Langzeitbehinderung.

In den letzten 10 Jahren hat sich nicht-invasive Hirnstimulation als vielversprechende, adjuvante, noch präklinische Intervention für die Neurorehabilitation nach Schlaganfall herauskristallisiert (*Hummel F et al. Brain. 2005 Mar;128 (Pt 3):490-9; Hummel F et al. Lancet Neurol. 2006 Aug;5(8):708-12; Wessel MJ et al. Front Hum Neurosci. 2015 May 15;9:265*). Nach den ersten Arbeiten im motorischen System um Paresen zu verbessern (*Hummel F et al. Brain. 2005 Mar;128*

(Pt 3):490-9), zeigten sich auch vielversprechende Ergebnisse in anderen kognitiven Domänen, wie für Aphasie (*Baker JM et al. Stroke. 2010 Jun;41(6):1229-36*) oder Neglekt (*Koch G et al. Neurology. 2012 Jan 3;78(1):24-30*). Hirnstimulation wurde bisher in einer „one suits all“-Strategie angewandt, d.h. für alle Patienten dieselbe Intervention, unabhängig von der individuellen Charakteristik der Patienten, wie z.B. Läsionslokalisation, -größe oder funktionelles Defizit. Im Verlauf der Erholung von der Akut- zur chronischen Phase kommt es allerdings zu ausgeprägten Änderungen im Gehirn, die sowohl die geschädigte als

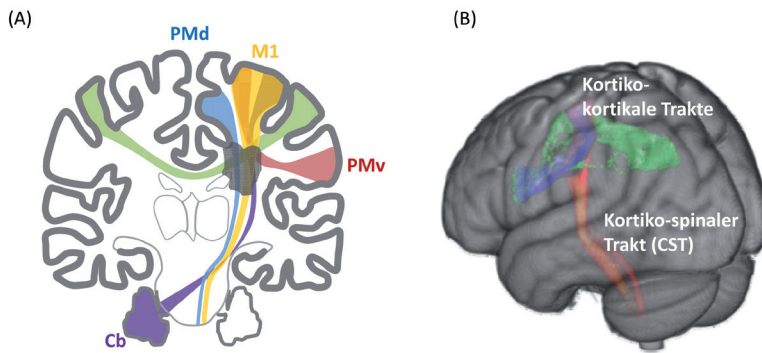


Abb. 1: Darstellung struktureller Verbindungen, die relevant für motorische, funktionelle Reorganisation und Erholung nach einem Schlaganfall sind. (A) Schema der wichtigsten strukturellen intra- und inter-hemisphärischen Verbindungen, kortiko-spinaler Trakt ausgehend von M1 (gelb), Verbindungen zwischen prä-motorischen Arealen (PMv, PMd und dem M1, blau und rot) und Verbindungen zwischen M1 und dem Kleinhirn (Cb, lila). (B) In vivo MRI-basierte (diffusion tensor imaging, DTI) Analyse von struktureller Konnektivität im motorischen System (zur Übersicht siehe Koch P et al. 2016, Koch PJ & Hummel F 2017).

auch die intakte Hemisphäre betreffen und sowohl adaptiv als auch maladaptiv sein können. In Anbetracht der Heterogenität von Schlaganfallpatienten und des Verlaufes der Erholung ist es daher nicht so überraschend, dass nach den ersten vielversprechenden Befunden in kleinen homogenen Patientengruppen, die Ergebnisse in repräsentativeren, heterogeneren Patientengruppen unterschiedliche Effektgrößen und sogar „Responder“ und „Nicht-Responder“ ergaben (Nicolo P et al. *Neuropsychologia*. 2015 Jul;74:137-44). Um homogenere, maximierte Effekte von Hirnstimulation für Neurorehabilitation zu erzielen, ist es entscheidend, weg von dem aktuellen Non-Präzisionsmedizin-Vorgehen zu patienten-maßgeschneiderten, präzisionsmedizin-basierten Hirnstimulations-Strategien überzugehen, bei denen die Parameter für Hirnstimulation individuell auf den einzelnen Patienten und die Phase im Verlauf des Erholungsprozesses zugeschnitten sind (Koch PJ & Hummel, *F Curr. Opin. Neurol.* 2017; 30(4):iv-v).

Um dies zu erreichen, muss das Verständnis zur Voraussage des Erholungsverlaufes, der Mechanismen, die funktioneller Reorganisation zugrunde liegen und der Faktoren, die Erholung beeinflussen, verbessert werden. Hierzu ist es entscheidend, Patienten mit system-neurowissenschaftlichen Methoden multimodal, longitudinal zu untersuchen, um „Biomarker“ zu gewinnen, die die genannten Voraussagen erlauben. Erste vielversprechende Ansätze hierfür ergeben sich aus der Analyse struktureller

Integrität im motorischen System, v.a. des kortikospinalen Traktes (KST) (Koch P et al. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Jan 19;3(3):233-44; Koch PJ & Hummel, *F Curr. Opin. Neurol.* 2017; 30(4):iv-v). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit ausgeprägter KST Schädigung schlechter auf Hirnstimulation ansprechen als Patienten mit geringer KST Läsion.

Betrachtet man nicht nur einen Trakt im motorischen Netzwerk, sondern mehrere, wie beispielsweise kortiko-kortikale Trakte zusätzlich zum KST, ergeben sich interessante Interaktionen, die zur Patientenstratifizierung in Zukunft beitragen können. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass abhängig von der Schädigung des KST sich eine differentielle Bedeutung von kortiko-kortikalen motorischen Trakten, wie z.B. die Verbindung zwischen prä-motorischem und primär-motorischem (M1) Kortex, ergibt (Schulz R et al. *Brain.* 2015 Jul;138(Pt 7):1949-60). Basierend hierauf, kann angenommen werden, dass Patienten mit relevanter KST Schädigung nicht von M1 Hirnstimulation profitieren, aber von prä-motorischer Stimulation – eine Hypothese, die in Zukunft getestet werden muss.

Insgesamt bietet Hirnstimulation eine sehr vielversprechende Option um Neurorehabilitation zu unterstützen, insbesondere wenn Hirnstimulation zusammen mit neurorehabilitativem Training angewandt wird. Um die Effekte von Hirnstimulation signifikant zu verbessern und klinisch relevant zu machen, ist eine Anwendung, die auf jeden Patienten individuell zugeschnit-

ten ist – im Sinne von Präzisionsmedizin – notwendig. Dabei werden Ort und Größe der Läsion, funktionelles Defizit und Phase im Verlauf der Erholung definierende Faktoren sein. Um eine höhere, kosteneffektivere Therapiedichte zu erreichen, sind Applikationen im heimischen Umfeld anzustreben, was aktuell untersucht wird.

Die nächsten vielversprechenden Entwicklungsschritte von Hirnstimulation im Bereich der Schlaganfallerholung gehen in Richtung Modulation von Netzwerken und interregionaler Interaktion zwischen kortikalen Arealen, insbesondere da der Schlaganfall eine Erkrankung ist, die zu Netzwerk-Störungen führt (Baker JM et al. *Stroke.* 2010 Jun;41(6):1229-36). Dabei bietet sich die Option, nicht nur ein Hirnareal zu stimulieren, sondern mehrere simultan, um deren Zusammenarbeit zu verbessern (Hummel F et al. *Brain.* 2005 Mar;128 (Pt 3):490-9). Die Effekte von Hirnstimulation hängen auch vom Aktivitätszustand des stimulierten Areals (aktiviert, deaktiviert) und von den physiologischen Hirnaktivierungsmustern ab. Daher sollte Hirnstimulation mit den jeweiligen Parametern an diese Faktoren angepasst und eingebunden appliziert werden, im Sinne von closed-loop Systemen. Vor einer Anwendung im klinischen Setting sind sicher noch entwicklungs- und wissenschaftliche Schritte nötig. Dennoch eröffnet dieses Konzept einen komplett neuen Weg, Hirnstimulation zu nutzen – in Richtung einer kortikalen Neuro-Prothese.

Acknowledgements: Diese Arbeit wurde von der Defitech Foundation (Schweiz) unterstützt.



Weitere Informationen:
Prof. Dr. Friedhelm Hummel
E-Mail:
friedhelm.hummel@epfl.ch

Rehabilitation

BCIs in stroke rehabilitation: a brief review

Stroke survivors typically experience relatively rapid early level of spontaneous recovery during the acute stage and reach a functional plateau after which the upper and lower limb motor recovery is generally slow or stagnant. However, there is emerging evidence that shows the potential for recovery beyond this plateau with non-standard neurorehabilitation strategies, one interesting approach are brain-computer interfaces (BCI) (Silvoni et

al. *Clin EEG Neurosci.* 2011 Oct;42(4):245-52; Soekadar et al. *Neurobiol Dis.* 2015 Nov;83:172-9). See figure 1 below for a short list of recent studies using BCIs for post-stroke motor function improvement. For an extended list, please refer to Silvoni et al., 2011, and Soekadar et al., 2015.

BCIs work by closing the proprioceptive feedback loop with real-time, multi-sensory feedback allowing for volitional modulation of brain signals to either control an external device, such as wheelchair or neuroprosthesis, or assist upper or

lower limb function through use of assistive devices, such as functional electrical stimulators (FES) of muscles. In order for BCIs to work, the brain activity should be detected through invasive (ECoG/iEEG), or non-invasive (EEG, MEG, real-time fMRI, or NIRS) methods. The detected signal is then amplified and passed on to a computer, which then processes it to identify features of brain activity reflect the subject intent, and classify these features according to predefined categories. After the features have been classified, the system feeds back the subject's intent

Study	# stroke patients	Stroke severity	Target	BCI methodology	BCI feedback	Reported improvement
Takahashi et al., 2012	1	Severe (SIAS foot score 0-1)	Lower extremity	EEG(beta), ME	Visual, FES	increase in range of motion of the affected ankle
Várkuti et al., 2013	9	Moderate to Severe (FMA: 22,57)	Upper extremity	EEG (SMR, beta), MI	Visual, robot	increase in FC within motor system
Mihara et al., 2013	10, 10	Severe (FMA hand <5)	Upper extremity	fNIRS, MI	Visual	increase in FMA (hand/finger)
Ramos-Murguialday et al., 2013	16, 16	Severe (cFMA 12,15)	Upper extremity	EEG(SMR), ME	Visual, haptic	increase in cFMA score
Young et al., 2014	8, 6	Mild to Severe (ARAT 23,71)	Upper extremity	EEG (SMR, beta), ME	Visual, FES	increase in FC in thalamic connectivity
Ono et al., 2014	6, 6	Severe (SIAS finger score 0-1)	Upper extremity	EEG (SMR), ME	Visual, haptic	finger function improvement for some of the participants
Mrachacz-Kersting et al., 2016	22	Moderate to Severe	Lower extremity	EEG (SMR)	Visual	increase in the MEP in tibialis anterior
Young et al., 2016	19	Mild to Severe	Upper extremity	EEG (SMR, beta), ME	Visual, FES	changes in contralesional CST FA negatively correlated with changes in SIS HF scores. changes in aFA positively correlated with changes in 9-HPT times.

Figure 1: A short list of recent studies using BCIs for post-stroke motor function improvement.

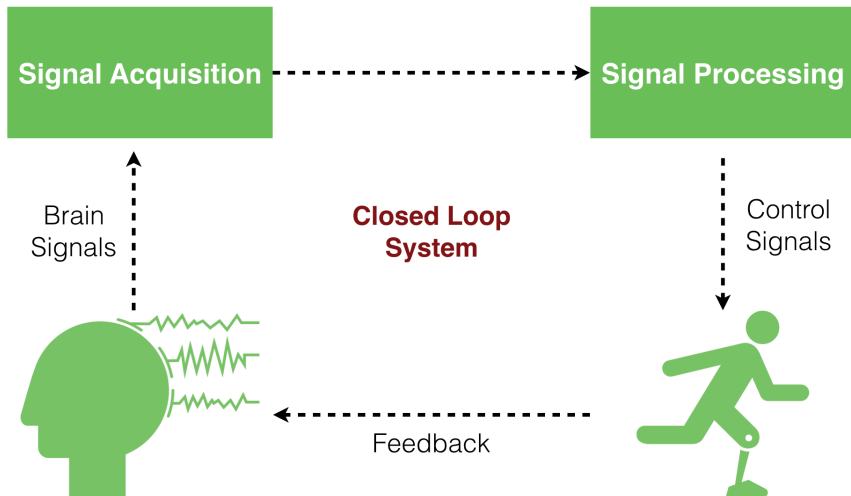


Figure 2: A simplified diagram of the core components of a BCI system. Bottom left icon: "Eeg" icon by Aenne Brielmann from thenounproject.com. Bottom right icon: "Prosthetic" icon by Luis Prado from thenounproject.com.

to an external device, and back to the user, which allows the users to modulate their brain activity (*Daly & Wolpaw, Lancet Neurol. 2008 Nov;7(11):1032-43*) (see the simplified diagram above). Currently, the majority of BCIs that target restoration of motor function are based on motor imagery (MI). Such systems are not reliant on actual movements, but rather use the mental process of imagination of a movement (*Birbaumer, Psychophysiology. 2006 Nov;43(6):517-32*). The main reason is that MI leads to the activation of the same brain areas as actual movement (*Pfurtscheller et al. Neurosci Lett. 1997 Dec 19;239(2-3):65-8*). When a patient is instructed to perform motor imagery of a movement of a given limb, there is an event related desynchronization (ERD) of the sensorimotor rhythm (SMR) in the contralateral hemisphere and an event related synchronization (ERS) on the ipsilateral hemisphere. The BCI system detects the ERD/ERS, and signals the external device to perform the predefined command, or the assistive device - to move the affected limb (i.e. signal the FES to perform a hand grasping).

The effectiveness of such a closed loop system for post-stroke rehabilitation lies in the ability to couple the intended movement of the user with the actual movement, thus promoting long-lasting neuroplasticity changes and motor recovery by rewarding cortical activity associated with SMR through use with a variety of assistive modalities (*Birbaumer, Psychophysio-*

logy. 2006 Nov;43(6):517-32). After the BCI treatment, patients show improvement even without further using the BCI. There is evidence, that BCI based therapies can potentially result in an increase of functional connectivity (FC) between the inferior parietal lobe (IPL) and the supplementary motor area (SMA), as well as between the anterior cingulate cortex (ACC) and the SMA, positively correlated with gains in Fugl-Meyer scores (*Várkuti et al. Neurorehabil Neural Repair. 2013 Jan;27(1):53-62*).

Moreover, FC increases were observed between the ipsilesional thalamus and the contralesional cingulate, contralateral paracentral lobule, and the bilateral precuneus (*Young et al. Front Neuroeng. 2014 Jul 8;7:25*). Further controlled, large-scale clinical studies are needed to shed light on the full potential of the BCI systems for post-stroke rehabilitation.



Weitere Informationen:
Khosrov Alexander Grigoryan
E-Mail:
grigoryan@cbs.mpg.de

News

Das Kompetenznetz Schlaganfall auf der ANIM 2018

Auch 2018 wird das KNS auf der Arbeitstagung Neurointensivmedizin mit einer Session zum Thema „Neuropsychologische Folgen von Schwerstkrankheit“ vertreten sein. Die 35. ANIM findet vom 8.-10. Februar in Würzburg statt. Wir würden uns freuen, Sie dort zu begrüßen.

Gemeinsame Fortbildungsakademie des Kompetenznetzes Schlaganfall und des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin

Am 1. April 2017 fand die gemeinsame Fortbildungsakademie Schlaganfall des KNS und CSB in Berlin statt. Wie auch in den vergangenen Jahren war die komplett ausgebuchte Veranstaltung ein internationales Symposium angegliedert. Dieses Mal als offizieller Satellit der Berlin BRAIN & BRAIN PET 2017. Dem translationalen Ansatz der beiden Schlaganfallverbände entsprechend, ergänzte die Fortbildungsakademie diese hochkarätige wissenschaftliche Veranstaltung mit praxisnahen Übersichtsvorträgen für Kliniker. Mehr als 200 Teilnehmer informierten sich in den zahlreichen Beiträgen zu zentralen Themen des Schlaganfallmanagements. Am Ende der Sitzungen zu Akuttherapie, Sekundärprophylaxe, Spätkomplikationen und Rehabilitation diskutierten Teilnehmer und Referenten angeregt – vor allem auch nach dem Vortrag von Frank Erbguth, der sich mit den komplexen Fragen zu Palliativtherapie und End of Life Entscheidungen beschäftigte.



Gemeinsame Fortbildungsakademie des KNS und CSB am 1. April 2017 in Berlin.

Mitteilungen aus der Industrie

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

Idarucizumab, das erste spezifische Gegenmittel für einen oralen Gerinnungshemmer aus der Gruppe der NOAKs (Dabigatran), ist in der zulassungsrelevanten Studie RE-VERSE AD™ im klinischen Einsatz untersucht worden.^{1,2} Hierbei wurde Idarucizumab im Rahmen der Studie an Patienten bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen, oder bei lebensbedrohlichen bzw. nicht beherrschbaren Blutungen erprobt. Die aktualisierten Ergebnisse der Phase-III-Studie RE-VERSE AD™ zeigen erneut, dass 5 g Idarucizumab (Praxbind®) eine minutenschnelle Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts von Pradaxa® (Dabigatran) bewirkten.³ Der primäre Endpunkt, die Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts von Dabigatran innerhalb von vier Stunden, wurde bei 100 Prozent der Patienten erreicht.³ Die von Boehringer Ingelheim vorgestellten Daten umfassen nunmehr 494 Patienten – RE-VERSE AD™ ist damit die größte Patientenstudie, in der ein NOAK-spezifisches Antidot untersucht wurde.³ In Kürze werden im Sommer 2017 die vollständigen Studiendaten mit knapp über 500 Patienten in Berlin veröffentlicht.

Auch im klinischen Alltag ist der Stellenwert des spezifischen Antidots für Dabigatran in den zurückliegenden Monaten erkennbar geworden. Insbesondere mit dem Fokus auf neurologische Akutsituationen konnte in mehreren Case reports und auch Fallsammlungen die Wertigkeit von Idarucizumab nachgezeichnet werden. 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 Dabigatran einen ischämischen Schlaganfall erleiden. Wie in einer Reihe von Fallpubli-

kationen gezeigt, konnte durch Gabe von Idarucizumab die Lysefähigkeit umgehend hergestellt werden. Die so behandelten Patienten konnten im Allgemeinen dann durch die Thrombolyse eine klinische Verbesserung erfahren.⁴⁻¹¹ Die Anwendung von Idarucizumab und Alteplase erfolgt hierbei innerhalb der jeweiligen Zulassung und wird derzeit durch eine Expertenmeinung gestützt.¹²

Auch bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurde das spezifische Antidot erfolgreich eingesetzt.^{11, 13, 14} Ein Hämatomwachstum konnte in der Mehrzahl der Fälle durch rasche Gabe des Antidots erfolgreich verhindert werden. Insgesamt haben die Patienten mit einer intrakraniellen Blutung von der Anwendung des Antidots auf Basis der publizierten Fälle klinisch profitiert. Insofern ist Idarucizumab ein Jahr nach Markteinführung im klinischen Alltag angekommen und eröffnet neue therapeutische Ebenen für Arzt und Patient.

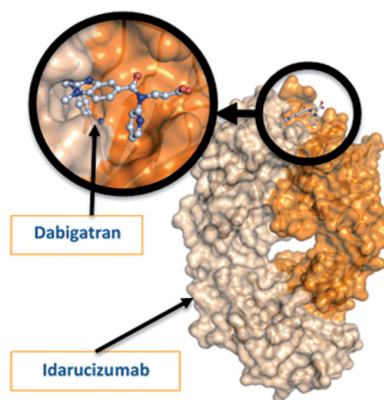


Abb. 1: Idarucizumab-Molekül mit gebundenem Dabigatran-Molekül.

Referenzen

1. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015; 114: 198-205.
2. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373: 511-20.
3. Pollack CV. Idarucizumab for Dabigatran Reversal: Updated Results of the RE-VERSE AD Study. *American*

- Heart Association (AHA) Scientific Sessions. New Orleans, Louisiana 2016.
4. Berrouschot J, Stoll A, Hogg T and Eschenfelder CC. *Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in a Stroke Patient Receiving Dabigatran Anticoagulant After Antagonization With Idarucizumab.* *Stroke.* 2016; 47: 1936-8.
5. Kafke W and Kraft P. *Intravenous Thrombolysis after Reversal of Dabigatran by Idarucizumab: A Case Report.* *Case Rep Neurol.* 2016; 8: 140-4.
6. Schafer N, Muller A and Wullner U. *Systemic Thrombolysis for Ischemic Stroke after Antagonizing Dabigatran with Idarucizumab - A Case Report.* *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25: e126-7.
7. Turine G, Peeters A, Hermans C, Eeckhoudt S and Duprez T. *Intravenous thrombolysis after reversal of dabigatran by idarucizumab: a moment to be a pioneer.* *Acta Neurol Belg.* 2017.
8. Vosko MR, Bocksruker C, Drwila R, et al. *Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases.* *J Thromb Thrombolysis.* 2017; 43: 306-17.
9. Gawehn A, Ayari Y, Heuschkel C, Kaste M and Kermer P. *Successful thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator after antagonizing dabigatran by idarucizumab: a case report.* *J Med Case Rep.* 2016; 10: 269.
10. Mutzenbach JS, Pikija S, Otto F, Halwachs U, Weymayr F and Sellner J. *Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after dabigatran reversal with idarucizumab - a case report.* *Ann Clin Transl Neurol.* 2016; 3: 889-92.
11. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. *Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection.* *Int J Stroke.* 2017: Article first published online: March 24, 2017
DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493017701944>.
12. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. *Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion.* *Int J Stroke.* 2017; 12: 9-12.
13. Held V, Eisele P, Eschenfelder CC and Szabo K. *Idarucizumab as Antidote to Intracerebral Hemorrhage under Treatment with Dabigatran.* *Case Rep Neurol.* 2016; 8: 224-8.
14. Awad K, Kermer P and Abdalla Y. *Use of Idarucizumab as Dabigatran Antagonist Prior to Burr Hole Surgery for Patients with Chronic Subdural Hematoma.* *Austin J Cerebrovasc Dis & Stroke.* 2017; 4: 1053 - 6.

Mitteilungen aus der Industrie

Schlaganfallprophylaxe bei VHF^{*}: Neue Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag ergänzen Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie

CARBOS[†], eine neue retrospektive Analyse aus dem deutschen Versorgungsalltag, liefert neue Daten zur Verträglichkeit von Apixaban vs. Phenprocoumon in der Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF^{*}).¹ Sie ergänzt wichtige Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie² in Bezug auf das Auftreten von Blutungen unter Apixaban (Eliquis[®]) vs. Warfarin. Das NOAC Apixaban kann seit 2012 zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei VHF^{*}-Patienten mit mindestens einem weiteren Risikofaktor[‡] eingesetzt werden.^{§,3} Zulassungsrelevant war u.a. die Phase-III-Studie ARISTOTLE.² In dieser doppelblind durchgeführten Multicenter-Studie waren über 18.000 VHF^{*}-Patienten eingeschlossen, die nach Randomisierung entweder mit Apixaban oder dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin behandelt wurden. Apixaban reduzierte die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien (primärer Endpunkt) vs. Warfarin um relativ 21% (HR 0,79; p=0,01 für Überlegenheit). Unter Apixaban traten zudem signifikant weniger schwere Blutungen^{**} auf als unter dem VKA (HR 0,69; p<0,001). Schwere gastrointestinale (GI) Blutungen waren unter beiden Substanzen vergleichbar selten (0,76% vs. 0,86%/Jahr). Für Blutungen jeglicher Art betrug die relative Risikoreduktion unter Apixaban vs. Warfarin 29% (HR 0,71; p<0,001).²

Ergebnisse zur Verträglichkeit von Apixaban vs. Phenprocoumon im Versorgungsalltag

In einer aktuellen retrospektiven Analyse anonymisierter Krankenversicherungsdaten von VHF^{*}-Patienten aus dem deutschen Versorgungsalltag wurde die Verträglichkeit von NOACs vs. Phenprocoumon – dem in Deutschland am häufigsten eingesetzten VKA – untersucht. Ausgewertet wurden Daten von über 35.000 Patienten mit dokumentiertem VHF^{*} aus der Datenbank des Health-Risk-Institutes, die zwischen

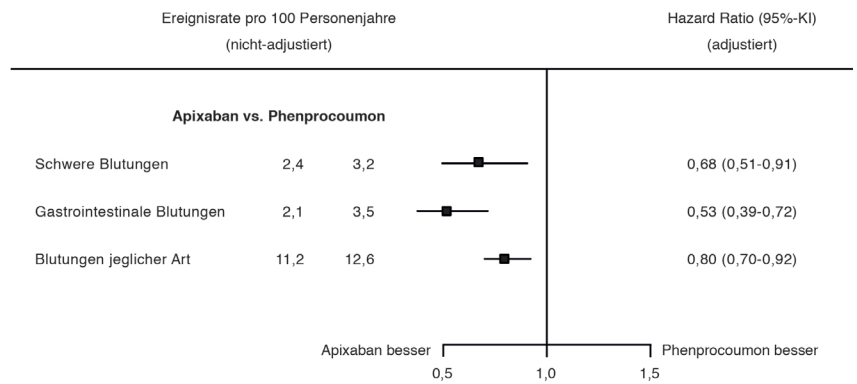


Abb. 1: CARBOS: Blutungen (schwere, gastrointestinale, jegliche)^{**††} unter Apixaban vs. Phenprocoumon im deutschen Versorgungsalltag; links: nicht-adjustierte Ereignisraten, rechts: Hazard Ratios nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren (Berechnung nach Cox-Regressionsmodell); modifiz. nach [1].

Januar 2013 und Dezember 2014 neu auf ein NOAC oder auf Phenprocoumon eingestellt wurden. 3.633 der Patienten erhielten Apixaban, 16.179 Phenprocoumon, die Übrigen ein anderes NOAC.¹ Die Ergebnisse^{**††} zeigen, dass die Behandlung mit Apixaban verglichen mit Phenprocoumon mit einem signifikant reduzierten Risiko für schwere Blutungen, GI-Blutungen und Blutungen jeglicher Art assoziiert war (siehe Abb.) – erfasst wurden im Krankenhaus behandelte Blutungen^{**††}, die bei Entlassung anhand der ICD-10 GM^{§§} kodiert wurden.¹ Eine Sensitivitätsanalyse für jene Patienten, die die Standarddosierung von 5 mg Apixaban 2x täglich erhielten (61% der Apixaban-Patienten, 39% erhielten die reduzierte Dosis, 2,5 mg 2x täglich), zeigte, dass diese Ergebnisse konsistent mit der Gesamtauswertung waren.¹

Fazit: Die Ergebnisse der retrospektiven Analyse CARBOS¹ ergänzen wichtige Ergebnisse der klinischen Studie ARISTOTLE.² Sie zeigt, dass der Einsatz von Apixaban im Versorgungsalltag im Vergleich zu dem VKA Phenprocoumon mit niedrigeren Blutungsendpunkten^{**††} assoziiert war.

^{*} VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern

[†] CARBOS: Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation

[‡] wie Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ≥75

Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥II)

[§] Detaillierte Informationen zu den Indikationen und Dosierungen können der Fachinformation zu Eliquis[®] entnommen werden

^{**} Die in der ARISTOTLE-Studie² verwendeten Blutungsdefinitionen unterschieden sich von denen in der CARBOS-Studie¹ verwendeten

†† Limitierungen:

- Beobachtungsstudien zeigen Assoziationen auf, keine Kausalität
- Möglicher Selektions-Bias aufgrund abweichender Baseline-Charakteristika
- Von randomisierten klinischen Studien abweichende Outcome-Definitionen erlauben keinen Vergleich der klinischen Ereignisraten
- Eine Datenverzerrung trotz Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren ist nicht auszuschließen
- mögliche Codierungs- und Datenerfassungsfehler
- Messwerte zu INR und Nierenfunktion waren nicht verfügbar
- Aussagen nur in Bezug auf diese Datenquelle möglich

^{‡‡} In CARBOS¹ wurden im Krankenhaus behandelte Blutungen erfasst, die bei Entlassung anhand der ICD-10 GM kodiert wurden

^{§§} ICD-10 GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

Literatur:

1. Hohnloser SH et al. *Clin Res Cardiol* 2017; 106(8):618-628
2. Fachinformationen Eliquis[®]; Stand Februar 2017.
3. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.

Mit freundlicher Unterstützung von Bristol Myers-Squibb und Pfizer.

Rehabilitation – ein Ausblick

Wann kommt die virtuelle Realität in die Schlaganfall-Rehabilitation?

Virtual Reality (VR) beschreibt eine computer-generierte dreidimensionale Umgebung, in der der Nutzer sich bewegen und mit der er interagieren kann. Die Darstellung dieser Umgebung kann dabei entweder auf Leinwänden, Bildschirmen, Tablets oder zunehmend auch über VR-Brillen erfolgen, die durch die Anpassung des Gesehenen an die Kopfbewegungen sowie durch vollständiges Ausschalten von Umgebungsreizen eine besonders realistische Erfahrung ermöglichen. VR-Anwendungen beschränken sich dabei längst nicht mehr auf die Spieleindustrie, sondern halten Einzug in die medizinische Versorgung, z.B. bei der virtuellen Planung von Operationen, bei der Behandlung von Phobien oder der Therapie von Phantom-schmerzen.

Auch für die Schlaganfall-Behandlung existieren erste vielversprechende Ansätze, die sich auf zwei funktionelle Bereiche konzentrieren: die motorische und die kognitive Rehabilitation. Erste Studien mit vergleichsweise einfachen VR-Setups haben bereits vor mehr als 10 Jahren gezeigt, dass bei Schlaganfallpatienten mit visuellem Neglect durch ein VR-basiertes Training räumlicher Repräsentationen eine Besserung der Neglect-Symptome erreicht werden kann. In neueren Studien fand sich zudem eine signifikante Besserung von visueller Aufmerksamkeit und visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis nach VR-Rehabilitation. Neben der kognitiven Rehabilitation haben sich VR-Setups auch als sensitiv in der Diagnostik kognitiver Defizite erwiesen (z.B. bei visuellem Neglect).

Die Effektivität von VR-Therapie in der motorischen Rehabilitation wurde bereits in randomisierten klinischen Studien nachgewiesen, z.B. in einer Studie mit Schlaganfallpatienten im Alter von 18-85 Jahren, die für 2 Wochen mit handelsüblichen VR-Spielekonsolen Armbewegungen in virtuellen Sportspielen (z.B. Tennis, Bowling) trainierten und bei denen sich



Abb. 1: VR Brille und Versuchsanordnung.

eine signifikante Besserung der motorischen Funktionen fand. Diese Ergebnisse konnten auch in Metanalysen und in einem systematischen Cochrane-Review mit 1019 Patienten bestätigt werden. Neuere Systeme kombinieren VR zudem mit 3D-Motion-Tracking-Kameras, EEG, NIRS, elektrischer Muskelstimulation oder unterstützenden Roboterarmen.

So kann z.B. durch die Variation von visuellem und haptischem Feedback die zeitliche Dynamik von Adaptationsprozessen untersucht werden. In einer Studie mit Schlaganfall-Patienten mit Parese der rechten Hand erwies sich die Kombination einer VR-Therapie mit einer aktiven motorischen Unterstützung durch einen Roboterarm als wesentlich effektiver als eine passive Unterstützung.

Zusammenfassend legen diese Befunde nahe, dass VR-Therapie kortikale Reorganisationsprozesse induzieren kann, die in einer signifikanten Besserung der motorischen Funktion resultieren. Vorteile der VR-Therapie sind zudem die bessere Verfügbarkeit im Vergleich zur konventionellen Therapie – z.B. können Patienten nach einer Lernphase auch ohne Therapeuten effektiv zu Hause trainieren. Es entfallen somit aufwändige und für den Patienten belastende Fahrten in ambulante Rehabilitationseinrichtungen oder Kliniken und Therapieeinheiten lassen sich zeitlich flexibler planen. Durch die motivierende und spielerische Umsetzung der Behandlung kann zudem eine höhere Therapieadhärenz erreicht werden.

Dennoch stellen die bisher in Studien



verwendeten Systeme erst den Anfang der VR-Einsatzmöglichkeiten dar. Alle führenden Anbieter haben 2017 deutlich verbesserte und preiswertere VR-Systeme (zumeist VR-Brillen) vorgestellt, zudem drängen neue Wettbewerber in den Markt. Aktuelle technische Weiterentwicklungen ermöglichen z.B. eine verbesserte Navigation in der virtuellen Welt und eine optimierte Interaktion durch Hand-Controller oder eine videobasierte Erkennung von Handbewegungen. Zudem wird in zukünftige Systeme der Körper des Probanden integriert, um eine realistischere Wahrnehmung zu erzeugen, die auch einem effektiveren Training dienen kann.

Mit der Entwicklung von VR-Bewegungsplattformen wird auch die motorische Rehabilitation der unteren Extremität möglich werden. Somit besteht – bei bereits jetzt positiver Studienlage – ein großes Potential für den zukünftigen erfolgreichen Einsatz von VR-Systemen in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten. ([Literatur beim Verfasser](#))



Weitere Informationen:

Prof. Dr. Carsten Finke

E-Mail:

Carsten.Finke@charite.de

News

Wenn der Schlaganfall ins Herz trifft

Troponin T ist der sensitivste und spezifischste Biomarker für Herzmuskelzelluntergang beim akuten Koronarsyndrom, wobei serielle Messungen – und die damit ermittelte relative Troponinänderung über die Zeit – die diagnostische Genauigkeit erhöhen.

Beim akuten ischämischen Hirninfarkt werden Troponinerhöhungen bei bis zu 60 Prozent der Patienten beobachtet und zeigen eine schlechte Prognose an. Wie kürzlich in der Troponin Elevation in Acute ischemic Stroke Studie (TRELAS) gezeigt wurde, sind diese Troponinerhöhungen jedoch bei der Mehrheit der Patienten nicht durch koronare Herzischämien verursacht.

Bei 299 Patienten, die im MRT einen akuten ischämischen Schlaganfall in der vorderen Strombahn aufwiesen und bei denen Troponin T am Tag der Aufnahme gemessen worden war, wurden die Hirn-Infarktkolonisationen analysiert. Von diesen Patienten hatten 228 eine serielle Troponinmessung. Die absoluten Troponinwerte sowie deren relative Änderungen wurden als kontinuierliche Variablen im statistischen Modell eines Voxel-based lesion-symptom mapping verwendet. Die Absolutwerte des Troponin zeigten keinerlei signifikante Assoziation zu irgendeiner Schlaganfalllokalisierung. Im Gegensatz dazu waren jedoch die ischämischen Läsionen im vorderen insulären Kortex der rechten Hemisphäre und insbesondere in dessen dorsaler Subregion, signifikant mit den relativen Troponinänderungen assoziiert.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit funktionellen Neuroimaging-Studien, die dieser Region der Insula eine entscheidende Rolle in der parasympathischen Kontrolle kardio-autonomer Funktionen zuschreiben. Eine akute vaskuläre Schädigung dieser Region könnte in eine Schlaganfall-assoziierte Myokardnekrose münden.

Weitere Informationen:
Christian.Nolte@charite.de

Ehrenamtsprojekt der Berliner Schlaganfall-Allianz: Der Schlaganfallhelfer

Gemeinsam mit der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe hat die Berliner Schlaganfall-Allianz das Ehrenamtsprojekt „Schlaganfallhelfer“ für die Region Berlin und Brandenburg entwickelt.

Die Schlaganfallhelfer bieten Hilfen im Alltag (Einkaufen, gemeinsame Freizeitgestaltung usw.), sie stehen beratend zur Seite und geben Orientierung zu verschiedenen Fragen rund um den Schlaganfall sowie bei Anträgen oder Ähnlichem. Darüber hinaus vermitteln sie den Betroffenen bei speziellem Beratungsbedarf an unsere Beratungsstelle Servicepunkt Schlaganfall. Wer sich ehrenamtlich engagieren möchte, kann durch die Berliner Schlaganfall-Allianz zum Schlaganfallhelfer ausgebildet werden. Das Herz des Projektes ist eine umfangreiche Schulung mit Grundlagen zu folgenden Themen: Krankheitsbild Schlaganfall, Therapie und Rehabilitation, Psychologie, Selbsthilfe, Kommunikation mit Betroffenen, Heil- und Hilfsmittelversorgung und rechtliche Fragen. Die nächste Fortbildung ist für Frühjahr 2018 geplant.

Dieses Ehrenamtsprojekt gibt Interessierten die Möglichkeit, sich intensiv mit dem Krankheitsbild Schlaganfall auseinanderzusetzen, ihr Wissen an andere weiterzugeben und aktiv zu helfen. Darüber hinaus bietet es die Möglichkeit, eine Lücke in der Versorgungslandschaft zu schließen.

Weitere Informationen:

anne-katrin.pawelzik@charite.de
<http://schlaganfallallianz.de/>



Schlaganfallhelfer unterstützen und beraten im Alltag und gestalten gemeinsam die Freizeit des Betroffenen.

Termine

20. – 23. September 2017

90. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie, Leipzig
www.dgnkongress.org

11. – 14. Oktober 2017

52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, Köln
www.neurorad.de

25. November 2017

8. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall, Berlin
www.kompetenznetz-schlaganfall.de

8. – 10. Februar 2018

Arbeitstagung Neurointensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, Würzburg
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
Internet: www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Verantwortlich:

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

Redaktion:

Dipl. Biol. Liane Clevert, Berlin
Dr. med. Ulrike Lachmann, Berlin
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Gestaltung KNS-Newslettertemplate:

www.danielheppe.de

Bezug:

Der Newsletter ist als pdf-Datei unter www.kompetenznetz-schlaganfall.de erhältlich.

Der Newsletter wird unterstützt von:

