

KAPITEL 21

ZEREBROVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Wade S. Smith ■ Joey D. English ■ S. Clairborne Johnston

Für die deutsche Ausgabe Matthias Endres und Vincent Prinz

■ Ischämischer Schlaganfall	299	Zerebrale Bildgebung	332
Pathophysiologie	299	■ Intrakranielle Blutungen	335
Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls	304	Diagnostik	335
Seltene Ursachen von Schlaganfällen	312	Notfallbehandlung	335
Transitorisch ischämische Attacken	316	Parenchymale Blutung	336
Risikofaktoren von ischämischem Schlaganfall und TIA	316	■ Gefäßanomalien	341
Primär- und Sekundärprophylaxe von ischämischem Schlaganfall und TIA	316	Kongenitale vaskuläre Malformationen	341
Schlaganfallsyndrome	320	Erworbene vaskuläre Läsionen	342
		■ Weiterführende Literatur	342

Zu den zerebrovaskulären Erkrankungen gehören einige der häufigsten und folgenreichsten Krankheitsbilder: ischämische Infarkte, hämorrhagische Infarkte und zerebrovaskuläre Gefäßmissbildungen, wie intrakranielle Aneurysmen und arteriovenöse Malformationen (AVMs). Sie verursachen in den USA etwa 200.000 Todesfälle pro Jahr und sind die häufigste Ursache von Invalidität. Die Inzidenz der Schlaganfälle steigt im höheren Lebensalter, daher sind in den westlichen Industrienationen bei einer rasch anwachsenden älteren Bevölkerungsschicht zunehmend mehr Menschen von zerebrovaskulären Ereignissen betroffen. In den USA wird bis zum Jahre 2030 mit einer Verdoppelung der durch Schlaganfall verursachten Todesfälle gerechnet. In Deutschland ist der ischämische Schlaganfall nach kardiovaskulären und Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache. Die Inzidenz liegt bei 160–240 auf 100.000 Einwohner pro Jahr, die Prävalenz beträgt etwa 700 auf 100.000 Einwohner. Der Altersgipfel des ischämischen Schlaganfalls liegt in der 7.–8. Lebensdekade. Während Männer zunächst häufiger betroffen sind, hebt sich der Geschlechterunterschied im höheren Alter nahezu auf. Trotz der bisher verfügbaren therapeutischen Interventionen verlaufen 25 % aller Schlaganfälle letal. Außerdem gilt der ischämische Schlaganfall in den Industrieländern als Hauptursache für lebenslange Behinderung und Invalidität. In den USA werden die dadurch

verursachten direkten- und indirekten Kosten auf etwa 62 Milliarden US-Dollar pro Jahr geschätzt, was die hohe sozioökonomische Bedeutung des Krankheitsbildes unterstreicht. Aus rein epidemiologischer Sicht sind damit die akute Behandlung sowie die Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls die größte Herausforderung in der Neurologie. Die meisten zerebrovaskulären Erkrankungen manifestieren sich durch das plötzliche Auftreten eines oder mehrerer neurologischer Defizite, wofür in früheren Kulturen die Bezeichnung „von Gottes Hand getroffen“ (daher die englische Bezeichnung „stroke“) verwendet wurde. Im deutschen Sprachgebrauch werden die Bezeichnungen ischämischer Schlaganfall, Hirninsult, ischämischer Insult oder Hirninfarkt verwendet, die Bezeichnungen Hirnschlag und Apoplex sind obsolet. Ein Schlaganfall oder zerebrovaskuläres Ereignis wird durch einen plötzlich einsetzenden neurologischen Ausfall definiert, welcher meist auf eine umschriebene, fokale Gefäßpathologie zurückgeführt werden kann. Die Definition des Schlaganfalls ist demnach eine klinische, wobei Zusatzuntersuchungen, wie die zerebrale Bildgebung, die Diagnose stützen. Die klinische Manifestation eines Schlaganfalls ist aufgrund der komplexen Anatomie des Gehirns und seiner Gefäße sehr heterogen. Eine *zerebrale Ischämie* wird bereits durch eine Sekunden oder wenige Minuten dauernde Reduktion der Hirndurchblutung verursacht. Schon wenige

298 Sekunden nach einer kritischen Reduktion der Perfusion können neurologische Ausfälle auftreten, da Neuronen Glukose aus dem Blut verstoffwechseln und es sehr rasch zu einer Gewebsschädigung infolge eines Energiemangels kommt. Wenn der Blutfluss sich jedoch rasch wieder normalisiert, kann sich das Hirngewebe wieder vollständig erholen und die Symptomatik bleibt transient: Man spricht dann von einer *transitorisch ischämischen Attacke* (TIA). Per definitionem spricht man von einer TIA, wenn die Symptome nicht länger als 24 Stunden persistieren. Um einen ischämischen Hirninfarkt handelt es sich somit, wenn die Symptome mehr als 24 Stunden andauern. Die traditionelle Klassifikation der klinischen Stadien einer zerebralen Durchblutungsstörung bei TIA und manifestem Insult wird diskutiert, da auch bei transienter Symptomatik bereits hirmorphologische Veränderungen auftreten können. Ein manifester Schlaganfall ist demnach schon bei kritischen Perfusionsstörungen über mehrere Minuten und definitiv nach 1–2 Stunden anzunehmen, auch wenn eine rasche und vollständige Rückbildung der neurologischen Defizite innerhalb von 24 Stunden auftritt. Die Einteilung des Schlaganfalls erfolgt zunehmend anhand der Pathophysiologie (siehe unten), dennoch wird der Begriff TIA im klinischen Alltag häufig gebraucht. Der Begriff PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit) wurde inzwischen verlassen. Im Gegensatz zur fokalen Ischämie verursacht eine generalisierte Reduktion des zerebralen Blutflusses (CBF) aufgrund einer systemischen Hypotonie oder globalen Hypoxie (z.B. bei kardialer Arrhythmie, Myokardinfarkt oder hämorrhagischem Schock) eine Synkope (Kap. 8). Hält die Perfusionsminderung länger an, kommt es zu Grenzzoneninfarkten (Endstromgebiet, „letzte Wiese“) zwischen den Versorgungsterritorien der großen Hirnarterien oder auch zu ausgedehnten ubiquitären Hirngewebsnekrosen. Dieser Vorgang wird als *globale zerebrale Ischämie* beschrieben. Die Folgen sind häufig ausgeprägte kognitive Einbußen, die unter dem Begriff der *hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie* eingeordnet werden (Kap. 22). Demgegenüber sind *fokale Ischämien* oder ischämische Hirninfarkte meist durch lokale atherothrombotische Prozesse der Hirngefäße oder embolisch aus proximalen Arterien oder (am häufigsten) dem Herzen verursacht. *Intrakranielle Hämorrhagien* verursachen neurologische Ausfälle durch raumfordernde Masseneffekte, direkte intraparenchymatöse Blutung, durch toxische Faktoren aus dem Blut und durch Erhöhung des intrakraniellen Druckes. Diskutiert wird auch, in welchem Ausmaß eine Tamponade der involvierten Umgebungsblutgefäße für sekundär ischämische Schädigungen verantwortlich zu machen ist. Nach neueren experimentellen Befunden kommt diesem sekundären ischämischen Mechanismus wahrscheinlich keine große Bedeutung zu – vielmehr

führt die Schädigung der Bluthirnschranke im interstitiellen Blutungsareal direkt/indirekt zum neuronalen Untergang, auch ohne dass größere Gefäße komprimiert werden.

Zugang zum Patienten

ZEREBROVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Oft suchen Patienten mit einem akuten Schlaganfall von sich aus nicht umgehend medizinische Hilfe, sei es weil meist keine Schmerzen zu beklagen sind, weil sie aufgrund ihrer Behinderung keine Hilfe holen können (Aphasie, Hemiparese), weil durch den Schlaganfall die Krankheitswahrnehmung beeinträchtigt ist (*Anosognosie*), oder das neurologische Defizit oft nur gering ausgeprägt ist, bzw. nur geringgradig den Alltag beeinträchtigt, oder während des Schlafes auftritt. Oft wird der Notarzt erst von Familienangehörigen oder Pflegepersonal verständigt, die das neurologische Defizit bemerken und als solches einordnen können. Leider werden in Deutschland allgemein nur 5 % der Schlaganfallpatienten lysiert. Daher sollte in jedem Fall schnellstmöglich der Weg über die Notfalldienste 112 veranlasst werden, um eine rasche Einweisung der Patienten mit der Möglichkeit einer Thrombolyse im Zeitfenster zu ermöglichen. Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko sollten dazu angehalten werden, Notfalldienste zu verständigen, wenn sie plötzlich eines der folgenden Symptome entwickeln: Verlust sensibler oder motorischer Funktionen einer Körperhälfte (fast 85 % der Patienten mit ischämischem Schlaganfall haben eine Hemiparese), Störungen des Sehens, der Gehfähigkeit oder der Sprache sowie des Sprachverständnisses bzw. bei akuten, massiven Kopfschmerzen.

Die Differentialdiagnose akut auftretender neurologischer Symptome umfasst neben den verschiedenen Formen des Schlaganfalls (ischämisch oder hämorrhagisch), epileptische Anfälle, intrakranielle Tumoren, Migräne und metabolische Enzephalopathien. Eine adäquate Fremdanamnese, die belegt, dass keine konvulsiven Entäußerungen vor Ausbildung der Symptome aufgetreten sind, schließt einen epileptischen Anfall weitestgehend aus. Tumoren können sich bisweilen erstmals mit einer akuten neurologischen Symptomatik klinisch manifestieren, vor allem wenn eine sekundäre Hämorrhagie, ein epileptischer Anfall oder ein Hydrozephalus auftreten. Eine Migräne kann auch ohne Kopfschmerzen gelegentlich wie eine zerebrale Ischämie auftreten, und dies sogar bei Patienten ohne ausgeprägte Migräneanamnese. Wenn

sich die neurologische Symptomatik im Rahmen einer Migräne ohne das Vorhandensein von Kopfschmerzen zeigt (*Migraine sans Migraine*, *azephale Migräne*), bleibt die Diagnose unter Umständen zunächst offen. Auch Patienten über 65 Jahre können ohne die Anamnese einer Migräne eine azephale Migräneform entwickeln. Hierbei steht oft eine halbseitige Symptomatik im Vordergrund, bei der die sensiblen und motorischen Symptome meist langsam, über einen Zeitraum von mehreren Minuten über den Körper wandern, wohingegen die Symptome beim ischämischen Insult schlagartig auftreten. Die Diagnose einer Migräne wird umso wahrscheinlicher, wenn die neurologischen Funktionsausfälle unterschiedlichen Gefäßterritorien zuzuordnen sind oder wenn typische visuelle Symptome, wie oszillierende Skotome, auftreten (Kap. 6). Zuweilen bleibt es aber schwierig, die Diagnose ohne entsprechende Vorgeschichte zu stellen, bis schließlich mehrere Episoden aufgetreten sind, ohne dass persistierende neurologische Defizite oder morphologische Schäden nachweisbar sind. Bei metabolischen Enzephalopathien kommt es typischerweise zu fluktuierenden Bewusstseinsminderungen ohne fokale neurologische Defizite. Demgegenüber kann ein Patient mit einem anamnestisch vorausgegangenem Schlaganfall oder einem Hirntrauma im Rahmen einer Sepsis oder bei Fieber eine Hemiparese entwickeln, welche sich jedoch auch rasch wieder zurückbildet, sobald der Infekt saniert ist. In diesem Fall „demaskieren“ metabolische Vorgänge ein altes Defizit.

Sobald die Diagnose eines Schlaganfalls gestellt wurde, ist umgehend eine zerebrale Bildgebung durchzuführen, um zwischen einem ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall differenzieren zu können (Abb. 21-1). Die Computertomografie ist die Standardmethode, um eine intrakranielle Blutung auszuschließen oder zu bestätigen (siehe „bildgebende Verfahren“). Liegt ein ischämischer Schlaganfall vor, so kann durch die Gabe des rekombinanten Gewebeplasminogenaktivators (rtPA) oder durch endovaskuläre Thrombektomie in einem entsprechenden Zeitfenster die Wiederherstellung der Hirndurchblutung günstig beeinflusst werden (siehe „Therapie“). Die medizinische Versorgung zur Reduktion von Komplikationen ist die nächste Priorität, gefolgt von einer geeigneten sekundärprophylaktischen Therapie. Beim ischämischen Schlaganfall existieren allgemeine Therapieprinzipien, um Folgeereignisse bei allen Patienten zu verhindern, während spezielle Strategien bei Patienten mit bestimmten Schlaganfallursachen, wie kardialer Embolie oder Stenose der A. carotis interna (ACI), effektiv sind. Die Subarachnoidalblutung ist die wichtigste behandelbare Ursache von hämorrhagischen Insulten, gefolgt von der hypertensiven int-

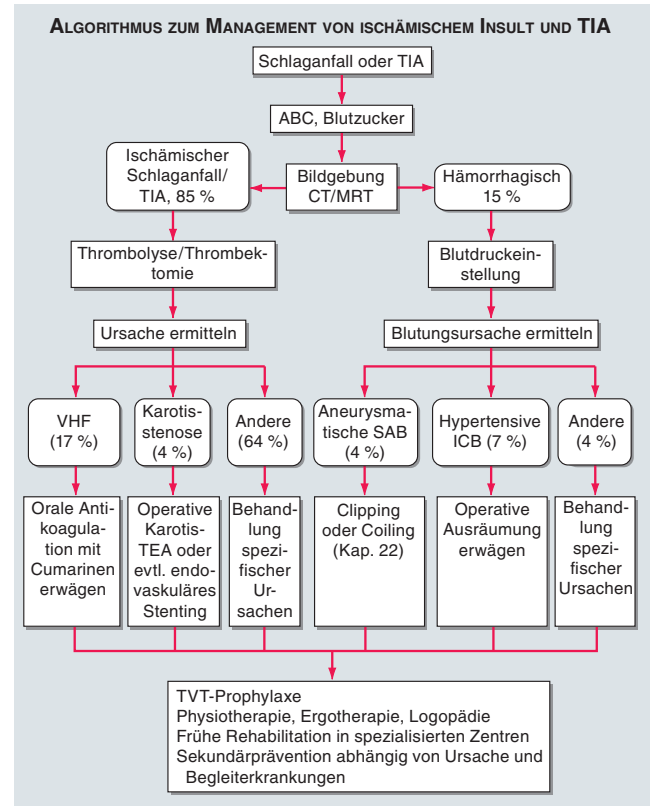


Abbildung 21-1

Algorithmus zum Management von Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Runde Kästen = Diagnosen, eckige Kästen = Interventionen. Abkürzungen: VHF = Vorhofflimmern; ABC = Airway, Breathing, Circulation; RR = Blutdruck; Karotis-TEA = Karotisthrombendarteriektomie; SAB = Subarachnoidalblutung; ICB = intrazerebrale Blutung; TVT = tiefe Venenthrombose.

rakraniellen Blutung. Die Prävention und Therapie der hypertensiven intrakraniellen Hämorrhagie wird später in diesem Kapitel besprochen. Die Subarachnoidalblutung wird in Kapitel 22 besprochen.

ISCHÄMISCHER SCHLAGANFALL

PATHOPHYSIOLOGIE

Ein plötzlicher Verschluss eines intrakraniellen Gefäßes verursacht eine kritische Reduktion der Blutzufuhr in dessen Versorgungsgebiet. Das Ausmaß der Reduktion der Durchblutung wird vom Vorhandensein eines Kollateralkreislaufs bestimmt, was wiederum von der individuellen vaskulären Anatomie und der exakten Stelle des Gefäßverschlusses abhängt. Ein vollständiges Sistieren der Blutzufuhr verursacht innerhalb von 4–10 Minuten den Untergang des betroffenen Hirngewebes; Werte unter 16–18 ml/min je 100 g Hirngewebe verursachen in-

300 nerhalb einer Stunde eine Infarzierung, während Werte unter 20 ml/min je 100 g eine Ischämie ohne Infarzierung verursachen, sofern die Ischämie nicht für mehrere Stunden bis Tage besteht. Falls die Blutzufuhr vor einer signifikanten Schädigung der Zellen wiederhergestellt wird, können neurologische Ausfälle im Sinne einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) reversibel sein. Gewebe, das den Infarktkern umgibt und obwohl ischämisch in seiner Funktion bislang nur reversibel eingeschränkt ist, wird als die *ischämische Penumbra* bezeichnet. Das Ausmaß der Penumbra kann mittels perfusionsdiffusionsgewichteter Magnetresonanztomografie abgeschätzt werden (siehe unten und Abb. 21-16). Sofern die Blutversorgung nicht wiederhergestellt wird, kommt es in der ischämischen Penumbra zum Infarkt. Somit ist die Rettung der Penumbra das Ziel aller revaskularisierenden Therapieansätze.

Die komplexen Prozesse, die im Rahmen der fokalen Ischämie auftreten, sind in **Abbildung 21-2** zusammengefasst. Zum Zelluntergang kommt es (stark vereinfacht) auf zwei verschiedenen Wegen: (1) eine zur Nekrose führende Kaskade, die insbesondere durch eine Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels verursacht wird und zu einem raschen Zusammenbruch des zellulären Zytoskeletts führt; und (2) eine apoptotische Kaskade, die zum programmierten Zelltod führt. Die Ischämie verursacht durch einen Glukosemangel, der wiederum zum Versagen der mitochondrialen ATP-Produktion führt, eine Nekrose. Durch den ATP-Mangel kommt es zur Beeinträchtigung der Ionenpumpen und zu einer Depolarisation der Zellmembran, verbunden mit einem Anstieg des intrazellulären Kalziums. Die zelluläre Depolarisation führt außerdem zur Glutamatfreisetzung aus den synaptischen Endigungen. Der Überschuss an extrazellulärem Glutamat bewirkt die Aktivierung postsynaptischer Glutamatrezeptoren, die wiederum zum neuronalen Kalziumeinstrom führt. Durch die Dysfunktion der Mitochondrien und die Schädigung der Zellmembran kommt es zur Bildung von freien Radikalen, die peroxidative Veränderungen der Plasmamembran verursachen und intrazelluläre Organellen schädigen. Weniger stark ausgeprägte Ischämien verursachen eher einen apoptotischen Zelltod mit Zelluntergang nach Tagen bis Wochen. Trotz intensiver Forschung gibt es bislang keine klinisch gesicherten Strategien, in diese Kaskaden einzugreifen. Es gilt als gesichert, dass Fieber die Ischämie ebenso dramatisch verschlechtert wie eine Hyperglykämie (Glukose > 11,1–16,7 mmol/l bzw. 200–300 mg/dl), sodass es wichtig ist, erhöhte Temperatur zu senken und einer Hyperglykämie vorzubeugen. Die Hypothermie und andere neuroprotektive Strategien sind Gegenstand kontinuierlicher klinischer Forschung (Kap. 22).

Rp **Behandlung ISCHÄMISCHER SCHLAGANFALL**

Der Schlaganfall ist unabhängig davon, um welchen Subtyp es sich handelt, stets ein medizinischer Notfall, der auch bei leichter Symptomatik ohne zeitliche Verzögerung behandelt werden muss. Nach der Diagnose eines Schlaganfalls sollte ein strukturierter Prozess aus Behandlung und weiteren Untersuchungen folgen (Tab. 21-1). Vordringliches Ziel ist das Vermeiden eines irreversiblen Hirnschadens. Zeit ist der wichtigste Faktor („time is brain“). Nach Stabilisierung der Vitalfunktionen und Sicherung der Atemwege, sollte notfallmäßig eine zerebrale Bildgebung (natives CT oder MRT) erfolgen, um zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall zu differenzieren, da es keine verlässlichen klinischen Unterscheidungskriterien gibt, obwohl eine stärker reduzierte Bewusstseinslage und höhere initiale Blutdruckwerte eher für eine Blutung und ein fluktuierendes oder remittierendes Funktionsdefizit eher auf eine Ischämie hindeuten können. Die Behandlungsmethoden zur Verminderung des von der Infarzierung bedrohten Gewebeanteils und zur Verbesserung des klinischen Outcomes lassen sich in sechs Kategorien einteilen: (1) allgemeine Maßnahmen, (2) Thrombolyse, (3) endovaskuläre Techniken, (4) Thrombozytenaggregationshemmung, (5) Neuroprotektion und (6) „Stroke Units“ und spezialisierte Rehabilitationszentren

ALLGEMEINE MASSNAHMEN Kommt es zum Schlaganfall, so ist die Rettung des von der Infarzierung bedrohten ischämischen Gewebes Ziel der Notfalltherapie. Bei einem Hirninfarkt muss eine bestmögliche Perfusion in der ischämischen Umgebung (Penumbra) des Ischämiekerns aufrechterhalten werden. Dabei muss vor allem auch auf die allgemeinen Risiken eines bettlägerigen Patienten geachtet werden, wie Infektionen (von Lunge, Harnwegen und Haut) und tiefen Venenthrombosen (TVT) mit Lungenembolie. Viele Ärzte verordnen Kompressionsstrümpfe zur Vermeidung einer TBVT; die subkutane Gabe von Heparin wird ebenfalls empfohlen.

Da der Kollateralfloss im Infarktareal blutdruckabhängig ist, wird eine Blutdrucksenkung in der Akutsituation kontrovers diskutiert. Im europäischen Raum werden hypertensive Werte bis 220/120 mmHg toleriert. Ein erhöhter Blutdruck sollte nur bei Vorliegen eines malignen Hypertonus, einem begleitendem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, akutem Nierenversagen oder bei Blutdruckwerten über 220/120 mmHg und geplanter Thrombolyse gesenkt werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen unterschiedlicher miteinander konkurrierender Behandlungsnotwendigkeiten von Myokard und Gehirn bzw. hypertensiven Entgleisungen (> 220/120 mmHg) sollte zunächst der Blutdruck durch Alphablocker (Urapidil) gesenkt werden. Hier ist die Applikation kleinerer Dosen zu bevorzugen, um einen zu schnellen und zu tiefen Blutdruckabfall zu vermeiden. Der vermutete