

Pathophysiologie

Der A.-cerebri-media-Stamm, die Arterien des Circulus arteriosus Willisii (A1-Segment, A. communicans anterior und posterior und P1-Segment) sowie die Basilar- und Vertebralarterien speisen 30–300- μm -starke Gefäß-**äste (Abb. 21-4)**, welche die graue- und weiße Substanz von Zerebrum und Hirnstamm versorgen. Durch eine atherothrombotische Erkrankung an ihrem Abgang oder durch Entwicklung lipohyalinotischer Wandverdickungen im Verlauf können diese Zweige okkludieren. Eine Thrombose dieser Gefäße führt zu Infarkten, die man als Lakunen (lat. für „Flüssigkeitsansammlung“, „Lache“, nachweisbar bei Autopsie dieser Gehirne) bezeichnet. Sie weisen Durchmesser von 3 mm bis 2 cm auf. Hauptrisikofaktoren sind arterielle Hypertonie und höheres Lebensalter.

Klinisches Bild

Die bekanntesten lakunären Syndrome (nach Fisher) sind: (1) die rein motorische Hemiparese (*Pure Motor Stroke*) durch einen Infarkt im hinteren Schenkel der Capsula interna oder der Brücke, Gesicht, Arm und Bein sind fast immer betroffen, (2) die rein sensorische Halbseitensymptomatik (*Pure Sensory Stroke*) durch eine Infarzierung im ventrolateralen Thalamus, (3) die *ataktische Hemiparese* durch einen Infarkt im Bereich der Brücke, (4) eine Dysarthrie mit Arm- und Handparese (*Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom*) durch Infarzierung der Brücke oder im Bereich des Knies der Capsula interna, (5) die rein motorische Hemiparese mit motorischer (Broca-)Aphasie durch thrombotischen Verschluss eines der lentikulostriatalen Äste, die das Knie und den vorderen Anteil der Capsula interna sowie das angrenzende Marklager der Corona radiata versorgen. **Multiple lakunäre Infarkte können zu einer Pseudobulbärparalyse (mit Dysarthrie und Dysphagie) mit Affektlabilität, psychomotorischer Verlangsamung, Abulie sowie bilateralen Pyramidenbahnzeichen führen.**

Transiente Symptome (lakunäre TIA) können einem lakunären Infarkt vorausgehen; sie können mehrfach pro Tag auftreten und dauern meist nur Minuten an. Oft kommt es bei lakunären Schlaganfällen innerhalb von Stunden bis Tagen zu einer fast kompletten Rückbildung der Symptomatik, im Gegenteil zum makroangiopathischen Infarkt. Die Symptomatik kann auch innerhalb von Wochen oder Monaten noch vollständig remitieren. Allerdings kann es in manchen Fällen auch zu einer gravierenden permanenten Schädigung kommen. Oftmals ist auch eine kombinierte antithrombotische

Therapie nicht ausreichend, um einen Schlaganfall mit „stotternden Lakunen“ zu verhindern.

Eine makroangiopathische Ursache (thrombotisch oder embolisch) kann zu Beginn wie ein lakunäres Syndrom erscheinen, wenn kleinere Äste betroffen sind. Daher sollte auch bei diesen Patienten die Suche nach Emboliequellen (Herz und Karotiden) nicht vernachlässigt werden. Zu beachten ist, dass weder das klinische Bild noch ein früher topografisch eindeutiger Befund in der Bildgebung (MR-DWI) an typischer Stelle die Diagnose einer Mikroangiopathie sichert: Bisweilen imitieren hämodynamisch weitgehend kompensierte Perfusionsminderungen (MR-PWI) eine subkortikale Ischämie im Randgebiet eines größeren arteriellen Versorgungsgebiets oder es liegen überlappende Mechanismen (hämodynamisch, embolisch, mikroangiopathisch) gleichzeitig (15–25 %) vor, ohne dass eine eindeutige Zuordnung gelingt. Die Sekundärprävention von lakunären Schlaganfällen umfasst die Modifizierung von Risikofaktoren, insbesondere die Senkung des Blutdrucks (siehe unten, Primär- und Sekundärprävention).

SELTENE URSACHEN VON SCHLAGANFÄLLEN

(Tab. 21-2) *Hyperkoagulopathien* führen in erster Linie zu einem erhöhten Thromboserisiko im venösen System und können daher Ursache einer Sinusthrombose sein. Ein Protein-S-Mangel sowie eine Hyperhomozysteinämie können ebenfalls zu arteriellen Thrombosen führen. Auch ein systemischer Lupus erythematoses mit Libman-Sachs-Endokarditis kann Ursache embolischer Infarkte sein, wobei diese klinischen Erscheinungsformen auch im Rahmen eines so genannten Antiphospholipidsyndroms auftreten können, welches zur Schlaganfallprävention eine langfristige Antikoagulation notwendig macht.

Die *Sinusthrombose* der lateralen oder sagittalen Sinus oder der kleinen kortikalen Venen (kortikale Venenthrombosen) kann als Komplikation bei Schwangerschaften und postpartal im Rahmen einer Sepsis sowie bei intrakraniellen Infektionen (Meningitis) und ausgeprägter Dehydratation auftreten. Sie findet sich gehäuft bei Patienten mit einer diagnostisch gesicherten Thrombophilie (Tab. 21-2), bei Polzythämie, Sichelzellanämie, Protein-C- oder -S-Mangel sowie bei der Faktor-V-Leiden-Mutation (Resistenz gegen aktiviertes Protein-C), Antithrombin-III-Mangel, Hyperhomozysteinämie oder der Prothrombin-G20210-Mutation. Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen und eine Prothrombin-G20210-Mutation aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Sinusthrombosen oder Hirnvenenthrombosen. Symptomatisch werden die Patienten mit Kopfschmerzen und fokalen neurologischen Ausfällen

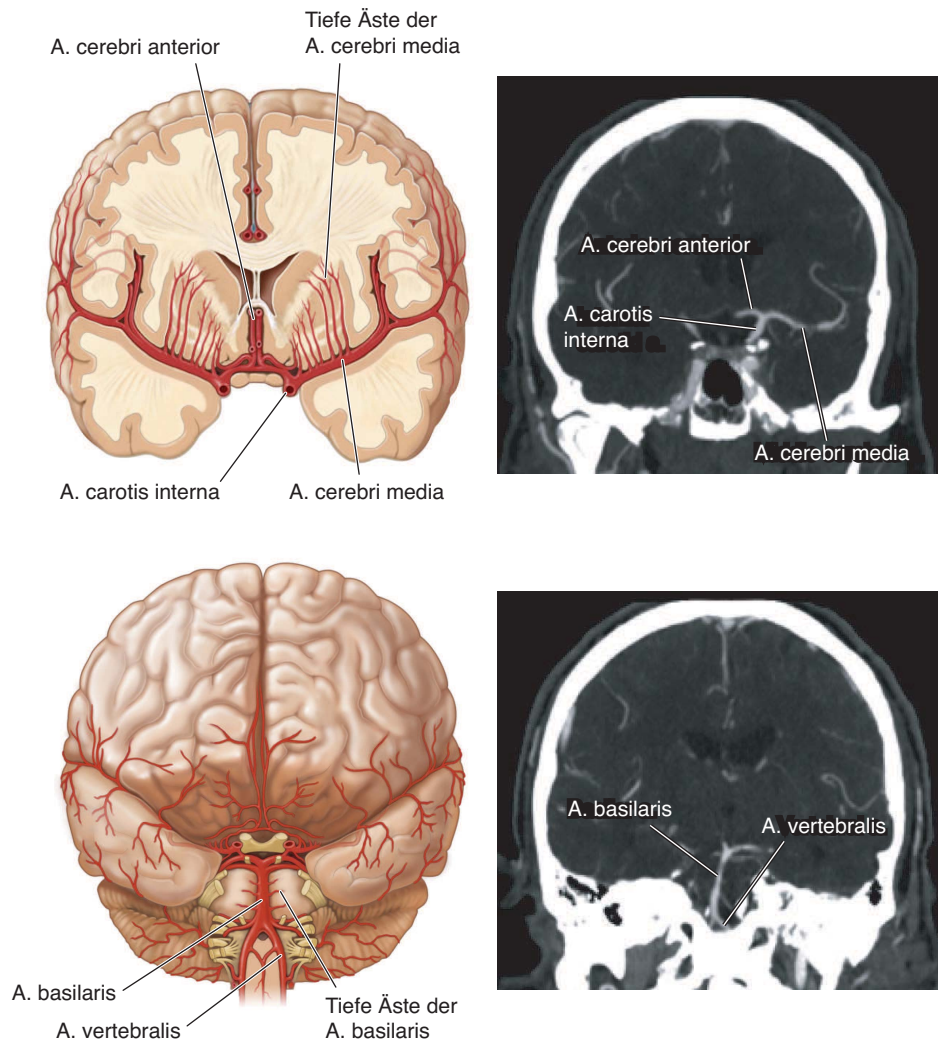


Abbildung 21-4

Zeichnung und rekonstruiertes CT-Angiogramm in Koronarebene, abgebildet sind die tiefen Perforansäste, die beim mikroangiopathischen Schlaganfall betroffen sind. Im anterioren Stromgebiet, die vom proximalen Anteil der A. cerebri media und A. cerebri anterior ausgehenden lentikulostriatalen Arterien versorgen tiefe subkortikale Strukturen (**obere Bilder**). In der posterioren Zirkulation versorgen gleichartige Ar-

terien, die den Aa. vertebrales und der A. basilaris entspringen, den Hirnstamm (**untere Bilder**). Die Okklusion eines dieser Gefäße führt zu umschriebenen Infarkten, die man als Lakunen (lat. für „Flüssigkeitsansammlung“, „Lache“) bezeichnet. Diese Gefäße sind zu klein, um sie mit einer CT-Angiografie darzustellen.

(v.a. Paraparesen) und epileptischen Anfällen. Oft ist eine akut durchgeführte Computertomografie unauffällig, später kann eine intrakranielle venöse Blutung zur Darstellung kommen. Früher lässt sich eine Sinusthrombose und Hirnvenenthrombose mittels einer MR-Venografie oder einer konventionellen Angiografie darstellen. Abhängig vom Ausmaß des Verschlusses kann es zu einer Zunahme des intrakraniellen Drucks mit konsekutivem Koma kommen. Es hat sich gezeigt, dass die Anwendung von intravenösem Heparin, unabhängig vom Bestehen intrakranieller Hämorrhagien, die Morbidität und Mortalität senken kann, wobei die Langzeitprognose im Allgemeinen ohnehin gut ist. Auch eine Blutung (Stauungsblutung) ist bei gesicherter Sinusthrombose eine Indi-

kation und keine Kontraindikation für die Antikoagulation. Heparin verhindert eine weitere Thrombosierung und reduziert den venösen Druck sowie ischämische Folgeerscheinungen. Wenn sich keine zugrunde liegende Hyperkoagulabilität finden lässt, behandeln viele Ärzte nach initialer Heparinisierung für zunächst 3–6 Monate mit Vitamin-K-Antagonisten und wechseln dann abhängig vom Ausmaß der Rekanalisierung der Venen zu Acetylsalicylsäure oder bei nachgewiesener Thromboseneigung auch auf unbestimmte Zeit auf eine orale Antikoagulation.

Die Sichelzellanämie ist eine typische Ursache für ischämische Schlaganfälle im Kindesalter. Eine Subgruppe von homozygoten Trägern dieser Hämoglobinmutation

314 zeigt bereits im frühen Kindesalter auftretende Schlaganfälle. Wegweisend kann eine erhöhte Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media sein, die mittels transkranieller Dopplersonografie bestimmt werden kann. Wurde bei Kindern eine erhöhte Flussgeschwindigkeit gemessen, so kann das Schlaganfallrisiko durch aggressive Austauschtransfusionen drastisch gesenkt werden. Jedoch steigt das Risiko, als auch die Flussgeschwindigkeit umgehend wieder an, sobald die Transfusionstherapie eingestellt wird.

Die *fibromuskuläre Dysplasie* betrifft auch die zerebralen Arterien und tritt hauptsächlich bei Frauen auf. Karotiden und Vertebralarterien zeigen typischerweise „gänsegurgelartige“ Einschnürungen im Wechsel mit dilatativ veränderten Gefäßabschnitten. Eine Gefäßobstruktion tritt meist nur inkomplett auf. Dieser Prozess bleibt in der Regel asymptomatisch, kann jedoch mit einem Strömungsgeräusch assoziiert sein oder zu transitorisch ischämischen Attacken bzw. zu einem manifesten Schlaganfall führen. Eine Beteiligung der renalen Arterien ist häufig und kann eine Hypertonie verursachen, bei Verdacht auf das Vorliegen einer fibromuskulären Dysplasie, sollten die Nierenarterien daher untersucht werden. Ursache und natürlicher Verlauf der fibromuskulären Dysplasie sind nicht bekannt. TIA und Schlaganfall treten nur auf, wenn eine Arterie hochgradig verengt ist oder disseziert. Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung sind vermutlich hilfreich.

Die *Arteriitis temporalis* (Riesenzellarteriitis) ist eine recht häufige Erkrankung älterer Menschen, bei der vor allem die Externaäste des Karotissystems, insbesondere die Temporalarterien, chronische granulomatöse Veränderungen mit Riesenzellen aufweisen, jedoch können auch andere Gefäße betroffen sein. Bei Befall der A. ophthalmica (in etwa 30 % betroffen) kann es durch Verschluss retinaler und choroïdaler Gefäße zum irreversiblen Visusverlust kommen. Dies kann durch eine rechtzeitige hoch dosierte Therapie mit Glukokortikoiden verhindert werden. Die Arteriitis temporalis führt nur selten zum Schlaganfall, am häufigsten ist das vertebrobasiläre Stromgebiet betroffen. Die A. carotis interna ist meist nicht befallen. Eine idiopathische Riesenzellarteriitis unter Einbeziehung der großen Gefäße, die aus dem Aortenbogen hervorgehen (*Takayasu-Arteriitis*), kann in seltensten Fällen zu einem Karotis- oder Vertebralarterienverschluss führen. Die Takayasu-Arteriitis ist in der westlichen Hemisphäre selten.

Die nekrotisierende Arteriitis tritt isoliert oder bei generalisierter Polyarteriitis nodosa (PAN) und bei Wegener-Granulomatose auf und betrifft bei der Polyarteriitis nodosa hauptsächlich die mittelgroßen und bei der Wegener-Granulomatose die kleinen, distalen Äste der intrakraniellen Gefäße. Selten kann sich auch die mikroskopische Panarteriitis (mPAN) als eine zerebrale Vasku-

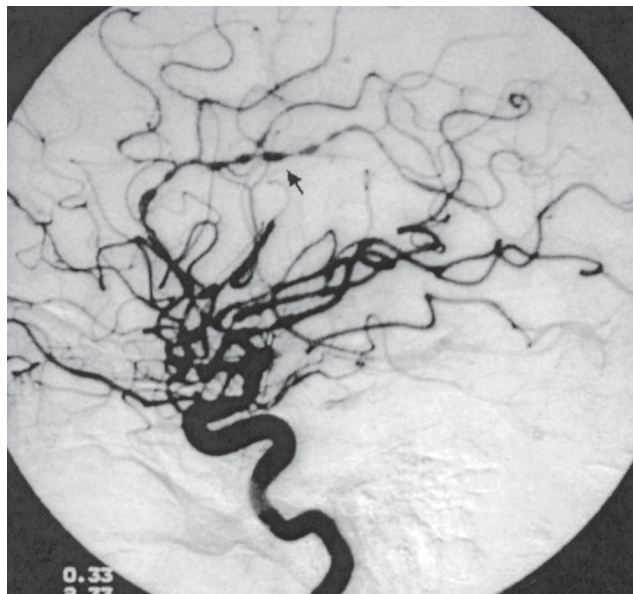


Abbildung 21-5
Zerebrale Angiografie eines 32-jährigen, männlichen Patienten mit zentralnervöser Vaskulitis. Ausgeprägte perlschnurartige Gefäßveränderungen (*Pfeil*) sind eine typische Manifestation der Vaskulitis.

litis der kleinen, selten auch der mittelgroßen Gefäße manifestieren, gegenüber der Wegener-Granulomatose finden sich hier jedoch keine Granulome. Folgen sind kleine ischämische Infarkte des Gehirns, des N. opticus und des Rückenmarks. Der Liquor weist oft eine Pleozytose bei erhöhtem Gesamteiweiß auf. Eine *primär zentralnervöse Vaskulitis* ist sehr selten; betroffen sind vor allem die kleinen oder mittelgroßen Gefäße. Die Diagnose wird durch eine Hirnbiopsie oder eine hochauflösende konventionelle Angiografie gesichert (**Abb. 21-5**). Darüber hinaus ist eine Autoantikörperdiagnostik erforderlich. Das differentialdiagnostische Spektrum umfasst eine infektiöse Genese (tuberkulös, mykotisch), die Atherosklerose, Embolien, Kollagenosen, die Sarkoidose, das angiozentrische Lymphom, eine Meningitis carcinomatosa, Vasospasmen und Drogen (Kokain, Heroin). Manche Fälle treten postpartum auf, sind aber meist selbstlimitierend. Patienten mit einer zerebralen Vaskulitis präsentieren sich mit fortschreitenden Infarkten der weißen und grauen Substanz, starkem Kopfschmerz und konsekutiv zunehmend kognitiven Defiziten. Zur Prävention weiterer Ischämien wird meist eine aggressive immunsuppressive Therapie in Form von Glukokortikoiden oder Cyclophosphamid empfohlen. Eine sorgfältige Abklärung zum Ausschluss einer infektiösen Ursache (z.B. Tuberkulose) ist essenziell vor der Initiierung einer immunsuppressiven Therapie. Der Krankheitsverlauf kann, abhängig von der Dauer der Erkrankung, unter Umständen sehr günstig ausfallen, mit Rückbildung neurologischer Defizite, es gibt jedoch auch tödliche Verläufe.

Drogen, vor allem Amphetamine und Kokain, aber auch Ergotamin können Schlaganfälle aufgrund einer akuten hypertensiven Entgleisung, von Vasospasmen sowie durch eine drogeninduzierte Vaskulitis hervorrufen. Die einzige Therapie ist die Abstinenz von diesen Stoffen, da Daten über andere Formen der Behandlung nicht vorliegen. Außerdem kann eine Arteriitis infolge einer bakteriellen, tuberkulösen oder syphilitischen Meningitis auftreten.

Die *Moya-Moya-Krankheit* ist eine noch weitgehend ungeklärte Gefäßverschlusserkrankung, die vor allem die großen intrakraniellen Arterien und insbesondere die distale A. carotis interna sowie den Hauptstamm der A. cerebri media und der A. cerebri anterior betrifft. Eine inflammatorische Gefäßbeteiligung lässt sich nicht nachweisen. Die lentikulostriatalen Arterien entwickeln im Laufe der Erkrankung ein komplexes Kollateralsystem (rete mirabile), welche in konventionell-angiografischer Darstellung den Eindruck einer „Rauchwolke“ (auf Japanisch „moya-moya“) erzeugt. Weitere Kollateralen werden transdural zwischen den kortikalen Oberflächenästen und den meningealen- bzw. Hautgefäßarterien ausgebildet. Die Erkrankung kommt vor allem bei asiatischen Kindern oder jungen Erwachsenen vor, kann jedoch selten auch bei älteren Patienten mit Atherosklerose in Erscheinung treten. Die Ätiologie der kindlichen Form ist unbekannt. Da es durch Ruptur transduraler Anastomosenwege zur intrakraniellen Blutung kommen kann, ist die Gabe von Antikoagulanzen potenziell gefährlich. Es kann zur Ruptur des dilatierten lentikulostriatalen Systems mit parenchymalen Blutungen kommen. Andererseits kann eine Gefäßokklusion der distalen Hirnarterien große Territorialinfarkte bedingen. EC-IC-Bypässe können das Auftreten von Schlaganfällen und Hämorrhagien verhindern, eine hinreichende Indikationsgrundlage existiert allerdings bei dieser seltenen Erkrankung nicht.

Eine *reversible posteriore Leukenzephalopathie* kann nach einer Kopfverletzung, im Rahmen einer Migräne, durch sympathomimetische, zytotoxische und immunsuppressive Substanzen, einer hypertensiven Entgleisung, sowie postpartal auftreten. Die Pathogenese ist ungeklärt, aber es scheint eine ausgedehnte zerebrale Vasokonstriktion als auch ein Ödem aufzutreten. Die Patienten klagen über Kopfschmerzen und weisen fluktuierende neurologische, insbesondere visuelle Symptome auf sowie neuropsychologische Auffälligkeiten. Manchmal entsteht eine zerebrale Ischämie, jedoch weisen klinische und bildgebende Untersuchungen, wie die Magnetresonanztomografie (MRT) darauf hin, dass die Ischämie oft komplett reversibel ist. Die MRT zeigt oft charakteristische Befunde in der T2-, FLAIR-Sequenz: bilateralsymmetrische, parietookzipital betonte Signalintensitäten. Der Begriff reversible posteriore Leukenzephalopa-

thie ist missverständlich, denn weder die posteriore Lokalisation, der Begriff der Leukenzephalopathie (da auch der Kortex betroffen sein kann) noch die Reversibilität (durch Störungen der Mikrozirkulation kommt es zu irreversiblen Infarkten) sind bei dieser ätiologisch ungeklärten Erkrankung immer vorhanden. Wahrscheinlich ist die Ursache dieser Erkrankung eine Endothelopathie mit Bluthirnschrankenstörung.

Die *Binswanger-Krankheit* (chronisch progrediente subkortikale Enzephalopathie) ist eine seltene Erkrankungsform, bei der es zu einer subakuten Infarzierung des Marklagers kommt. Computer- und Magnetresonanztomografie zeigen periventrikuläre Marklagerveränderungen mit Gliose. Zugrunde liegt eine Lipohyalinose der kleinen perforierenden Marklagergefäße, die auch bei hypertensiven Veränderungen auftreten kann. Meist finden sich begleitend lakunäre Infarkte. Die Binswanger-Krankheit wird als eine Form der Grenzzoneninfarzierung des Marklagers im Versorgungsgrenzgebiet der perforierenden Marklagerarterien des Circulus arteriosus Willisii sowie des Kortex diskutiert. Die pathophysiologische Grundlage der Erkrankung ist nicht geklärt, jedoch sind typischerweise ältere Patienten mit langjähriger Bluthochdruckerkrankung betroffen. Die erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts beschriebene, mit einer Demenz einhergehende Erkrankung, die unter dem Namen Binswanger initial histologisch als Trias von subkortikaler Marklagerveränderung mit lakunären Infarkten unter Erhalt der subkortikalen U-Fasern definiert war, ist wahrscheinlich selten oder nicht existent. Viel häufiger kommt eine heute als subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (SVE) bekannte Mikroangiopathie vor, die lakunäre Syndrome bzw. asymptotische Lakunen und ausgedehnte periventrikuläre, meist frontal betonte Marklagerveränderungen kombiniert und ohne Territorialinfarkte bei normal großen Hirnarterien – also ohne hämodynamische Beeinträchtigung der Grenzstromterritorien – verläuft. Neben rezidivierenden Schlaganfällen sind dyspraktische Gangstörungen Leitsymptome; erst spät tritt eine milde subkortikale Demenz hinzu. Die Behandlung spricht in den ersten Jahren gut auf NMDA-Antagonisten vom Amantadintyp an. Sie ist in Symptomatik und Verlauf CADASIL ähnlich und regelhaft mit einem metabolischen Syndrom assoziiert (Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperhomozysteinämie).

CADASIL (zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie) ist eine monogenetische Erkrankung mit mikroangiopathischen subkortikalen Insulten, langsam progredienter Demenz und ausgedehnten symmetrischen Marklagerveränderungen, die sich MR-tomografisch darstellen lassen. Etwa 40 % der Patienten haben eine Migräne mit Aura, die sich häufig mit transienten moto-

rischen oder sensorischen Defiziten manifestiert. Die Erkrankung manifestiert sich meist in der vierten oder fünften Lebensdekade und tritt ohne Hypertonie auf. Diese autosomal dominant vererbte Erkrankung ist mit einer Mutation auf dem Notch-3-Gen einer hochkonservierten Genfamilie in Zusammenhang zu bringen. Die Mutation ist durch Vervielfältigung des epidermalen Wachstumsfaktors in der extrazellulären Domäne charakterisiert. Andere monogenetisch bedingte Schlaganfallsyndrome sind die zerebrale autosomal rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CARASIL) und die hereditäre Endothelopathie, Retinopathie, Nephropathie und Schlaganfall (HERNS). Bei der Fabry-Krankheit besteht ebenfalls eine Arteriopathie der großen Gefäße, als auch mikroangiopathische Infarkte, der zugrunde liegende Mechanismus ist ungeklärt.

TRANSITORISCH ISCHÄMISCHE ATTACKEN

Transitorisch ischämische Attacken (TIA) sind als kurz anhaltende Episoden von Schlaganfallsymptomen definiert; die Standarddefinition umfasst zwar 24 Stunden, wobei 90 % aller TIA nur weniger als 60 Minuten dauern. Bei einem hohen Prozentsatz sind in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie (DWI) Veränderungen nachweisbar. Die Ursachen einer TIA entsprechen denen eines ischämischen Schlaganfalls. Da TIA einen Schlaganfall ankündigen können, sind sie bedeutende Risikofaktoren, die separat betrachtet werden müssen. Eine TIA kann durch Embolie oder Thrombose eines intrakraniellen Gefäßes ausgelöst werden. Allerdings kommt es zur Wiedereröffnung des betroffenen Gefäßes und somit zur Wiederherstellung der neurologischen Funktionen. Obwohl keine neurologischen Ausfälle persistieren, entstehen bei 15–50 % der TIA ischämische Läsionen im Gehirn, die mittels Magnetresonanztomografie dargestellt werden können. Neuere Definitionen kategorisieren jede neu aufgetretene zerebrale Läsion als manifesten ischämischen Insult, unabhängig von der Dauer der Symptome. Der Begriff bzw. die Kategorie TIA ist jedoch nach wie vor weit verbreitet und wird auch in Studien benutzt.

Neben den unten beschriebenen Schlaganfallsyndromen gibt es einige spezielle TIA-Syndrome, die besondere Beachtung verdienen. Die *Amaurosis fugax*, eine transiente monokuläre Blindheit, wird durch die Embolie der Zentralarterie der Retina verursacht und kann auf eine Stenose der A. carotis interna oder eine Erkrankung von Augengefäßen hinweisen.

Das Schlaganfallrisiko nach einer TIA beträgt etwa 10–15 % innerhalb der ersten drei Monate, die meisten Ereignisse treten in den ersten drei Tagen auf. Besonders

gefährdet sind Patienten mit zerebralen Symptomen gegenüber denen mit einer Amaurosis fugax. Daher ist eine rasche Diagnosestellung und Behandlung erforderlich. In der prospektiven EXPRESS-Studie (Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke), konnte gezeigt werden, dass durch eine frühzeitige Diagnose und eine aggressive präventive Therapie bei Verdacht auf TIA und „minor stroke“ das 90-Tage-Risiko für einen Schlaganfall bzw. eine Schlaganfallrezidiv um 80 % gesenkt werden kann. Die Ergebnisse müssen noch durch Langzeitstudien bestätigt werden, zeigen aber schon jetzt deutlich die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnostik und präventiven Therapie. Da die möglichen Ätiologien von TIA und Schlaganfall identisch sind, ist auch die Vorgehensweise dieselbe (Tab. 21-1 und 21-3). Die rasche klinische Besserung im Rahmen einer TIA (ob es sich wirklich darum handelt, weiß man definitionsgemäß erst nach Stunden) ist eine Kontraindikation für eine Thrombolyse dar. Daher ist es sinnvoll, in den ersten Stunden von einem akuten Schlaganfall auszugehen, insbesondere wenn in der Magnetresonanztomografie, DWI oder Computertomografie schon eine Ischämiezone demarkiert ist. Solche Patienten sind keine Risikopatienten mehr, sondern tragen die vollen Konsequenzen eines manifesten Hirninfarkts. Zur Abschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos post TIA eignet sich der ABCD-Score (Age, Bloodpressure, Clinical features, Duration of Symptoms). Die Auswirkungen einer akuten thrombolytischen Therapie bei TIA wurden bisher nicht untersucht, aber ein positiver Effekt ist anzunehmen.

RISIKOFAKTOREN VON ISCHÄMISCHEM SCHLAGANFALL UND TIA

Aufdeckung und Kontrolle von modifizierbaren Risikofaktoren ist die beste Strategie, um Schlaganfälle zu vermeiden – auf diese Art könnte die Gesamtzahl der Schlaganfälle erheblich gesenkt werden (Tab. 21-4).

PRIMÄR- UND SEKUNDÄR-PROPHYLAXE VON ISCHÄMISCHEM SCHLAGANFALL UND TIA

Grundlagen

Konservative und operative Interventionen sowie vor allem Änderungen der Lebensweise können einem Schlaganfall vorbeugen. Manche dieser Ansätze können wegen ihrer geringen Kosten und minimalen Risiken breit eingesetzt werden, andere sind teuer oder weisen ein beträchtliches Risiko auf und sollten daher zunächst auf Hochrisikopatienten beschränkt werden.

Die Erhebung von *klinischen Risikoprofilen* kann bei der Auswahl der geeigneten Prävention helfen. Neben den bekannten Risikofaktoren (siehe oben) sind bestimmte klinische Charakteristika mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert (Tab. 21–4).

Atherosklerotische Risikofaktoren

Höheres Alter, in der Familienanamnese bekannte thrombotische Schlaganfälle, Diabetes mellitus, Hypertonie, Nikotinabusus, veränderte Cholesterinspiegel (insbesondere niedriges High-density-Lipoprotein, HDL, und/oder hohes Low-density-Lipoprotein, LDL) und andere Faktoren sind entweder bewiesene oder wahrscheinliche Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls, hauptsächlich durch ihre Verbindung zur Atherosklerose. Das Schlaganfallrisiko wird abhängig von der Ursache stark durch einen bereits vorausgegangenen Schlaganfall oder eine TIA erhöht. Viele Herzkrankheiten prädisponieren für das Auftreten von Schlaganfällen, wie Vorhofflimmern oder ein erst kurze Zeit zurückliegender Myokardinfarkt. Auch orale Kontrazeptiva, Hormonsubstitution und bestimmte hereditäre oder erworbene Hyperkoagulopathien können das Schlaganfallrisiko leicht erhöhen. Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor. Im Allgemeinen sollte jeder Patient mit Hypertonie behandelt werden, v.a. auch bei zerebrovaskulärer Erkrankung. Auch für ältere Patienten konnte der Wert einer Senkung des systolischen Blutdrucks eindeutig belegt werden. Das Schlaganfallrisiko sinkt noch stärker, wenn der Blutdruck unter die Werte abgesenkt wird, die traditionell einen Hypertonus definieren. Eindeutige Daten für die Überlegenheit einer bestimmten Substanzklasse existieren nicht, daher können grundsätzlich alle Substanzenklassen zunächst als Mittel der ersten Wahl angesehen werden, wobei neuere Medikamente, wie Angiotensin-Rezeptorblocker, und Kalziumantagonisten einen geringfügigen Vorteil in der Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse zeigen. Es gibt Hinweise, wonach die Kombinationstherapie aus Betablocker und Diuretikum der Therapie mit ACE-Hemmer und Kalziumantagonist unterlegen ist. In England und Wales wurden vor kurzem vom National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) neue Leitlinien auf der Basis einer großen Metaanalyse veröffentlicht, die den Einsatz von Betablockern nicht mehr als Therapie der ersten Wahl bei arterieller Hypertonie empfehlen. Alphablocker haben hinsichtlich der präventiven Wirkung einen signifikant schlechteren Effekt.

Inzwischen haben mehrere Studien gezeigt, dass Statine das Schlaganfallrisiko auch bei Patienten mit normalen LDL- und HDL-Werten deutlich senken. Cholesterinunabhängig weisen Statine eine plaquestabilisierende,

vasodilatatorische, blutdrucksenkende und auch antiinflammatorische Wirkung auf. Die Ergebnisse bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Dyslipidämien mit einer Senkung des relativen Risikos für einen Schlaganfall um 16–30 % sind beeindruckend. Die Daten der SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) zeigen eine signifikante Risikoreduktion für einen sekundären Insult bei Zustand nach Schlaganfall oder TIA, unter einer Therapie mit 80 mg Atorvastatin täglich. Darüber hinaus gibt es sowohl klinische, als auch experimentelle Daten, die darauf hinweisen, dass auch die akute Statintherapie (innerhalb eines bestimmten Zeitfensters) bei Schlaganfallpatienten einen positiven Effekt auf das neurologische Outcome hat. Hinsichtlich der Primärprävention richtet sich die Lipidtherapie nach der vorliegenden LD-Lipidkonstellation und dem individuellen Risikoprofil des Patienten. Vom Rauchen sollte grundsätzlich jedem Patienten abgeraten werden. Ob die engmaschige Blutzuckerkontrolle bei Diabetikern das Schlaganfallrisiko senkt, ist umstritten, obwohl Diabetes mellitus per se ein Risikofaktor ist. Positive Effekte einer aggressiven Hypertonietherapie (zu bevorzugen sind hier AT1-Blocker und ACE-Hemmer), dem Einsatz von Statinen, als auch der Gabe von Pioglitazon (einem Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors γ) sind belegt.

Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer verhindern atherothrombotische Ereignisse, einschließlich TIA und Schlaganfall, indem sie die Bildung intraarterieller Thrombozytenaggregate verhindern, welche in erkrankten Arterien entstehen und die Bildung eines Thrombus induzieren können, welcher die Arterie direkt verschließt oder in den distalen Kreislauf embolisiert. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und die Kombination aus Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol werden für diesen Zweck am häufigsten eingesetzt. Ticlopidin wurde wegen seiner Nebenwirkungen weitgehend verlassen.

Acetylsalicylsäure ist der am besten untersuchte Thrombozytenaggregationshemmer. Seine Wirkung auf die Thrombozyten wird über eine Acetylierung der Cyclooxygenase erreicht, wodurch die Bildung von Thromboxan A₂, einem die Thrombozytenaggregation fördernden und vasokonstriktiv wirkenden Prostaglandin, in den Thrombozyten irreversibel gehemmt wird. Dieser Effekt ist permanent und hält gewöhnlich für die gesamte achttägige Lebensdauer der Thrombozyten an. Paradoxerweise hemmt ASS auch die Bildung von Prostazyklin, einem aggregationshemmenden, aber vasodilatatorisch wirksamen Prostaglandin in den Endothelzellen. Dieser Effekt ist transient. Sobald ASS aus dem Blut aus-

318 gewaschen ist, produzieren die kernhaltigen Endothelzellen wieder Prostazyklin. Niedrig dosiert führt die einmal tägliche Gabe von ASS zur Blockade von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten ohne ausgeprägte Beeinträchtigung der Prostazyklinbildung. Daher wird zur Schlaganfallprophylaxe eine tägliche Dosierung zwischen 50 und 325 mg empfohlen. Jedoch steigt mit einer Dosierung von mehr als 150 mg das Blutungsrisiko.

Ticlopidin und Clopidogrel blockieren den ADP-Rezeptor der Thrombozyten und verhindern dadurch eine Kaskade, die zu einer Aktivierung des Glykoproteinrezeptors IIb/IIIa mit Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten und nachfolgender Thrombozytenaggregation führt. Ticlopidin ist wirksamer als ASS. Es geht jedoch mit zahlreichen Nebenwirkungen einher, wie Diarrhö und Hautausschlägen, selten mit einer Neutropenie sowie mit einer thrombotisch thrombozytopenischen Purpura. Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen treten unter Clopidogrel nicht auf. Obwohl aus diesem Grunde inzwischen Clopidogrel statt Ticlopidin in der Schlaganfallprophylaxe eingesetzt wird, sollte man wissen, dass die CAPRIE-Studie (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) lediglich einen marginalen Vorteil gegenüber ASS gezeigt hat. Die groß angelegte randomisierte doppelblinde MATCH-Studie (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) verglich die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure mit der alleinigen Gabe von Clopidogrel zur Sekundärprävention von TIA und Schlaganfall und kam zu dem Ergebnis, dass die Kombination von Clopidogrel und ASS bei Schlaganfall-/TIA-Patienten nicht überlegen ist und ein höheres Risiko für Blutungskomplikationen birgt (3 % vs. 1 %). Auch CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) zeigte keinen Nutzen der Kombination von Clopidogrel und ASS versus ASS in einer Subgruppe von Patienten mit Zustand nach Schlaganfall oder TIA oder anderen kardiovaskulären Hochrisikofaktoren. Daher kann die Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel derzeit nicht empfohlen werden. Allerdings wurden bei den genannten Studien keine Patienten in der Akutphase nach Schlaganfall oder TIA eingeschlossen. In aktuellen Studien, wird derzeit die Effektivität einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS in der Akutphase untersucht. In Deutschland ist inzwischen eine Therapie mit ASS in einer Dosis von 100 mg täglich üblich. Bei Unverträglichkeit sollte zu Clopidogrel 75 mg täglich gewechselt werden.

Dipyridamol ist ein Thrombozytenaggregationshemmer, der die Aufnahme von Adenosin in eine Vielzahl von Zellen, einschließlich der Gefäßendothelien, inhibiert. Das akkumulierende Adenosin ist ein Aggregationshemmer. Teilweise lassen sich seine Effekte auch

durch seine Wirkung auf die Phosphodiesterase in den Thrombozyten und der Gefäßwand erklären, die für den Abbau von zyklischem AMP verantwortlich ist. Dipyridamol potenziert auch die antiaggregatorischen Effekte von Prostazyklin und Stickstoffmonoxid (NO), die von Endothel und Thrombozyten gebildet werden, durch Hemmung der Thrombozytenphosphodiesterase. Die daraus resultierende Erhöhung des zyklischen AMPs behindert die Thrombozytenaggregation. Dipyridamol wird pH-abhängig im Magen resorbiert, mittels des Kombinationspräparats (200 mg Dipyridamol und 25 mg ASS) konnte eine bessere orale Bioverfügbarkeit erreicht werden. Die Wirkung des Kombinationspräparats in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wurde bisher in 2 Studien untersucht. Die ESPS-2 (European Stroke Prevention Study-2) zeigte eine verstärkte Wirksamkeit und ausgeprägtere Risikoreduktion bei Kombination von Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 50 mg täglich mit retardiertem Dipyridamol. Die ESPRIT-Studie (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) bestätigte die ESPS-2 Resultate. Dabei handelte es sich um eine offene Studie, bei der 2739 Patienten, mit Zustand nach Schlaganfall oder TIA, die bereits ASS 50 mg erhielten, randomisiert einer Therapie mit 200 mg Dipyridamol zweimal täglich oder ohne Dipyridamol behandelt wurden. Primärer kombinierter Endpunkt waren Tod durch ein vaskuläres Ereignis, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Blutungskomplikationen. Nach einer Beobachtungszeit von 3,5 Jahren hatten 13 % der Patienten, welche die Kombinationstherapie erhielten, und 16 % der Patienten unter ASS-Monotherapie den primären Endpunkt erreicht („Hazard ratio“ 0,80, 95% CI 0,66–0,98). Eine Metaanalyse der bisher verfügbaren Daten zum Einsatz von Dipyridamol zur sekundären Schlaganfallprävention zeigte eine Risikoreduktion hinsichtlich der primären Endpunkte Tod durch ein vaskuläres Ereignis, Schlaganfall, MI, von 0,82 (95% CI 0,74–0,91). Die wichtigste Nebenwirkung von Dipyridamol ist Kopfschmerz. In Deutschland ist ein Kombinationspräparat mit 200 mg retardiertem Dipyridamol und 25 mg ASS zugelassen, dessen Wirksamkeit derzeit in der PROFeSS-Studie mit derjenigen von Clopidogrel verglichen wird.

Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass Thrombozytenaggregationshemmer das Risiko für vaskuläre atherothrombotische Ereignisse (z.B. ischämischen Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod infolge aller vaskulären Ursachen) bei Risikopatienten mindern. Die Gesamtreduktion des relativen Risikos eines nicht tödlichen Schlaganfalls wird mit bis zu 25–30 % und für alle vaskulären Ereignisse mit bis zu 25 % angegeben. Die absolute Risikoreduktion schwankt abhängig vom jeweiligen Patientenrisiko erheblich. Bei niedrigem Schlaganfallrisiko scheint die relative Risikoreduktion

vergleichbar zu sein, wobei das Schlaganfallrisiko so niedrig ist, dass der „Nutzen“ irrelevant ist. Auf der anderen Seite liegt die Risikoreduktion bei einem Patienten mit einem jährlichen Risiko von 10–15 % für ein vaskuläres Ereignis bei 7,5–11 %.

ASS ist sehr kostengünstig und kann allen Erwachsenen in niedrigen Dosen zur Vermeidung von Schlaganfällen und Herzinfarkten empfohlen werden. Es verursacht aber auch Nebenwirkungen, wie epigastrische Beschwerden, Magengeschwüre und gastrointestinale Blutungen, die asymptomatisch oder lebensbedrohlich verlaufen können. Daher sollte nicht jedem 40- oder 50-Jährigen geraten werden, regelmäßig ASS zur Primärprävention einzunehmen, da das Risiko eines atherothrombotischen Schlaganfalls extrem niedrig ist und vom Nebenwirkungsrisiko überwogen wird. Umgekehrt sollte jeder Patient, der einen atherothrombotischen Schlaganfall erlitten hat und keine Kontraindikation aufweist, regelmäßig einen Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen, da das durchschnittliche jährliche Risiko für einen erneuten Schlaganfall auf bis zu 8–10 % geschätzt wird und auch ein höheres Risiko für einen Herzinfarkt oder vaskulären Tod vorliegt. In dieser Situation überwiegt der Nutzen das Risiko durch die Behandlung bei Weitem.

In der Sekundärprävention müssen bei der Wahl des Thrombozytenaggregationshemmers und der Dosierung neben Schlaganfallrisiko und Nutzen auch die Kosten der Therapie abgewogen werden. Die Daten zur Dosierung sind weniger zuverlässig und die Meinungen variieren. So halten viele Experten niedrig dosierte (30–75 mg/d) und hoch dosierte (650–1300 mg/d) ASS für gleich wirksam und empfehlen traditionell in Nordamerika 325–1300 mg täglich, während in Europa meistens 30–325 mg täglich empfohlen werden (zu Blutungskomplikationen siehe oben). Aus Kostengründen muss bei der Wahl zwischen Acetylsalicylsäure und Clopidogrel oder Dipyridamol plus Acetylsalicylsäure auch berücksichtigt werden, dass Letztere vermutlich nur geringfügig effektiver als Acetylsalicylsäure sind, Kosten und Nebenwirkungsspektrum aber höher ausfallen. Es scheint daher vernünftig – entsprechend den Zulassungsregularien – ASS zur Sekundärprophylaxe als Medikament der ersten Wahl einzusetzen und im Falle eines Rezidivs („ASS-Versager“), ASS-Unverträglichkeit oder bei einem sehr hohen Risiko eines der anderen Präparate zu verordnen.

Antikoagulation bei embolischem Schlaganfall

Mehrere Studien haben belegt, dass durch Antikoagulation (INR 2–3) zerebrale Embolien bei Patienten mit chronischem, nicht klappenbedingtem (nicht rheumatischem) Vorhofflimmern verhindert werden können und

dies sicher durchzuführen ist. In der Primärprophylaxe sowie bei Patienten nach Schlaganfall oder TIA reduziert eine Behandlung mit Cumarinen das Risiko um 67 %, was das einprozentige Risiko für Blutungskomplikationen innerhalb eines Jahres klar überwiegt.

Die Entscheidung zu einer Primärprophylaxe mit Antikoagulanzen beruht überwiegend auf den Risikofaktoren (Tab. 21-3).

Wegen des hohen jährlichen Schlaganfallrisikos bei unbehandelten rheumatischen Herzerkrankungen wurde die Primärprophylaxe von Schlaganfällen bei dieser Patientengruppe nicht doppelblind untersucht. Im Allgemeinen wird bei diesen Patienten eine Langzeitantikoagulation durchgeführt. In den letzten Jahren wurden bei Patienten mit nicht rheumatischem Vorhofflimmern eine Reihe von Studien mit neuen Antikoagulanzen durchgeführt: Hierzu zählte der direkte Thrombininhibitor Dabigatran (RELY-Studie) sowie die Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban (ROCKET-AF-Studie) und Apixaban (AVERROES-Studie). In der RELY-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Dosis von 2×150 mg/d Dabigatran im Vergleich zu Warfarin überlegen war bezüglich der Verhinderung von Schlaganfällen sowie systemischen Embolien, wobei das Blutungsrisiko vergleichbar war. Eine niedrigere Dosis Dabigatran von 2×110 mg/d zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit bei geringerem Blutungsrisiko. Die ROCKET-AF-Studie konnte die Nichtunterlegenheit von 1×10 mg/d Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern nachweisen. Die AVERROES-Studie verglich Apixaban mit Aspirin bei Patienten, die eine Kontraindikation für Warfarin hatten: Hier zeigte sich bei gleichem Blutungsrisiko eine deutliche Überlegenheit von Apixaban. Derzeit sind die Substanzen in Deutschland für die Indikation Schlaganfall noch nicht zugelassen bzw. befinden sich im Prozess der Zulassung.

Da eine Antikoagulation auch das Embolierisiko bei akutem Myokardinfarkt reduziert, empfehlen Kliniker bei anteriorem Q-Wellen-Infarkt, deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, Herzinsuffizienz, Wandthrombus oder Vorhofflimmern eine dreimonatige Antikoagulation. Cumarine werden bei persistierendem Vorhofflimmern zur Langzeittherapie empfohlen. Der Einsatz von Cumarinen versus einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Vorhofflimmern wird derzeit in der WARCEF-Studie (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) untersucht. Thromboembolien sind eine der schwersten Komplikationen nach der Implantation einer künstlichen Herzklappe. Der Grad der Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung ist abhängig von der Art der Prothese und deren Lokalisation (Tab. 21-5).