

# **Diplomarbeit**

## **Der akute zerebrale ischämische Insult unter besonderer Berücksichtigung von Diagnostik und Therapie**

eingereicht von

**Simon Keplinger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz.<sup>in</sup> Univ.-Ass. Mag.rer.nat. PhD. Kargl Julia**

und

**Univ. Prof. Dr. med. univ. Heinemann Akos**

Graz, 16.11.2021

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 16.11.2021*

*Simon Keplinger eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich sowohl während der Erstellung meiner Diplomarbeit, als auch während meiner Studienzeit tatkräftig unterstützt und mich immer motiviert haben, am Ball zu bleiben.

Zuerst möchte ich mich besonders herzlich bei meiner Betreuerin Frau Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD. Julia Kargl bedanken, die es mir ermöglicht hat, mich mit meinem Wunschthema intensiv auseinanderzusetzen und die mich mithilfe ihrer hilfreichen Anregungen und Ratschläge unterstützt hat, an dieser spannenden Aufgabenstellung im Rahmen meiner Diplomarbeit zu arbeiten.

Darüber hinaus gilt auch mein Dank Herrn Univ. Prof. Dr. med. univ. Heinemann Akos für die Begutachtung meiner Diplomarbeit als Zweitbetreuer.

Ich möchte diese Gelegenheit auch nutzen, meinen Freunden zu danken, die immer ein offenes Ohr für mich haben und dank denen diese Studienzeit eine unvergessliche und einmalige war. Danken möchte ich auch meinen Studienkollegen sowie allen Menschen, die mich während meines Studiums begleitet haben und von denen ich vieles lernen konnte.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben, mir während meiner gesamten Studienzeit immer mit Rat und Tat zur Seite standen, mir Mut in schwierigen Situationen gemacht und mir unaufhörlich das Gefühl gegeben haben, alles zu schaffen. Meine Zielstrebigkeit und mein Durchhaltevermögen verdanke ich ihnen. Zudem möchte ich mich bei meinem Bruder bedanken, der immer ein Rückhalt für mich war und ist, auf den ich stets zählen kann und der mit seiner humorvollen und loyalen Art ein Vorbild für mich ist.

# Inhaltsverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Eidesstattliche Erklärung .....  | ii  |
| Danksagungen .....   | iii |
| Inhaltsverzeichnis .....   | iv  |
| Glossar und Abkürzungen .....  | vi  |
| Abbildungsverzeichnis .....  | ix  |
| Tabellenverzeichnis .....  | x   |
| Zusammenfassung .....  | xi  |
| Abstract.....  | xii |
| 1 Einleitung.....  | 1   |
| 1.1 Definition.....  | 1   |
| 1.2 Epidemiologie.....   | 1   |
| 1.3 Anatomische Grundlagen .....                                       | 2   |
| 1.4 Pathophysiologie der Ischämie.....                                 | 6   |
| 1.5 Risikofaktoren .....   | 8   |
| 1.6 Ätiologie (ischämischer Insult) .....                              | 12  |
| 2 Material und Methoden .....  | 17  |
| 3 Ergebnisse – Resultate.....  | 18  |
| 3.1 Erstdiagnostik in der Akutphase.....                               | 18  |
| 3.1.1 Klinische Diagnostik .....                                       | 18  |
| 3.1.2 Klinik und Symptomatik .....                                     | 20  |
| 3.1.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) .....         | 26  |
| 3.2 Einteilung der zerebralen Ischämien .....                          | 27  |
| 3.2.1 Infarkttypen nach Schweregrad und Verlauf.....                   | 27  |
| 3.2.2 Infarkttypen nach Morphologie.....                               | 31  |
| 3.3 Bildgebende Diagnostik .....                                       | 33  |
| 3.3.1 Computertomographie .....  | 34  |
| 3.3.1.1 Kraniale Computertomographie (CCT).....                        | 34  |
| 3.3.1.2 CT-Angiographie (CTA) .....                                    | 35  |
| 3.3.1.3 Perfusions-CT (PCT).....                                       | 36  |
| 3.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT) .....                            | 39  |
| 3.3.2.1 Diffusionsgewichtetes MRT.....                                 | 39  |
| 3.3.2.2 Perfusions-MRT (= PWI-MRT, „Perfusion Weighted Imaging“) ..... | 40  |
| 3.3.2.3 PWI-DWI-Mismatch .....   | 40  |
| 3.3.2.4 MR-Angiographie.....   | 41  |
| 3.3.2.5 FLAIR.....   | 41  |
| 3.3.2.6 DWI-FLAIR-Mismatch.....  | 41  |
| 3.3.3 Sonographie .....  | 42  |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 3.4     | Diagnostik in der Sekundärprävention .....                             | 42 |
| 3.4.1   | Diagnostik in der Frühphase nach einem ischämischen Insult.....        | 42 |
| 3.4.2   | Diagnostik zur ätiologischen Abklärung eines ischämischen Insults..... | 43 |
| 3.4.2.1 | Sonographie .....  | 43 |
| 3.4.2.2 | Kardiologische Diagnostik .....  | 44 |
| 3.4.3   | Erweiterte Diagnostik mit Fokus auf seltene Ursachen.....              | 47 |
| 3.4.3.1 | Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) .....                     | 47 |
| 3.4.3.2 | ASCOD-Klassifikation.....  | 48 |
| 3.4.3.3 | Labordiagnostik .....  | 48 |
| 3.4.3.4 | Biopsien .....   | 49 |
| 3.4.3.5 | Molekulargenetische Diagnostik .....                                   | 49 |
| 3.4.3.6 | Biomarker .....  | 50 |
| 3.5     | Akuttherapie .....   | 51 |
| 3.5.1   | Rekanalisierende Therapie .....  | 51 |
| 3.5.1.1 | Exkurs Plasmatische Blutgerinnung.....                                 | 52 |
| 3.5.1.2 | Medikamentöse Thrombolyse .....  | 52 |
| 3.5.1.3 | Mechanische Rekanalisation .....                                       | 56 |
| 3.5.2   | Monitoring und neuroprotektive Basismaßnahmen .....                    | 60 |
| 3.5.3   | Stroke Units .....   | 61 |
| 3.6     | Sekundärprävention.....  | 61 |
| 3.6.1   | Thrombozytenggregationshemmer.....                                     | 62 |
| 3.6.2   | Orale Antikoagulation .....  | 63 |
| 3.6.3   | Therapie der Hyperlipidämie und Hypertonie.....                        | 65 |
| 4       | Diskussion .....   | 67 |
|         | Literaturverzeichnis.....  | 72 |
|         | Anhang.....  | 82 |

## Glossar und Abkürzungen

|               |  |
|---------------|--|
| A.            | Arteria  |
| Aa.           | Arteriae   |
| ACA           | Arteria cerebri anterior   |
| ACI           | Arteria carotis interna  |
| ADP-Rezeptor  | Adenosindiphosphat-Rezeptor  |
| AICA          | Arteria cerebelli inferior anterior  |
| AK            | Antikörper   |
| AkdÄ          | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft   |
| AKI           | Anteriore Kreislaufischämie  |
| ANA           | Antinukleäre Antikörper  |
| ANCA          | Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper   |
| APC-Resistenz | aktivierte-Protein-C-Resistenz   |
| APO C-III     | Apolipoprotein C-III   |
| APS           | Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom  |
| ASPECTS       | Alberta-stroke-programme-early-CT-score  |
| ASS           | Acetylsalicylsäure   |
| BA            | Arteria basilaris  |
| BMI           | Body-Mass-Index  |
| BSG           | Blutsenkungsgeschwindigkeit  |
| CADASIL       | Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy |
| CBF           | cerebral blood flow (zerebraler Blutfluss)   |
| CBV           | cerebral blood volume (zerebrales Blutvolumen)   |
| CCT           | kraniale Computertomographie   |
| CE-MRA        | Kontrastunterstützte Phasenkontrast-MRA  |
| COX           | Cyclooxygenasen  |
| CRP           | C-reaktives Protein  |
| CT            | Computertomographie  |
| CTA           | CT-Angiographie  |
| DGK           | Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  |
| DGN           | Deutsche Gesellschaft für Neurologie   |
| DOAK          | Direkte orale Antikoagulantien (= NOAK)  |
| DSG           | Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft   |
| DSMB          | Data-Safety-Monitoring-Board   |
| DWI           | Diffusion Weighted Imaging   |
| EKG           | Elektrokardiogramm   |
| EMA           | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)                               |
| ESC           | European Society of Cardiology   |
| ESUS          | embolic stroke of undetermined source  |
| FAST          | Face, Arms, Speech, Time   |

|        |   |
|--------|---|
| FLAIR  | Fluid-Attenuated Inversion Recovery                       |
| GFAP   | glial fibrillary acidic protein (saures Gliafaserprotein) |
| GFR    | Glomeruläre Filtrationsrate                               |
| GI     | Gastrointestinal  |
| HDL    | High Density Lipoprotein                                  |
| HINTS  | Head-Impulse-Nystagmus-Test of Skew                       |
| HR     | Hazard Ratio  |
| ICB    | intrakranielle Blutung                                    |
| ICH    | Intrazerebrale Hämorrhagie                                |
| INR    | International Normalized Ratio                            |
| IS     | Ischämischer Schlaganfall                                 |
| KHK    | Koronare Herzkrankheit                                    |
| KI     | Konfidenzintervall  |
| KIT    | Kopfpulstest  |
| LDL    | Low Density Lipoprotein                                   |
| LV     | Linker Ventrikel / Linksventrikel                         |
| Mb.    | Morbus  |
| MCA    | Arteria cerebri media                                     |
| mmHg   | Millimeter Quecksilbersäule                               |
| MMP-9  | Matrix-Metalloproteasen                                   |
| MRA    | MR-Angiographie   |
| MRT    | Magnetresonanztomographie                                 |
| MTT    | mean transit time (Mittlere Transitzeit)                  |
| N.     | Nervus  |
| NDKA   | Nucleosid-Diphosphat-Kinase A                             |
| NIHSS  | National Institutes of Health Stroke Scale                |
| NMDA-R | N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor                              |
| NNT    | Number needed to treat                                    |
| NOAK   | Neue orale Antikoagulantien (= DOAK)                      |
| OAK    | Orale Antikoagulantien                                    |
| OR     | Odds Ratio  |
| PACNS  | Primäre Angiitiden des ZNS                                |
| PARK7  | Parkinson disease protein 7                               |
| pAVK   | periphere arterielle Verschlusskrankheit                  |
| PCA    | Arteria cerebri posterior                                 |
| PCT    | Perfusions-CT   |
| PFO    | Persistierendes Foramen Ovale                             |
| PICA   | Arteria cerebelli inferior posterior                      |
| PKI    | Posteriore Kreislaufischämie                              |
| PWD    | Pulsed-wave Doppler                                       |
| PWI    | Perfusion Weighted Imaging                                |
| Rr.    | Rami  |

|         |  |
|---------|--|
| rt-PA   | rekombinanter Plasminogenaktivator               |
| SAE     | subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie |
| SCA     | Arteria cerebelli superior                       |
| TCCD    | Transkranielle Farbduplex-Sonographie            |
| TCD     | Transkranielle Dopplersonographie                |
| TEE     | Transösophageale Echokardiographie               |
| TIA     | Transitorische ischämische Attacke               |
| TICI    | Thrombolysis-in-cerebral-infarction              |
| TOAST   | Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment     |
| TOF-MRA | Time-of-Flight-Angiographie                      |
| TTE     | Transthorakale Echokardiographie                 |
| TTP     | Time-to-peak (Zeit zum Peak)                     |
| USPSTF  | US Preventative Services Task Force              |
| VA      | Arteria vertebralis                              |
| VHF     | Vorhofflimmern                                   |
| vWF     | von-Willebrand-Faktor                            |
| WHR     | Waist-to-hip ratio                               |
| ZNS     | Zentralnervensystem                              |

## Abbildungsverzeichnis

|               |   |    |
|---------------|---|----|
| Abbildung 1:  | Circulus arteriosus Willisii (9) .....  | 3  |
| Abbildung 2:  | Arterielle Versorgungsgebiete der Großhirnhemisphäre (10).....  | 5  |
| Abbildung 3:  | Territorialinfarkte (8) .....   | 31 |
| Abbildung 4:  | Territorialinfarkte (8) .....   | 31 |
| Abbildung 5:  | Endstrominfarkt (8).....  | 32 |
| Abbildung 6:  | Grenzzoneninfarkt (8) .....   | 32 |
| Abbildung 7:  | Lakunäre Infarkte (8) .....   | 33 |
| Abbildung 8:  | Lakunäre Infarkte (8) .....   | 33 |
| Abbildung 9:  | Frühe Infarktzeichen im CT (8) .....  | 37 |
| Abbildung 10: | CT-Angiographie (8).....  | 38 |
| Abbildung 11: | Perfusions-CT (8).....  | 38 |
| Abbildung 12: | Einfluss des Zeitpunkts der Behandlung mit Alteplase auf ein gutes Schlaganfallergebnis (mRS 0-1) nach 3 Monaten (97).....  | 53 |
| Abbildung 13: | Einfluss von Alteplase auf ein gutes Schlaganfall-Outcome (mRS 0-1) nach 3 Monaten, abhängig von Behandlungsverzögerung, Alter und Schweregrad des Schlaganfalls (97) ..... | 54 |

## Tabellenverzeichnis

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tabelle 1: | CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-Score (16) .....   | 11 |
| Tabelle 2: | CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-Score in Bezug auf Schlaganfallrisiko pro Jahr (16)..... | 12 |
| Tabelle 3: | TOAST-Skala (20).....   | 13 |
| Tabelle 4: | Gekreuzte Hirnstammsyndrome (41).....   | 24 |
| Tabelle 5: | Einteilung nach Schweregrad und zeitlichem Verlauf (8).....                                     | 27 |
| Tabelle 6: | ABCD <sup>2</sup> -Score (57) .....   | 30 |
| Tabelle 7: | Modified Rankin Scale (mRS) (109) .....   | 59 |
| Tabelle 8: | TICI-Punktesystem (110).....  | 59 |
| Tabelle 9: | NIHSS, Eigene Abbildung (130) .....   | 82 |

## Zusammenfassung

**Einleitung.** 20.000 bis 25.000 Österreicher/innen erleiden pro Jahr einen Schlaganfall. Dieser stellt weltweit nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für eine schwere bleibende Behinderung und Funktionseinschränkung im Erwachsenenalter dar. Der ischämische Insult ist mit einer Häufigkeit von 80-85% die am häufigsten auftretende Form des Schlaganfalls. Die Diagnostik spielt bei der Differenzierung zwischen einem hämorrhagischen und einem ischämischen Schlaganfall die wichtigste Rolle. Wurde eine Blutung als Ursache ausgeschlossen, sollte umgehend mit der Therapie begonnen und sekundärpräventiv ein Rezidiv verhindert werden.

**Material und Methoden.** Diese Diplomarbeit stellt eine Literaturrecherche dar. Da das Themengebiet des ischämischen Insults sehr umfangreich ist, liegt der Schwerpunkt auf der Diagnostik und der Therapie. Ziel ist eine strukturierte Aufarbeitung mit besonderem Fokus auf die gegenwärtigen, vergangenen und zukünftigen Optionen in Bezug auf Untersuchung und Behandlung. Diese Arbeit soll auch einen Überblick über die mit einem Schlaganfall assoziierten Risikofaktoren und Ätiologien sowie die Sekundärprävention geben.

**Schlussfolgerung und Ergebnisse.** Das Management des akuten ischämischen Insults hat in den letzten Jahren viele Veränderungen erfahren, die das Outcome der Kranken deutlich verbesserten. Ein entscheidender Fortschritt war neben der Einrichtung von Stroke Units, die ausführliche Abklärung der Infarktmorphologie mit Darstellung von Hirndurchblutung, Vitalität des Gewebes und Gefäßpathologie sowie die schnelle Rekanalisation des Gefäßes durch Verabreichung einer intravenösen thrombolytischen Therapie und der Durchführung einer endovaskulären Thrombektomie. Die geeignete Anwendung der verfügbaren Behandlungen ist auch in Bezug auf die Sekundärprävention entscheidend, um das Ergebnis dieser Maßnahmen von Patientinnen und Patienten nach einem ischämischen Insult zu optimieren.

**Diskussion.** Die zeitnahe Behandlung des ischämischen Insults ist neben der raschen Diagnostik für ein gutes Outcome ohne bleibende neurologische Auffälligkeiten oder Komplikationen ausschlaggebend. Trotz erheblicher Verbesserungen bei der Diagnostik und Behandlung in den letzten Jahrzehnten ist der ischämische Insult immer noch eine folgenschwere Krankheit, die aufgrund einer weltweit alternden Bevölkerung zunimmt. Da jedoch die meisten Schlaganfälle vermeidbar sind, sollte mehr in präventive Strategien investiert werden, um die globale Krankheitslast zu reduzieren.

## **Abstract**

**Background.** 20,000 to 25,000 Austrians suffer a stroke every year. Stroke is the second most common cause of death worldwide after ischemic heart disease and the most common cause of severe permanent disability and functional impairment in adulthood. Ischemic stroke is the most common form of stroke with a frequency of 80-85%. Diagnostics play the most important role in differentiating between a hemorrhagic and an ischemic stroke. If bleeding has been ruled out as the cause, therapy should be started immediately and a recurrence should be prevented as a secondary preventive measure.

**Material and Methods.** This thesis represents a literature review. Since the subject area of ischemic insult is very extensive, the focus here is on diagnostics and therapy. The aim is a structured workup with a special focus on the current, past and prospective options based on examination and treatment. This work should also provide an overview of the risk factors and etiologies associated with a stroke as well as secondary prevention.

**Conclusion and Results.** Management of acute ischemic stroke has undergone many changes in recent years that have significantly improved patient outcomes. In addition to the establishment of stroke units, a decisive advice was the detailed investigation of the infarct morphology including cerebral blood flow, tissue vitality and vascular pathology as well as the rapid recanalization of the vessel through the administration of an intravenous thrombolytic therapy and the implementation of an endovascular thrombectomy. Appropriate application of the available treatments is also crucial in terms of secondary prevention in order to optimize the outcome of these measures for patients after an ischemic insult.

**Discussion.** In addition to rapid diagnosis prompt treatment of the ischemic stroke is decisive for a good outcome without permanent neurological abnormalities or complications. Despite significant improvements in diagnosis and treatment over the past few decades, ischemic insult is still a serious disease that is increasing due to an aging population worldwide. However, since most strokes are preventable, more investment should be made in preventive strategies to reduce the global burden of disease.

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Der Begriff Schlaganfall bezeichnet per definitionem ein akut auftretendes fokales neurologisches Defizit, das aufgrund einer Durchblutungsstörung im Gehirn entsteht und somit vaskulär bedingt ist. Diese Störung der Gewebepfusion kann entweder als Folge eines Gefäßverschlusses im arteriellen Stromgebiet (Ischämischer Insult) oder einer Hirnblutung (Hämorrhagischer Insult) auftreten. Eine zerebrale Ischämie, also eine Minderdurchblutung des Gehirns aufgrund eines arteriellen Verschlusses, ist in 80-85% der Fälle ursächlich für einen Schlaganfall. Der ischämische Insult ist somit die häufigste Ursache für einen Hirninfarkt (1).

## 1.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist weltweit nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für eine schwere bleibende Behinderung und Funktionseinschränkung im Erwachsenenalter (2). Ungefähr 16,9 Millionen Menschen weltweit erleiden pro Jahr einen Schlaganfall. Das bedeutet eine durchschnittliche Inzidenz von 258/100.000 Einwohner/innen pro Jahr mit deutlichen Unterschieden zwischen Ländern mit hohem Einkommen (217/100.000/Jahr) und Entwicklungsländern (281/100.000/Jahr). Während die Primärprävention eine Abnahme der Inzidenz in einkommensstarken Ländern bewirkte, führte der sogenannte „Epidemiologische Übergang“ zu einer Zunahme der Inzidenz in ärmeren Bevölkerungsschichten (3). In Europa erleiden ungefähr 1,1 Millionen Einwohner/innen pro Jahr einen Schlaganfall. Davon sind 80% ischämischer Ursache. Durch das Altern der Gesellschaft und das dadurch bedingte Wachstum der Bevölkerung wird die Anzahl der Schlaganfälle in den nächsten Jahren weiter zunehmen. Im Jahr 2025 wird ein Anstieg auf 1,5 Millionen Europäer/innen erwartet (4).

Bei der Inzidenz gibt es europaweit signifikante Unterschiede. Sie ist in östlichen Ländern höher als in südlichen. In Belarus liegt die Inzidenz etwa bei knapp 290/100.000 Einwohner/innen pro Jahr, in Florenz bei 95/100.000. Die geographische Abweichung ist auf umgebungsbedingte, meteorologische und genetische Faktoren sowie auf Unterschiede

in der Verteilung der vaskulären Risikofaktoren und der lokalen Gesundheitspolitik zurückzuführen (4).

In Österreich ist der zerebrale Insult nach Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache und die führende Ursache dauernder Invalidität. In Europa liegt die jährliche Inzidenz bei etwa 250 pro 100.000 Einwohner/innen. Umgerechnet auf die österreichische Bevölkerung liegt die Anzahl der Schlaganfall-Neuerkrankungen somit bei 25.000 pro Jahr. Bei den Altersgruppen gibt es jedoch gravierende Unterschiede. Während 75% aller Kranken, die einen Schlaganfall erleiden, älter als 65 Jahre sind, beträgt der Anteil der Betroffenen zwischen 18 und 45 Jahren lediglich 5,6% sowie jener der Patientinnen und Patienten zwischen 46 und 55 Jahren 8,5% (5).

Ab dem 55. Lebensjahr verdoppelt sich die Inzidenz pro Lebensjahrzehnt. Bevölkerungsbasierte Studien haben zudem auch gezeigt, dass altersangepasste Inzidenzraten bei Männern in allen europäischen Ländern um das 1,5-fache höher sind als bei Frauen (6).

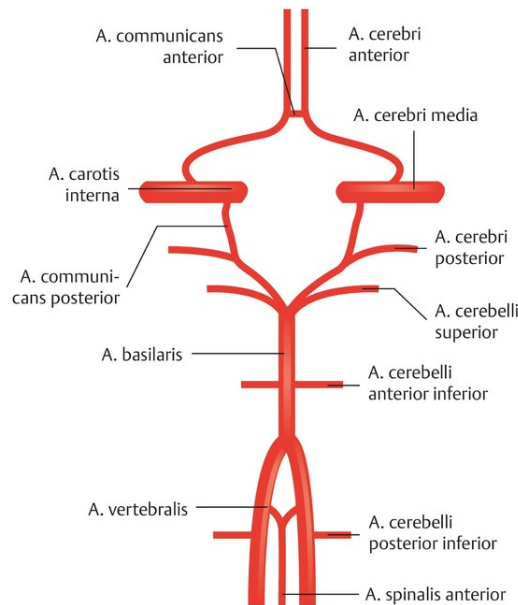
In den letzten Jahren wurde die Erkenntnis gewonnen, dass die Anzahl der ischämischen Schlaganfälle bei jungen Erwachsenen drastisch zugenommen hat. Laut der Dijon Stroke Registry ist die Inzidenz bei Menschen unter 55 Jahren von 8,1/100.000 pro Jahr auf 18,1/100.000 pro Jahr angestiegen (7). Als Begründung für diesen ausgeprägten Anstieg der Inzidenz werden die Zunahme der Prävalenz von Diabetes, Hypercholesterinämie, Adipositas, Rauchen, Alkoholabusus und der Konsum von illegalen Drogen bei jungen Erwachsenen angeführt (4).

## **1.3 Anatomische Grundlagen**

### **Arterielle Versorgung**

Das Gehirn wird von vier Arterien mit Blut versorgt – der Arteria (A.) carotis interna dextra und sinistra sowie der ebenfalls beidseits angelegten Arteria vertebralis. Diese vier Hauptarterien werden über einen Anastomosenkreis, den sogenannten Circulus arteriosus Willisii (siehe Abbildung 1), miteinander verbunden. Letztgenannter stellt im Idealfall einen geschlossenen intrakraniellen Gefäßkreis dar. Somit kann die Hirnperfusion bei einer Versorgungsinsuffizienz im Gebiet einer der Arterien vom Circulus arteriosus sichergestellt werden. Als Anastomose bezeichnet man dabei die Verbindung zwischen den Arterien, wodurch ein Umgehungskreislauf hergestellt und die Kollateralversorgung bestimmter

Gewebeareale erreicht wird, sodass es in weiterer Folge bei Ausfall einer Arterie nicht zu einer Nekrose des Gewebes kommt. Trotz dieser Anastomosierung teilt man das Versorgungsgebiet in ein vorderes Karotis-Media-Anterior-Gebiet und in ein hinteres Vertebralis-Basilaris-Posterior-Gebiet ein (8).



**Abbildung 1: Circulus arteriosus Willisii (9)**

### **Karotis-Media-Anterior-Gebiet**

Die Arteria carotis interna (ACI) entspringt extrakraniell in Höhe des Schildknorpels der A. carotis communis und verläuft ohne Aufzweigung durch den Canalis caroticus zur Schädelbasis. Intrakraniell tritt die ACI in den Sinus cavernosus ein, in welchem sie folgende Äste abgibt: Arteria ophthalmica, Arteria communicans posterior und Arteria choroidea anterior. Die A. ophthalmica bildet Anastomosen zu den Ästen der Arteria carotis externa. Die A. communicans posterior ist mit der Arteria cerebri posterior verbunden (8)(10).

Im tiefliegenden intrakraniellen Bereich teilt sich die ACI am sogenannten Karotis-T in ihre beiden Endäste auf: die Arteria cerebri media (MCA) und die Arteria cerebri anterior (ACA). Die MCA ist als Fortsetzung der ACI anzusehen. Sie verläuft in Richtung Sylvische Fissur und spaltet sich schließlich in mehrere Endarterien auf, die als Arteriae (Aa.) lenticulostriatae zusammengefasst werden (8)(10).

Die A. cerebri media wird in zwei Anteile unterteilt: eine Pars sphenoidalis und eine Pars insularis. Die Pars sphenoidalis wird als M1-Segment bezeichnet und zieht zwischen Temporallappen und Inselrinde in die Fossa lateralis. Die als M2-Segment definierte Pars

insularis zweigt sich in ihre Endäste Rami (Rr.) terminales corticales inferiores und Rr. terminales corticales superiores (11).

Die ACA teilt sich ebenfalls in weitere kleine Gefäße. Unter anderem entspringt aus ihr die A. striata anterior (Heubner-Arterie). Die beiden Aa. cerebri anteriores sind durch die A. communicans anterior miteinander verbunden (8)(10).

Die A. cerebri anterior wird je nach Lokalisation in vier Gefäßsegmente unterteilt. Das A1-Segment befindet sich vor dem Abgang der A. communicans anterior und wird als Pars precommunicalis bezeichnet. Das A2-Segment ist jenes Teilstück nach dem Abgang der A. communicans anterior und wird als Pars postcommunicalis angegeben (11).

### **Vertebralis-Basilaris-Posterior-Gebiet**

Extrakraniell verlaufen die beiden Aa. vertebrales (VA), nachdem sie beidseits aus den Aa. subclaviae entsprungen sind, vom 6. Halswirbel weg durch die Foramina transversaria der Wirbelkörperfortsätze nach kranial und treten durch das Foramen magnum in die hintere Schädelgrube ein. Nach intrakraniellm Eintritt geben beide Aa. vertebrales die Aa. cerebelli posteriores inferiores und die A. spinalis anterior ab. Am Übergang von Medulla oblongata zur Brücke schließen sich die beiden Vertebralarterien zur A. basilaris (BA) zusammen. Diese gibt zahlreiche Äste ab – unter anderem die Aa. cerebelli anteriores inferiores und die Aa. cerebellares superiores, welche das Kleinhirn versorgen. Zuletzt gliedert sich die A. basilaris in die beiden Aa. cerebri posteriores auf. Aus diesen entspringen die Aa. communicantes posteriores, welche die Verbindung zur ACI herstellen. Aus den A. communicans posterior und der A. cerebri posterior (PCA) entspringen auf Höhe des Pons sogenannte perforierende Äste, die an der Versorgung des Hypothalamus und Thalamus beteiligt sind (Aa. thalamoperforantes posteriores) (8)(10).

### **Arterielle Versorgungsgebiete**

Die wichtigsten Arterien für die Durchblutung des Gehirns sind die A. cerebri anterior, die A. cerebri media und die A. cerebri posterior (10).

Die A. cerebri anterior versorgt die mediale Seite des Frontal- und Parietallappens, einen Großteil des präfrontalen und prämotorischen Kortex, Teile der Gyrus precentralis und Gyrus postcentralis, einen Großteil des Balkens und den Caput nuclei caudati.

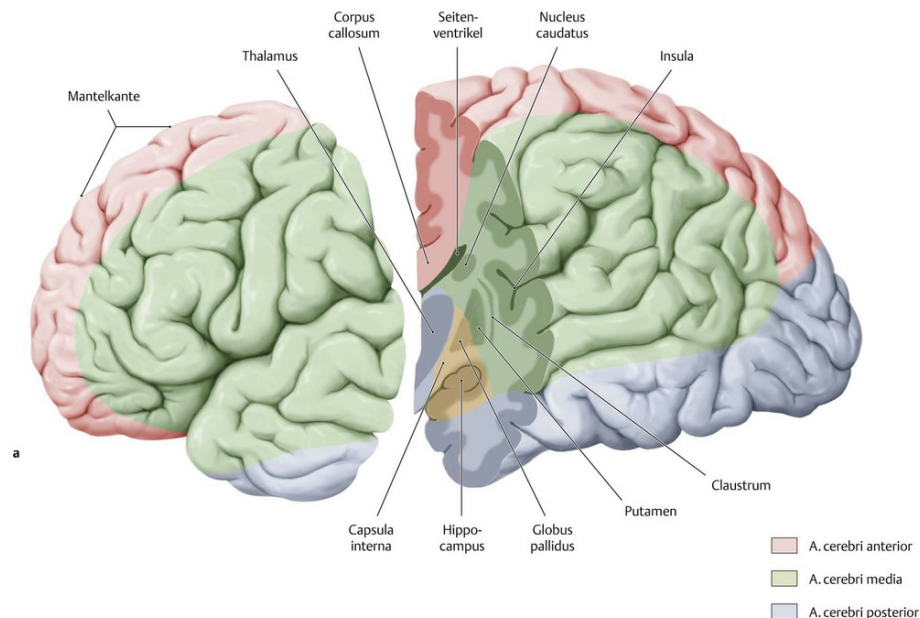
Die A. cerebri media ist das größte hirnversorgende Gefäß. Sie ist Hauptgefäß der konvexen Hemisphären und übernimmt den Großteil der Versorgung des Frontal-, Parietal- und Temporallappens, des Lobus insularis und des Thalamus. Des Weiteren versorgt die MCA das Broca- und Wernicke-Sprachzentrum, den motorischen Kortex, Teile des prämotorischen Kortex und des primären und sekundären somatosensiblen Kortex (10).

Die Aa. lenticulostricatae der A. cerebri media übernehmen die Versorgung der Basalganglien, des Striatum und des Globus pallidum sowie der Capsula interna (10).

Die A. cerebri posterior und deren Äste sind für die Durchblutung des basalen und lateralen Anteils des Temporallappens und des gesamten Okzipitallappens verantwortlich. Ferner fallen unter ihr Versorgungsgebiet die primäre und sekundäre Sehrinde, der Thalamus, der Hippocampus, Teile des Hypothalamus und der Großteil des Mesencephalons.

Das Kleinhirn wird von drei paarig angelegten Hauptarterien versorgt: Der A. cerebelli inferior posterior, der A. cerebelli inferior anterior und der A. cerebelli superior. Die Versorgung des Pons erfolgt über die Aa. pontis – die Äste der A. basilaris (10).

In Abbildung 2 sind die Versorgungsgebiete der ACA, MCA und PCA anhand einer Veranschaulichung des Gehirns dargestellt.



**Abbildung 2: Arterielle Versorgungsgebiete der Großhirnhemisphäre (10)**

## 1.4 Pathophysiologie der Ischämie

Der zerebrale Blutfluss (CBF, „cerebral blood flow“) ist ein Maß für die Durchblutung des Gehirns, welches im körperlichen Ruhezustand ca. 15% des Herzminutenvolumens erhält und etwa 20% des gesamten Sauerstoffbedarfs des Körpers verbraucht. Der hohe zerebrale Energiebedarf wird durch eine kontinuierliche Zufuhr von Substraten gedeckt, wobei Glucose als Hauptenergielieferant fungiert. Da das Gehirnparenchym jedoch über keinen eigenen Energiespeicher verfügt, führt die Unterbrechung der Substratzufuhr in weiterer Folge zu einem unmittelbaren Funktionsverlust des Gehirns (12).

Der zerebrale Blutfluss hängt vom mittleren arteriellen Blutdruck, dem intrakraniellen Druck, vom peripheren Gefäßwiderstand sowie von der Herzleistung ab und beträgt bei einem gesunden Erwachsenen ca. 60 bis 80 ml pro 100 g Hirngewebe und Minute. Eine verminderte Durchblutung infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr (= Ischämie) kann bei einer Abnahme des CBF um die Hälfte durch mehrere Mechanismen noch gut kompensiert werden. Erst ein Absinken des CBF auf etwa 20 ml/100g/min (= Ischämieschwelle) führt zu einer Unterversorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen und in weiterer Folge zu neurologischen Funktionsstörungen (12).

Damit eine regelmäßige und ausreichende Versorgung des Gehirns gewährleistet bzw. aufrechterhalten werden kann, sind einige Schutzmechanismen erforderlich: Autoregulation, Circulus arteriosus Willisii und leptomeningeale Kollateralen sowie physiologische Perfusion oberhalb der Infarktschwelle. Der wichtigste Mechanismus bei der Regulation des CBF ist die sogenannte Autoregulation. Sie ist eine Anpassung des peripheren Gefäßwiderstands an den systemischen Blutdruck (8)(12).

Das Kollateralensystem ist ein wesentlicher Faktor für die Sicherstellung der Blutversorgung. Bei einem Verschluss oder einer Stenose eines großen Gefäßes funktionieren die Kollateralen als sogenannter Umgehungskreislauf. Bei einem intakten basalen Arterienkreislauf, dem Circulus arteriosus, kann somit ein Verschluss in einem Hauptgefäß über längere Zeit toleriert werden. Zudem spielen auch physiologische Anastomosen zwischen extra- und intrakraniellen Gefäßen und leptomeningeale Anastomosen zwischen A. cerebri anterior und A. cerebri media bei der kollateralen Versorgung eine wichtige Rolle (8)(12).

Die Zellen des Gehirns haben wie alle anderen Körperzellen einen Strukturstoffwechsel und einen Funktionsstoffwechsel. Der Strukturstoffwechsel ist für die Aufrechterhaltung der Zellstrukturen und somit für das zelleigene Überleben der Neuronen notwendig. Der Funktionsstoffwechsel ist für die Ausübung aktiver Tätigkeiten und die Funktionen des neuronalen Systems verantwortlich. Bei Minderdurchblutung des Gehirns und einem Unterschreiten der Ischämieschwelle wird zunächst der Funktionsstoffwechsel reversibel eingestellt, woraus neurologische Ausfälle resultieren. Bei weiterem Absinken der neuronalen Blutversorgung und einem Unterschreiten der Infarktschwelle treten strukturelle Schäden in der zellulären Integrität auf. Dies führt folglich zum irreversiblen Zelltod und schlussendlich zum Infarkt (8)(12).

Ob eine Ischämie durch eine Funktionsstörung oder ein Infarkt infolge einer Gewebszerstörung auftritt, hängt von der Dauer der Perfusionsbehinderung und überdies von der Restdurchblutung und vom Anteil von Sauerstoff und Glucose im Blut ab. In der ischämischen Kernzone, die das Gewebe in unmittelbarer Nähe zum verschlossenen Gefäß darstellt, ist der Blutfluss am stärksten eingeschränkt, sodass es innerhalb weniger Minuten zur Nekrose kommt. Dieses nekrotische Gewebe kann im Falle einer Reperfusion nicht mehr regenerieren.

Das ischämische Gebiet, in dem der zerebrale Blutfluss zwischen Infarkt- und Ischämieschwelle liegt, beinhaltet Hirngewebe, das vital gefährdet und funktionsgestört, jedoch nur unvollständig geschädigt ist und überlebensfähige Zellen enthält. Dieses ischämische Areal wird als Penumbra (ischämischer Halbschatten) bezeichnet. Die Penumbra, in welcher der Blutfluss weniger stark eingeschränkt ist, stellt somit die Randzone der ischämischen Kernzone bzw. des Infarktkerns dar. Die Penumbra ist ein wesentlicher Ansatz therapeutischer Interventionen, da das Gewebe noch funktionell intakte Nervenzellen enthält, die bei zeitiger und adäquater rekanalisierender Therapie regenerieren können. Dieses Gewebeareal ist jedoch nicht stabil, sondern vital stark gefährdet und kann bei länger andauernder Minderzirkulation zerstört werden. Das Überleben dieses ischämischen Hirngewebes ist somit von zwei wesentlichen Faktoren abhängig: einerseits vom zerebralen Blutfluss und andererseits von der Dauer einer Ischämie. Das bedeutet, dass auch eine sich über der Infarktschwelle befindende Durchblutung den Strukturstoffwechsel mit der Zeit nicht mehr aufrechterhalten kann und die Zellen somit irreversibel geschädigt werden, in den Zelltod gehen und infarzieren (8)(12).

## 1.5 Risikofaktoren

Verschiedene Faktoren können das Risiko für das Auftreten eines ischämischen Insults erhöhen. Bei der Interstroke-Studie, die weltweit in 22 Ländern durchgeführt wurde, konnten spezifische Risikofaktoren für zerebrale Hirninfarkte erhoben werden. Dabei zeigte sich, dass zehn Faktoren mit 90% aller Schlaganfälle assoziiert sind. Dabei handelt es sich um Hypertonie, Rauchen, Waist-to-hip-ratio (WHR), ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel, Diabetes mellitus, übermäßiger Alkoholkonsum, psychosoziale Faktoren, kardiale Ursachen und eine Hyperlipidämie (13). Eine umfangreiche Studie der American Heart Association konnte den Zusammenhang dieser Risikofaktoren mit dem Auftreten von Schlaganfällen bestätigen und diese in nichtmodifizierbare und modifizierbare einteilen. (14)

### **Nichtmodifizierbare Risikofaktoren**

Zu den Risikofaktoren, die man selbst nicht beeinflussen kann, zählen Alter, Geschlecht und genetische Disposition. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz von Schlaganfällen. Ab dem 55. Lebensjahr kommt es pro Dekade zu einer Verdoppelung des relativen Risikos (6). Männer haben zudem ein 24-30% höheres Risiko als Frauen, einen Schlaganfall zu erleiden, und die Mortalitätsrate ist beim männlichen Geschlecht ebenfalls höher (8)(15).

Eine genetisch bedingte Anfälligkeit für kardio- und zerebrovaskuläre Krankheiten kann selbst bei gut kontrollierten Risikofaktoren zur Entstehung eines Schlaganfalls führen.

Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten ischämischer Insulte einhergehen, sind die geografische und die ethnische Herkunft. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz in Entwicklungsländern höher ist als in Ländern mit höherem Einkommen. Dabei spielen sowohl der Zugang zur medizinischen Versorgung als auch der Lebensstil und der sozioökonomische Status eine wesentliche Rolle (3)(15).

### **Modifizierbare Risikofaktoren**

#### Arterielle Hypertonie

Der wichtigste und zugleich auch am besten modifizierbare Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen ist der Bluthochdruck. Der arterielle Hypertonus erhöht das relative Risiko, einen ischämischen oder hämorrhagischen Insult zu erleiden um das Vier- bis Fünffache. Ein Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks geht mit einer Zunahme des Schlaganfallrisikos einher (8). Das attributable Risiko, also die

Risikodifferenz zwischen den Hypertonikern und der Population, die keinen Bluthochdruck hat, beträgt 35% (13). Das bedeutet, dass man die Inzidenz von Schlaganfällen um 35% senken könnte, wenn der Risikofaktor Bluthochdruck adäquat behandelt werden würde.

### Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste kardiale Ursache für Thromboembolien beim ischämischen Insult. 20-30% aller Schlaganfälle sind auf Vorhofflimmern zurückzuführen (16). Die Prävalenz von VHF in der Bevölkerung bei Erwachsenen über 20 Jahren wird auf ungefähr 3% geschätzt, wobei die Prävalenz bei älteren Personen und bei Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit (KHK), Herzklappen-erkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz höher ist. Während die Prävalenz bei Menschen, die jünger als 49 Jahre sind, 0,12 bis 0,16% beträgt, liegt diese bei über 80-Jährigen bei 10-17%. Bei der Prävalenz gibt es regionale Unterschiede. Sie ist in Industrieländern höher als in Entwicklungsländern. Das Risiko für einen ischämischen Insult steigt beim Bestehen von Vorhofflimmern auf das Vier- bis Fünffache. In Kombination mit koronarer Herzkrankheit, Hypertonus, Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion oder Diabetes mellitus kommt es häufiger zu thromboembolischen Ereignissen und in weiterer Folge zum Schlaganfall (8)(13)(17). Das Risiko kann dabei mithilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Scores (siehe Tabelle 1) ermittelt werden.

### Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von zerebralen Hirninfarkten assoziiert. Dabei spielen Dauer und Ausprägung des Diabetes eine entscheidende Rolle (8)(13).

### Karotisstenose

Eine symptomatische Karotisstenose, die bekannt ist und in der Vergangenheit zu einer zerebralen Perfusionsstörung geführt hat, ist ein größerer Risikofaktor (drei bis sechsfaches relatives Risiko) als eine bisher asymptomatische Stenose (doppeltes relatives Risiko). Das Rezidivrisiko einer symptomatischen Karotisstenose, innerhalb des ersten Jahres erneut eine klinisch relevante Durchblutungsstörung auszulösen, ist abhängig vom Grad der Stenose, vom Alter und vom Geschlecht der betroffenen Person sowie von der früheren Symptomatik und beträgt 20%. Die Prävalenz einer symptomatischen Karotisstenose liegt in der Bevölkerung bei 2% (8)(13).

### Adipositas, Bewegungsmangel, Hyperlipidämie

Adipositas in Kombination mit einer unzureichenden regelmäßigen körperlichen Aktivität ist ein oft missachteter Risikofaktor. Zudem erhöht sich dadurch das Risiko für die Entwicklung von Hypertonus und Diabetes mellitus. Dabei ist der Body-Mass-Index (BMI) weniger bedeutsam als die WHR (Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang). Die WHR ist somit als Risikofaktor relevanter als der BMI (13).

Zudem stellt auch die Hyperlipidämie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von ischämischen Insulten dar. Dabei erweist sich das Verhältnis von erniedrigten HDL-Cholesterin-Werten zu erhöhten LDL-Cholesterin-Werten als essentieller Risikofaktor für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen. Ein erhöhtes Cholesterin ist hingegen nicht risikobehaftet (13).

### Rauchen, Alkohol

Nikotinabusus erhöht das Risiko für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen. Dabei spielen Dauer und Menge des Konsums eine bedeutende Rolle. Es besteht ein zwei- bis vierfaches relatives Risiko. Die Prävalenz in der Bevölkerung beträgt 20-40%.

Geringe bzw. mäßige Alkoholmengen (1-30 Getränke pro Monat) stehen in Zusammenhang mit einem reduzierten Risiko für ischämische Hirninfarkte und haben somit einen protektiven Effekt auf das Auftreten von Schlaganfällen. Größere Mengen Alkohol (> 30 Getränke pro Monat) und Rauschtrinken („binge drinking“,  $\geq 5$  Gläser Alkohol pro Tag) sind hingegen mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Die Prävalenz von Alkoholmissbrauch in der Bevölkerung beträgt etwa 30-40% (8)(13)(14).

### Weitere kardiale Krankheiten

Erkrankungen des Herzens sind teilweise mit einem relativ hohen Risiko für ischämische Schlaganfälle verbunden. Dazu zählen der akute Myokardinfarkt, Aortenstenosen, linksventrikuläre Hypertrophie, Herzklappenprothesen, Kardiomyopathie, Infektiöse Endokarditis und ein persistierendes Foramen ovale (PFO) mit Vorhofseptumaneurysma. Das PFO nimmt dabei eine spezielle Rolle ein, da der kausale Zusammenhang zwischen einem PFO und dem Auftreten von Embolien, die letztlich zum zerebralen Infarkt führen, kontrovers diskutiert wird. Die Prävalenz eines PFO beträgt nämlich 20 bis 25% in der erwachsenen Bevölkerung. Somit hat jeder vierte bis fünfte Mensch ein offenes Foramen

ovale, ohne es zu merken. Trotzdem stellt es in Kombination mit anderen Pathologien des Vorhofseptums, in erster Linie dem atrialen Septumaneurysma, einen Risikofaktor für die Entstehung kardialer Embolien dar. Vor allem bei jungen Patientinnen und Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, ohne dass eine ätiologische Erkrankung vorliegt, kann häufig ein PFO festgestellt werden. Ein kryptogener Schlaganfall ist demgegenüber zu 40 bis 50% mit einem PFO assoziiert (13)(18).

### Psychosoziale Faktoren und Ernährung

Psychosozialer Stress und Depression stellen ebenfalls einen Risikofaktor dar. Zudem begünstigt eine ungesunde Ernährung das Auftreten von Schlaganfällen. Der Konsum von rotem Fleisch, Innereien und Eiern, frittiertem Essen, salzigen Snacks und das Kochen mit Schmalz ist mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Hirninfarkte assoziiert (13).

### CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score

Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score (siehe Tabelle 1 und 2) dient der Risikoabschätzung einer Thrombembolie bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern anhand anamnestischer Risikofaktoren. Er wird unter Zuhilfenahme der European Society of Cardiology (ESC) Guidelines für das Management von Vorhofflimmern angewendet und berechnet sich aus folgenden Parametern: Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter, Diabetes mellitus, Schlaganfall bzw. TIA in der Anamnese, vaskuläre Erkrankungen und Geschlecht (16).

**Tabelle 1: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score (16)**

| Abk.                 | Merkmal  | Punkte |
|----------------------|--|--------|
| <b>C</b>             | Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)                                    | 1      |
| <b>H</b>             | Hypertension (Bluthochdruck)   | 1      |
| <b>A<sub>2</sub></b> | Age (Alter > 75 Jahre)   | 2      |
| <b>D</b>             | Diabetes mellitus  | 1      |
| <b>S<sub>2</sub></b> | Stroke/TIA (Schlaganfall/TIA in der Anamnese)                                  | 2      |
| <b>V</b>             | Vascular disease (Vaskuläre Erkrankungen wie pAVK, Herzinfarkt, Aortenplaques) | 1      |
| <b>A</b>             | Age (Alter 65-75 Jahre)  | 1      |
| <b>SC</b>            | Sex category (Weibliches Geschlecht)   | 1      |

**Tabelle 2: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score in Bezug auf Schlaganfallrisiko pro Jahr (16)**

| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-Score | Schlaganfallrisiko in % |
|--|-------------------------|
| 0  | 0                       |
| 1  | 1,3                     |
| 2  | 2,2                     |
| 3  | 3,2                     |
| 4  | 4,0                     |
| 5  | 6,7                     |
| 6  | 9,8                     |
| 7  | 9,6                     |
| 8  | 6,7                     |
| 9  | 15,2                    |

Für Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern wird bereits ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score von  $\geq 2$  (bei Männern) bzw.  $\geq 3$  (bei Frauen) und somit einem jährlichen Schlaganfallrisiko von 2,2% bzw. 3,2% eine orale Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) oder einem Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. In der Sekundärprävention nach einem durch Vorhofflimmern bedingten Insult ist dieser Score überflüssig, da ein in der Vergangenheit aufgetretener Schlaganfall mit zwei Punkten bewertet wird und somit immer eine orale Gerinnungshemmung indiziert ist. Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern und einem Score von 0 Punkten benötigen keine gerinnungshemmende Therapie (8)(16).

## 1.6 Ätiologie (ischämischer Insult)

Es gibt etliche Ursachen für einen arteriellen Verschluss, welcher in weiterer Folge zu einer zerebralen Ischämie führen kann. Viele ischämische Insulte entstehen dabei auf dem Boden von gut diagnostizierbaren und therapierbaren Risikofaktoren, die entweder einzeln oder in Kombination zu Gefäßveränderungen führen. 1993 wurde die sogenannte TOAST-Skala (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, siehe Tabelle 3) entwickelt, um eine Einteilung der Ätiologien in fünf Subtypen zu ermöglichen (19).

| Subtyp                              | Häufigkeit |
|-------------------------------------|------------|
| Atherosklerose und Makroangiopathie | 15-20%     |
| Kardioembolie                       | 25-35%     |
| Mikroangiopathie                    | 20-25%     |
| Andere Ursache                      | < 5%       |
| Unbekannte Ursache                  | 20-35%     |

**Tabelle 3: TOAST-Skala (20)**

1993 für die gleichnamige klinische Studie „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ entwickelt, dient sie der Zuordnung von Ursachen des ischämischen Schlaganfalls und teilt diese Ätiologien in fünf Gruppen ein.

Die Klassifikation basiert auf klinischen Merkmalen und Daten, die durch verschiedene Untersuchungen erhoben werden. Dazu zählen die Bildgebung des Gehirns (Computertomographie, CT / Magnetresonanztomographie, MRT) und des Herzens (Echokardiographie, u.a.), die Duplexsonographie der extrakraniellen Arterien, die Angiographie und die Laboruntersuchungen für eine Thrombophilie (19).

### **Makroangiopathie (Atherosklerose der großen Arterien)**

Aufgrund verschiedener Pathomechanismen und des Zusammenspiels der oben genannten Risikofaktoren kommt es zu Endothelzell dysfunktionen und Ablagerungen von Lipiden in die Intima, welche die innere Wandschicht von Arterien darstellt. Infolgedessen entwickelt sich eine chronisch progrediente Entzündungsreaktion mit Degeneration der Arterienwände, die zunächst zur Entstehung atherosklerotischer Plaques führt. An diesen Plaques finden Blutgerinnungsreaktionen statt, woraufhin sich Thromben bilden. In weiterer Folge kommt es mit fortschreitender Erkrankung zu zunehmenden Gefäßverengungen, die als progrediente Stenosen bezeichnet werden. Das Auftreten einer Atherosklerose wird häufig an der Karotisbifurkation, also der Aufgabelung der Arteria carotis communis in die Arteria carotis interna und externa, beobachtet. Zudem betroffen sind die Abgänge der Arteria vertebralis, die distale VA, die mittlere A. basilaris und die im Bereich des Sinus cavernosus gelegene S-förmige Schleife der ACI, die als Karotissiphon bezeichnet wird. Als Tandemstenosen definiert man aufeinanderfolgende Stenosen an einem Gefäß, beispielsweise an der Karotisbifurkation und im Karotissiphon (8).

Die Makroangiopathie ist definiert als das Vorhandensein einer Okklusion oder einer Stenose mit einer Verringerung des Durchmessers einer großen hirnversorgenden Arterie

um  $\geq 50\%$ , entsprechend den klinischen Symptomen und mit einer für die Atherosklerose typischen Lage und Morphologie im Doppler-Ultraschall oder in der Angiographie. Kortikale oder zerebelläre Läsionen und Hirnstamm- oder subkortikale hemisphärische Infarkte mit einem Durchmesser von mehr als 1,5 cm in der CT oder MRT werden als potenziell atherosklerotischen Ursprungs für große Arterien angesehen. Kardiale Embolien müssen dabei diagnostisch ausgeschlossen werden (19)(21).

### **Kardiale Embolie**

Zu einem ischämischen Insult kardio-embolischer Ursache kommt es durch einen im Herz entstandenen Thrombus, der verschleppt wurde und in weiterer Folge zu einem partiellen oder vollständigen Verschluss einer hirnversorgenden Arterie führte. Die kardialen Emboliequellen werden dabei auf der Grundlage ihrer relativen Neigung zur Ausbildung einer Thrombembolie in Gruppen mit hohem und mittlerem Risiko unterteilt. Zu den Hochrisikoquellen zählen mechanische Klappenprothesen, Vorhofflimmern, linksatrialer und linksventrikulärer Thrombus, dilatative Kardiomyopathie, atriales Myxom, Sick-Sinus-Syndrom, infektiöse Endokarditis und ein kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt ( $< 4$  Wochen zurückliegend). Zur Gruppe mit einem mittleren Risiko für kardiale Embolien gehören Veränderungen an der Mitralklappe wie beispielsweise Stenosen, Verkalkungen oder Prolaps, biologische Herzklappenprothesen, Vorhofseptumaneurysma, Vorhofflattern, PFO, nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis, kongestive Kardiomyopathie, linksatriale Turbulenzen und ein früher aufgetretener Myokardinfarkt ( $> 4$  Wochen,  $< 6$  Monate). Für die Diagnose eines embolisch bedingten ischämischen Insults kardialen Ursprungs muss zumindest eine kardiale Quelle aus der Hochrisikogruppe für einen möglichen Embolus nachgewiesen und potenzielle atherosklerotische Entstehungsorte für Thrombosen oder Embolien in größeren Arterien diagnostisch ausgeschlossen werden. Die klinischen und zerebralen bildgebenden Befunde sind vergleichbar mit denen, die im Unterpunkt „Makroangiopathie“ beschrieben wurden (19)(21).

### **Mikroangiopathie (Einengung der kleinen Gefäße)**

Eine Mikroangiopathie entsteht in Zusammenhang mit einer Arteriosklerose. Diese arteriosklerotischen Veränderungen der kleinen intrazerebralen Arterien werden hauptsächlich durch eine arterielle Hypertonie und einen manifesten Diabetes mellitus verursacht und führen über Endotheldysfunktionen mit Einlagerungen von Proteinen und Plasmabestandteilen zu einer hyalinen Verdickung der Intima, die folglich das Lumen

einengt. Diese Okklusion hat schlussendlich subkortikale, kleine Infarkte zur Folge, die als lakunäre Infarkte bezeichnet werden. Von einer Mikroangiopathie oder einem lakunären Infarkt spricht man, wenn in der Bildgebung ein rezenter, kleiner subkortikaler Infarkt mit einem Durchmesser  $< 1,5$  cm sichtbar ist und klinisch eines der sogenannten „lakunären Syndrome“ festgestellt werden kann. Dazu zählen beispielsweise ein rein motorischer oder rein sensorischer Ausfall, gemischt sensomotorische Störungen, ataktische Hemiparese, u.a., wobei heutzutage der bildgebende Nachweis eines lakunären Infarkts mittels MRT der ausschlaggebende Faktor ist. Zudem müssen potenzielle kardiale Emboliequellen und atherosklerotisch bedingte Stenosen  $> 50\%$  bzw. Verschlüsse der großen extrakraniellen Arterien diagnostisch ausgeschlossen werden (8)(19)(21).

### **Akuter ischämischer Insult einer anderen definierten Ursache**

Der Subtyp mit anderer definierter Ätiologie steht für eine sehr heterogene Gruppe an möglichen Ursachen und umfasst eher junge Patientinnen und Patienten mit allgemein seltenen Auslösern bzw. Erkrankungen für ischämische Insulte. Neben den Dissektionen der Halsarterien, die spontan oder traumatisch sein können und die häufigste Ursache in dieser Gruppe darstellen, gehören noch weitere nicht arteriosklerotische Arteriopathien wie die Vaskulitis (Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis, primäre ZNS-Angiitis, u.a.), Vaskulopathien, Tumor-assoziierte zerebrale Infarkte, Koagulopathien (Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, angeborene Gerinnungsstörungen) und genetische Erkrankungen wie beispielsweise die zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL), Neurofibromatose oder Morbus (Mb.) Fabry in die Rubrik der anderen Ätiologien (22).

Dissektionen der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien sind selten. Hingegen sind sie mit einer Häufigkeit von ca. 20% eine wichtige Ursache für ischämische Insulte bei jüngeren Patientinnen und Patienten. Man unterscheidet hierbei traumatische von spontan auftretenden Dissektionen. Bei etwa 50% der Betroffenen lässt sich anamnestisch ein Trauma feststellen. Bei der anderen Hälfte der Patientinnen und Patienten kommt es zu einer spontanen Dissektion, ohne vorhergehende traumatische Ereignisse (23).

Die häufigsten Lokalisationen für eine Dissektion sind die ACI distal der Karotisbifurkation und die VA am V3-Segment. Intrakranielle Arterien sind selten betroffen. Studien haben gezeigt, dass vaskuläre Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie und Hyper-

cholesterinämie (24)(25), aber auch Rauchen und Migräne (26) das Risiko einer spontanen Dissektion erhöhen.

### **Kryptogene ischämische Insulte unbestimmter Ursache**

Die Kategorie der kryptogenen Schlaganfälle umfasst Patientinnen und Patienten, bei denen trotz umfangreicher diagnostischer Abklärung keine wahrscheinliche Ursache für die Entstehung eines ischämischen Insults festgestellt werden kann. In diesen Subtyp fallen darüber hinaus auch jene, bei denen zwei oder mehrere potentielle Ätiologien gefunden werden, die ausschlaggebende Ursache für den zerebralen Infarkt jedoch nicht genau definiert werden kann. Zum Beispiel würde ein/e Patient/in, bei dem/der sowohl ein Vorhofflimmern als auch eine ipsilaterale Karotisstenose von  $\geq 50\%$  nachgewiesen wird, in die Kategorie der ischämischen Insulte mit unbestimmter Ursache eingestuft werden (19)(21).

## 2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine detaillierte systematische Literaturrecherche durchgeführt. Da das Themengebiet des ischämischen Insults sehr umfangreich ist, lag hierbei der Schwerpunkt auf der Diagnostik und der Therapie. Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die diagnostischen Hilfsmittel und Maßnahmen sowie Therapieoptionen zu schaffen, diese miteinander zu vergleichen und deren Fortschritt zu erläutern. Der Fokus lag dabei sowohl auf gegenwärtigen Optionen, als auch auf vergangenen Alternativen und eventuell zu erwartenden zukünftigen Möglichkeiten der Diagnostik, Therapie und Sekundärprävention. Zudem soll die Arbeit auch einen Überblick über die mit einem Schlaganfall assoziierten Risikofaktoren und Ätiologien verschaffen.

Die relevanten Informationen und themenbezogenen Studien stammen aus Fachbüchern, aktuellen Leitlinien, elektronischen Datenbanken wie PubMed, anderen wissenschaftlichen Arbeiten sowie Vergleichsstudien in Bezug auf Therapieoptionen und Sekundärprävention.

Folgende Stichwörter/Keywords wurden für die Sammlung der Daten herangezogen: ischemic stroke, management of acute ischemic stroke, imaging in acute stroke, diagnosis and treatment, endovascular treatment, intraarterial treatment, intravenous treatment, alteplase, thrombolysis, secondary prevention

### **3 Ergebnisse – Resultate**

Ein wichtiges Merkmal des ischämischen Insults ist die schnelle und oft unerwartete Ausprägung der neurologischen Symptomatik, welche sich charakteristischerweise plötzlich entwickelt und sich innerhalb weniger Minuten oder Stunden wieder zurückbilden, progredient verlaufen aber auch persistieren kann. Besteht aufgrund des klinischen Krankheitsbildes Verdacht auf einen zerebralen Insult, ist die Gewährleistung eines raschen Algorithmus für Diagnostik und Therapie für den postinfarziellen Verlauf entscheidend. Um zwischen einem ischämischen und hämorrhagischen Infarkt unterscheiden zu können, also um in erster Linie die Ätiologie eines Schlaganfalls abzuklären und in weiterer Folge die richtigen Therapieentscheidungen treffen zu können, ist ein rasches Schädel-CT erforderlich. Mit dem Leitgedanken „Time is Brain“ (Zeit ist Gehirn) soll deutlich gemacht werden, dass in der Akutbehandlung des Schlaganfalls jede Minute zählt (27)(28)(29).

Die Therapie des ischämischen Insults wird in Akuttherapie und Sekundärprävention unterteilt. Bei der Akuttherapie unterscheidet man zwischen rekanalisierender Therapie durch medikamentöse Thrombolyse sowie durch mechanische Rekanalisation und neuroprotektiven Basismaßnahmen. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) muss eine intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem Plasminogenaktivator (rt-PA) bis maximal 4,5 Stunden nach Symptombeginn erfolgen, um das Outcome entscheidend zu verbessern. Anschließend wird im Rahmen der Sekundärprävention nach einer TIA oder einem ischämischen Insult versucht, die Progredienz der Erkrankung bzw. ein weiteres zerebrales Ereignis zu verhindern (94)(110)(113).

#### **3.1 Erstdiagnostik in der Akutphase**

##### **3.1.1 Klinische Diagnostik**

In der (Prä-)Hospitalphase ist neben der Sicherung der Vitalfunktionen eine symptomorientierte Anamnese und Befunderhebung mithilfe eines fokussierten neurologischen Status obligat. Bei der Anamnese mit Patientinnen und Patienten oder den Angehörigen liegt der Fokus auf dem Beginn der Symptomatik, dem Verlauf und dem Vorhandensein bestimmter Auslöser, wobei auch nach früheren fokal-neurologischen Ausfallssymptomen gefragt werden sollte. Wenn der Zeitpunkt nicht bestimmbar ist, beispielsweise beim „Wake-up-Stroke“ – wenn die Symptome schon während des Schlafs begonnen haben –

wird der letzte erinnerliche, symptomfreie Moment als Beginn angenommen. Des Weiteren spielen auch die Medikamentenanamnese, insbesondere in Bezug auf Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern, und die Krankengeschichte hinsichtlich Vorerkrankungen und Basisinformationen eine bedeutende Rolle (27).

### **FAST-Test**

Der FAST-Test ist ein klinischer Schnelltest für die Erkennung eines zerebralen Infarkts, der insbesondere von Laien und Angehörigen angewendet werden kann. Es handelt sich hierbei um einen schnell durchführbaren und sensitiven Test in der Prähospitalphase, mithilfe dessen bereits der Verdacht auf einen Schlaganfall im Krankenhaus angekündigt werden kann.

Das Akronym FAST steht dabei für

- Face (Gesicht) – Facial drooping (herabhängendes Gesicht)
- Arms (Arme) – Arms weakness (Armschwäche)
- Speech (Sprache) – Sprachschwierigkeiten
- Time (Zeit)

Betroffene werden zuerst aufgefordert, zu lächeln und die Stirn zu runzeln. Bei einem Schlaganfall hängt eine Seite des Gesichts nach unten und lässt sich schwer bewegen. Danach werden die Patientinnen und Patienten gebeten, beide Arme mit den Handflächen nach oben auszustrecken. Bei einem zerebralen Insult lässt sich der betroffene Arm nicht vollständig bzw. gar nicht heben und es besteht eine Hemiparese oder Hemiplegie. Des Weiteren werden Betroffene aufgefordert, einen Satz nachzusprechen. Bei einem Schlaganfall besteht die Unfähigkeit oder Schwierigkeit, Sprache zu verstehen oder zu produzieren, was bedeutet, dass die Aussprache undeutlich und verwaschen ist. Schließlich wird gefragt, wie lange die Symptome schon bestehen. Wenn eines der oben genannten Symptome auftritt, ist die Zeit von entscheidender Bedeutung. Da das Outcome eines Schlaganfalls von einem möglichst frühen Therapiebeginn abhängt, sollten Betroffene umgehend in ein spezialisiertes Behandlungszentrum (Stroke Unit) eingewiesen werden (30).

Anhand des FAST-Tests kann ein Insult bei Vorhandensein mindestens einer der oben genannten Pathologien mit einer Sensitivität von 80% diagnostiziert werden. Sind alle drei Komponenten des Tests negativ, sollten vier weitere Funktionen überprüft werden: das Vorhandensein einer Blickparese (ein Auge kann nicht komplett in eine Richtung bewegt

werden), einer Visusstörung in Form eines Gesichtsfeldausfalles, einer Beinparese (ein Bein kann im Liegen nicht nach oben gestreckt werden) und einer Hemihypästhesie (Sensibilitätsstörung an einer Seite des Körpers). Wenn keines der eben genannten Ausfallserscheinungen auftritt, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit kein zerebrales Geschehen vor (31). Bei der Diagnose von Infarkten im posterioren Stromgebiet ist der FAST-Score weniger nützlich als bei Ereignissen im Karotisstromgebiet (32).

### 3.1.2 Klinik und Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild resultiert aus dem geschädigten Areal, welches dem Versorgungsgebiet eines Gefäßes entspricht. Somit bestimmt die Verschlusslokalisation die Symptomatik. Man unterscheidet dabei zerebrale Ischämien der vorderen und hinteren Zirkulation.

#### **Vordere Zirkulation** (A. carotis interna)

Etwa 85% aller ischämischen Insulte finden im Karotisstromgebiet statt. Betroffene Gebiete sind Frontal-, Parietal- und große Anteile des Temporallappens, Basalganglien und Capsula interna. Einseitige ACI-Verschlüsse können bei guter Kollateralisierung symptomfrei toleriert werden. Wenn jedoch die Durchblutung durch die kontralaterale ACI nicht gewährleistet wird, entstehen Infarkte in der vorderen und mittleren Hemisphäre, je nachdem welcher Gefäßabschnitt von einer Stenose oder Embolie betroffen ist.

**A. cerebri media.** Der Mediapfarkt ist mit 50% aller ischämischen Schlaganfälle der häufigste Infarkttyp und das daraus resultierende Mediasyndrom die häufigste klinische Manifestation eines ischämischen Insults. Dieses zeigt sich kontralateral als brachiofazial betonte motorische Hemiparese, Hemihypästhesie und Dysarthrie in Form einer Aphasie bei Läsion der dominanten Hemisphäre. Zudem sind eine Agrafie und Apraxie möglich. Eine Schädigung der nicht-dominanten Hemisphäre führt zu Raumorientierungsstörung, Anosognosie und Hemineglect. Des Weiteren zeigt sich eine Blickdeviation zur betroffenen Seite („Der Kranke sieht sich die kranke Seite an.“) und bei Befall der zentralen Sehbahn eine kontralaterale homonyme Hemianopsie (8).

**A. cerebri anterior.** Die ACA ist selten isoliert betroffen. Im Vordergrund steht eine kontralaterale, beinbetonte motorische Hemiparese. Zusätzlich kann es zu einer zerebralen Blasenstörung mit daraus resultierender Harninkontinenz kommen. Einseitige Läsionen

können zu einer Apraxie, beidseitige Läsionen zu Entschlussunfähigkeit sowie schweren Antriebs- und Orientierungsstörungen führen (8)(33).

*A. ophthalmica.* Eine unilateral auftretende Amaurosis fugax stellt häufig das erste Symptom einer zerebralen Durchblutungsstörung dar und tritt oft in Verbindung mit einer Stenose der ACI auf. Sie ist definiert als ein akuter, reversibler arterieller Gefäßverschluss der die Retina versorgenden Arteria centralis retinae, welcher in weiterer Folge zu einem sich von oben nach unten ausdehnenden Visusverlust auf einem Auge führt. Diese flüchtige „Blindheit“ verschwindet jedoch innerhalb von Sekunden bis Minuten wieder und ist meist auf einen embolischen Verschluss der Zentralarterie zurückzuführen (8).

### **Hintere Zirkulation**

Etwa 20% aller ischämischen Insulte sind auf das vertebrobasiläre Stromgebiet zurückzuführen (34)(35). Die posteriore Kreislaufischämie (PKI) ist eine klinisch-pathologische Erkrankung, die mit einem Infarkt im vertebrobasilären arteriellen System verbunden ist. Betroffene Gebiete sind hierbei insbesondere Hirnstamm (48% der Fälle), Kleinhirn, Teile des Thalamus, Okzipitallappen und medial-inferiorer Temporallappen (36). Die klinische Diagnose kann eine Herausforderung darstellen, da die PKI aufgrund des ausgedehnten Gehirngewebes, das vom vertebrobasilären Stromgebiet versorgt wird, oft zu einem breiten Spektrum von Symptomen führt und nur selten ein einziges klinisches Erscheinungsbild verursacht. Zudem können ischämische Ereignisse in der vorderen und hinteren Zirkulation einige klinische Merkmale gemein haben (37). In einer kürzlich durchgeführten Studie, die darauf abzielte, spezifische Symptome von Schlaganfällen im vorderen und hinteren Stromgebiet zu identifizieren, zeigten Patientinnen und Patienten mit PKI häufiger Bewusstseinsstörungen, Gesichtsfelddefekte oder vestibulozerebelläre Symptome und weniger häufig Hemisynndrome, Dysarthrie und kognitive Symptome als Patientinnen und Patienten mit anteriorer Kreislaufischämie (AKI) (38).

Die häufigsten Krankheitszeichen und Symptome wurden in drei Beobachtungsstudien mit großen Zentren evaluiert. Diese sind einseitige Schwäche der Gliedmaßen, Gesichtslähmung, Gangataxie, Dysarthrie und Nystagmus, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und Bewusstseinsveränderungen (39).

Um die Lage von Infarkten im vertebrobasilären arteriellen System darzustellen, wird die posteriore Zirkulation von Caplan et al. schematisch in proximale, mittlere und distale

intrakranielle Gebiete unterteilt (37). Das proximale Territorium umfasst Regionen, die von der intrakraniellen VA versorgt werden. Dazu zählen die Medulla oblongata und das von der A. cerebelli inferior posterior (PICA) versorgte Kleinhirn. Das mittlere Gebiet schließt Gehirnregionen ein, die von der BA bis zu ihren SCA-Zweigen durchblutet werden: die Pons und das von der AICA versorgte Kleinhirn. Der distale Bereich umfasst Mittelhirn, Thalamus und Kleinhirn und wird von der rostralen BA, SCA und PCA versorgt (37). Im Folgenden wird der betroffenen Arterie das klinische Erscheinungsbild bei posteriorem ischämischem Insult zugeordnet.

**A. vertebralis.** Eine einseitige hochgradige Stenosierung oder eine Dissektion einer der beiden Vertebralisgefäße bleiben meist aufgrund der guten Kollateralisierung lange asymptomatisch, können jedoch durch Triggerfaktoren wie Reklination oder Drehung des Kopfes symptomatisch werden. Diese vertebrobasiläre Insuffizienz äußert sich durch Drehschwindel, Sturzattacken, Tinnitus, Nystagmus oder Sehstörungen. Je nach Ausprägung des Verschlusses kann es auch zu unterschiedlich schweren Hirnstamm- und Kleinhirnininfarkten kommen (8)(40).

Eine Schädigung des Kleinhirns führt zum sogenannten Kleinhirnsyndrom. Dieses manifestiert sich als zerebelläre Ataxie mit Gangunsicherheit und Rumpfschwankungen, Dysmetrie, Dysdiadochokinese, Dysarthrie und Charcot-Trias mit Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache. Dabei ist es wichtig, eine zerebelläre Ataxie differentialdiagnostisch von einer spinalen Ataxie abzugrenzen. Bei der letztgenannten liegt die Ursache in einer Hinterstrangläsion im Rückenmark. Mit dem Romberg-Stehversuch kann eine zerebelläre von einer spinalen Ataxie abgegrenzt werden. Dabei steht Betroffene mit nach vorne ausgestreckten Armen im Raum und schließt nach Aufforderung die Augen. Der Test ist positiv („positives Romberg-Zeichen“), wenn sich die Schwank- oder Fallneigung bei geschlossenen Augen verstärkt. Dies würde auf eine visuelle Kompensation bei spinaler Ataxie hindeuten. Bei einer zerebellären Ataxie liegt eine zentrale Störung der Koordination der Motorik vor, die optisch nicht kompensiert werden kann. Daher ist das Schwanken bei geöffneten und geschlossenen Augen gleichmäßig stark ausgeprägt (40).

Ein Hirnstamminfarkt präsentiert sich klinisch, je nach Höhe der Läsion, in Form von manigfaltigen Symptomkonstellationen, die als Hirnstammsyndrome klassifiziert werden. Diese sind charakterisiert durch bilaterale und gekreuzte Symptome, welche unter anderem als ipsilaterale Hirnnervenausfälle und eine kontralaterale motorische und/oder sensible

Halbseitensymptomatik bestehen. Zu diesen gekreuzten Hirnstammsyndromen kommt es dadurch, dass die in der Pyramidenbahn verlaufenden beschädigten Fasern im Rückenmark auf die Gegenseite kreuzen (siehe Tabelle 4) (41).

**A. basilaris.** Der akute Verschluss des Basilarishauptstammes durch eine Basilaristhrombose ist ein lebensbedrohlicher Notfall mit schlechter Prognose. Unbehandelt liegt die Mortalität bei 80%. Klinisch manifestiert sich der Verschluss als ausgedehnter Hirnstamminfarkt mit Vigilanzminderung bis hin zum Koma und einer schweren motorischen Störung. Außerdem treten häufig Vewirrtheit, Schwindel, Nausea, Kopf- und Nackenschmerzen auf. Je nach Lokalisation des Verschlusses kommt es zu unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen. Ein distaler Verschluss der A. basilaris, auch als Basilarisspitzen-syndrom bezeichnet, führt zu akuten Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma (bilateraler Thalamusinfarkt), zu Okulomotorik- und Pupillenstörungen (Mesenzephaloninfarkt) und kortikaler Blindheit (bilateraler Posteriorinfarkt) (42).

Beim Syndrom der mittleren Basilaris kommt es durch einen Verschluss zu bilateralen Ponsinfarkten. Diese zeigen sich klinisch als Tetraplegie oder -parese. Ebenfalls kann ein Locked-in-Syndrom auftreten, bei dem es zu einer Unterbrechung zerebraler Afferenzen und Efferenzen kommt. Bei letztgenanntem Syndrom bleiben nach der Erlangung des Bewusstseins eine Anarthrie, Tetraplegie sowie ein Ausfall von verschiedenen Hirnnervenfunktionen bestehen. Die Betroffenen können sich ausschließlich durch vertikale Augenbewegungen und durch Blinzeln mitteilen (8)(43).

Ein Verschluss des proximalen Anteils der A. basilaris, meist aufgrund einer Thrombose, führt zu einem Infarkt im Gebiet der Medulla oblongata. Dieses als „kaudales vertebrobasiläres Syndrom“ bezeichnete Krankheitsbild manifestiert sich klinisch als Dysarthrie, Dysphagie, schwere Ataxie, Hemi- und Tetraparese oder -plegie und ggf. als Wallenberg-Syndrom. Zudem können uni- oder bilaterale Kleinhirnininfarkte hinzutreten.

**A. cerebri posterior.** Ein Posteriorinfarkt äußert sich kontralateral in einer homonymen Hemi- oder Quadrantenanopsie. Eine Okklusion der aus der PCA entstehenden Aa. thalamoperforantes anterior und posterior führt zum Thalamusinfarkt, der mit einer vielseitigen Symptomatik einhergeht. Dazu zählen Apathie, Desorientiertheit, Gedächtnisstörungen, Hemiataxie, Hemineglect, Blickparesen und Okulomotorikstörungen. Wenn beide PCAs verschlossen sind, resultiert eine kortikale Blindheit. Dabei handelt es sich um eine binokuläre Sehstörung, die auf einen Ausfall der primären Sehrinde

zurückzuführen ist. Die meisten Betroffenen sind sich ihrer Blindheit jedoch nicht bewusst (Anosognosie) und wirken verwirrt. Der Nervus (N.) opticus bleibt dabei intakt, weshalb der Pupillenreflex weiterhin auslösbar ist (8)(40).

**A. cerebelli inferior posterior und anterior.** Die PICA versorgt den Großteil, die AICA einen kleinen Teil des Kleinhirns, weshalb bei einem Verschluss ein Kleinhirninfrakt resultiert. Dieser präsentiert sich, wie oben beschrieben, in erster Linie mit ipsilateraler Ataxie, Nystagmus, Dysmetrie, Doppelbildern, Veränderungen der Bewusstseinslage, Übelkeit und Erbrechen. Bei Ausfall des VII. Hirnnervs sind eine Fazialisparese und Hyperakusis möglich, bei Ausfall des VIII. Hirnnervs eine vestibulocochleäre Störung und Taubheit (8)(40).

**Tabelle 4: Gekreuzte Hirnstammsyndrome (41)**

| Bezeichnung            | Lokalisation                    | Ipsilaterale Symptome                  | Kontralaterale Symptome |
|------------------------|---------------------------------|--|-------------------------|
| Wallenberg-Syndrom     | Dorsolaterale Medulla oblongata | s.u.                                   | s.u.                    |
| Weber-Syndrom          | Mittelhirnfuß                   | Okulomotoriusparese                    | Hemiparese              |
| Millard-Gubler-Syndrom | Kaudale Brücke                  | Abduzens- und Fazialisparese           | Hemiparese              |
| Jackson-Syndrom        | Ventrale Medulla oblongata      | Hypoglossusparese                      | Hemiparese              |
| Benedikt-Syndrom       | Nucleus ruber                   | Okulomotoriusparese, evtl. Blickparese | Hemiataxie, Hemiparese  |
| Nothnagel-Syndrom      | Vierhügelregion                 | Okulomotoriusparese                    | Hemiataxie              |
| Foville-Syndrom        | Brückenfuß                      | Blickparese, Fazialisparese            | Hemiparese              |

Diese Syndrome kommen in ihrer klassischen Konstellation selten vor. Sie variieren häufig und vereinen meist die Merkmale mehrerer Krankheitsbilder. Am klinisch relevantesten ist dabei das Wallenberg-Syndrom. Jenes lässt sich durch einen Infarkt der dorsolateralen Medulla oblongata embolischen oder lokal thrombotischen Ursprungs zurückführen. Dabei kommt es ipsilateral zum Horner-Syndrom mit Hemianhidrose, zu Hypästhesien im Gesicht aufgrund einer Lähmung des N. trigeminus, zu Stimmband-, Gaumensegel- und Rachenhinterwandparese aufgrund einer Lähmung des N. glossopharyngeus und N. vagus, welche sich symptomatisch mit einer Dysphagie präsentieren, sowie zu einer Hemiataxie.

Kontralateral führt eine Medulla-Schädigung zu dissoziierten Empfindungsstörungen für Temperatur und Schmerz. Allgemein treten Schwindel, Nystagmus, Nausea und Emesis, Dysarthrie und Dysphonie auf (8)(41).

### **Nicht-spezifische Symptome des posterioren ischämischen Insults**

Verschiedene Schwindelformen wie beispielsweise Dreh-, Schwank- oder Benommenheitsschwindel sind die Ursache häufiger ambulanter Besuche und weisen meist auf eine Funktionsstörung des peripheren vestibulären oder zentralen vestibulo-cerebellären Systems bzw. auf eine psychogene oder kardiovaskuläre Ätiologie hin. Schwindel, der durch eine Erkrankung des hinteren vestibulocerebellären Kreislaufs verursacht wird, ist normalerweise mit anderen Hirnstamm- oder Kleinhirnsymptomen assoziiert. Tritt eine Form des Schwindels isoliert auf, ist dieser selten vaskulär bedingt (44). Allerdings kann isolierter Schwindel in seltenen Fällen auf Infarkte im Kleinhirnflussgebiet der PICA sowie im Nodus des Kleinhirns, in den Nuclei vestibulares und in der Eintrittszone des Nervus vestibularis zurückzuführen sein (45). Darüber hinaus kann ein Verschluss der Arteria labyrinthi, die von der AICA abzweigt, selten und fast ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus das Innenohr schädigen, was folglich zu anhaltendem Drehschwindel und einseitigem Hörverlust führt (45). In einer Studie mit 1666 Probanden, die sich mit Schwindel als einziges Symptom in der Notaufnahme vorstellten, wurden ein ischämischer Insult oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) in nur 3,2% der Fälle diagnostiziert (46).

Der Head-Impulse-Nystagmus-Test of Skew (HINTS) ist ein nützlicher Test, um zwischen Schwindel zu unterscheiden, der durch periphere oder zentrale Läsionen verursacht wird. HINTS besteht aus drei Teilen: Kopfimpulstest, Nystagmus-Test und alternierender Abdecktest. Beim Kopfimpulstest (KIT) wird der Kopf der Patientin und des Patienten impulsartig passiv um 15° von einer Seite zur anderen rotiert, während die Patientin und der Patient ein zentrales Objekt fixiert (z.B. die Nase des Untersuchers). Die Richtung der ruckartigen Rotation bestimmt die geprüfte Seite. Ein normaler Kopfimpulstest ist es, wenn die Augen während der Drehung des Kopfes auf dem Objekt fixiert bleiben. Bei akutem vestibulärem Syndrom weist ein normaler KIT auf eine zentrale Läsion hin, wenn ein Nystagmus vorhanden ist. Der Test ist pathologisch, wenn die Augen vom Objekt weggezogen, also nicht darauf fixiert bleiben. Die Patientin und der Patient korrigiert dies mit einer Einstellsakkade zurück zum Ziel, wenn der Kopf zur Seite des peripheren

vestibulären Schadens gedreht wird. Der Nystagmus-Test stellt die zweite Stufe des Vorgehens dar. Unter Aufhebung der Fixation, beispielsweise durch eine Frenzelbrille oder durch Abdunkelung des Raumes, werden die Augen für ein paar Sekunden beobachtet. Periphere vestibuläre Läsionen sind mit einem Nystagmus assoziiert, der in die gleiche Richtung weist, während Hirnstamm- und Kleinhirnläsionen einen Nystagmus verursachen, der bei Blickwechsel zur Gegenseite die Position ändert. Ein richtungswechselnder Nystagmus weist also auf eine zentrale Ursache hin. Beim „Test of Skew“ oder Alternierenden Abdecktest fixiert der/die Patient/in wie beim Kopfpulstest ein zentrales Objekt, während vom Untersucher abwechselnd jeweils ein Auge abgedeckt wird. Hiermit wird überprüft, ob beim Aufdecken eine vertikale Korrekturbewegung des abgedeckten Auges stattfindet. Hirnstamm- und Kleinhirnläsionen verursachen eine leichte Abweichung. Eine vertikale Divergenz der Augen weist also auf eine zentrale Ursache hin. Der HINTS hat dabei eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 96%, eine zentrale Ursache für Schwindel zu identifizieren (47).

Ein weiteres häufiges unspezifisches Symptom für einen posterioren Infarkt sind Kopfschmerzen. Diese treten bei einer posterioren Kreislauf-Ischämie (PKI) in 46-70% der Fälle auf und werden durch eine Reizung der im Hirnstamm befindlichen trigeminovaskulären Afferenzen verursacht. Patientinnen und Patienten mit Kleinhirnininfarkten haben meist einseitige Kopfschmerzen ipsilateral zur Läsion (44).

Drop Attacks zählen ebenfalls zu den häufigen unspezifischen Symptomen. Sie sind definiert als ein plötzlicher Tonusverlust mit darauffolgendem Sturz ohne Vorwarnung. Es kommt dabei zu keiner Störung des Bewusstseins und der Betroffene kann über das Ereignis berichten. PKI verursacht selten isolierte Drop Attacks. In der Regel verursacht eine Hirnstammischämie eine anhaltende Schwäche und ist beinahe immer mit anderen Symptomen verbunden, die aufgrund einer Hirnstamm- oder Kleinhirnfunktionsstörung zusammenhängen (44).

### **3.1.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)**

Die NIHSS wurde 1989 entwickelt und ist in Bezug auf neurologische Defizite die am weitesten verbreitete Bewertungsskala sowie der Goldstandard für die Bewertung des Schweregrads von ischämischen Insulten. Die NIHSS ist ein Scoresystem zur Beurteilung, Früherkennung und Verlaufsbeobachtung eines akuten Insults. Sie gilt darüber hinaus als

Voraussetzung für eine angemessene medikamentöse Therapie (48). Die NIHSS ist im Anhang in Tabelle 8 beschrieben und umfasst folgende Bereiche: Bewusstseinsstufe, Augenbewegungen, Integrität der Gesichtsfelder, Gesichtsmotorik, Arm- und Beinmuskulatur, Sensibilität, Koordination, Sprache, Sprechweise und Neglect. Jede Beeinträchtigung wird auf einer Skala von 0-2, 0-3 oder 0-4 bewertet und die Punktzahlen werden schließlich summiert, sodass sich ein Gesamtscore zwischen 0 und 42 ergibt. Je höher die Punktzahl, desto schwerwiegender und ausgedehnter ist der Insult (48). Die NIHSS ist eine zuverlässige, wirksame und ansprechende Methode zur Messung der Schwere von zerebralen Infarkten. Dabei stellt die schnelle, kostenlose und einfache Anwendung, bei der lediglich für die Prüfung der Sensibilität ein spitzer Gegenstand benötigt wird, den wichtigsten Aspekt dar. Die Qualitätsfähigkeit des NIHSS, Ergebnisse nach einem Insult vorherzusagen, hilft Ärzten, realistische Therapieziele festzulegen und die Rehabilitation bzw. Entlassung zu planen. Zudem hat die NIHSS im Vergleich zu CT- und MRT-Daten in Bezug auf Infarktgröße und -volumen eine moderate übereinstimmende Aussagekraft. Es wurde auch gezeigt, dass die Unterpunkte der NIHSS die Funktionen der rechten und linken Gehirnhälfte adäquat darstellen (49).

## 3.2 Einteilung der zerebralen Ischämien

### 3.2.1 Infarkttypen nach Schweregrad und Verlauf

**Tabelle 5: Einteilung nach Schweregrad und zeitlichem Verlauf (8)**

| Stadieneinteilung                     | Klinik   |
|---------------------------------------|--|
| I Asymptomatische Stenose             | keine Symptomatik  |
| II Transitorische ischämische Attacke | Vollständige Rückbildung der Symptomatik innerhalb von Minuten bis Stunden |
| III Progredienter Infarkt             | Symptome nehmen über Stunden bis Tage zu                                   |
| IV Zerebraler ischämischer Infarkt    | Symptome treten schlagartig auf und bilden sich nicht zurück               |

#### **Stadium I: Asymptomatische Stenose**

Die Prävalenz einer signifikanten Karotisstenose in der Allgemeinbevölkerung ist gering. Bei mittelgradiger Stenose  $\geq 50\%$  liegt die Prävalenz bei etwa 4%. Bei hochgradiger Stenose  $\geq 70\%$  beträgt die Prävalenz ca. 1,5% (50). Eine Stenose kann lange Zeit unbemerkt bleiben.

Unter normalen Bedingungen werden die Gefäßverengungen erst ab 70% hämodynamisch wirksam. Sind mehrere Gefäße betroffen oder liegen Tandem Stenosen vor, kann es bereits bei mittel- und niedriggradigen Stenosen zu Symptomen kommen. Dies gilt auch für die arterielle Hypotonie, den Schock oder die verzögerte Reanimation (8).

Der Nachweis einer asymptomatischen Karotisstenose hat viele Auswirkungen. Ungefähr 10-15% aller Erstanfälle von Insulten sind auf eine vorher unbekannte > 50% asymptomatische Stenose zurückzuführen. Zudem ist bei etwa 50% der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des ischämischen Insults ein Fortschreiten der Stenose feststellbar (51). Trotzdem raten viele Gesellschaften, beispielsweise die US Preventative Services Task Force (USPSTF), von einem allgemeinen Screening der Allgemeinbevölkerung auf Karotisstenosen ab (52). Das selektive Screening bei Patientinnen und Patienten mit bekannter Gefäßerkrankung oder mehreren vaskulären Risikofaktoren erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit, eine asymptomatische Stenose nachzuweisen (53). Die symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist beispielsweise ein bekannter Risikofaktor für die Atherosklerose der A. carotis. Studien konnten eine Prävalenz von mehr als 60% bei mehr als 20% von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer pAVK nachweisen (53).

Das Fortschreiten der Karotisstenose stellt ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Insult dar. In einer Studie zur asymptomatischen Karotisstenose in Relation zum Insultrisiko wurde ein S-förmiger Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Stenose (NASCET-Kriterien) und der Inzidenz von ipsilateraler TIA oder ipsilateralem ischämischem Infarkt nachgewiesen. Die Ereignisraten betragen dabei für 50-69%ige Stenosen 8,2%, für 70-89%ige Stenosen 10,7% und für 90-99%ige Stenosen 19,3% (54).

## **Stadium II: Transitorische ischämische Attacke**

Bei der transitorischen ischämischen Attacke (TIA) handelt es sich um eine passagere Minderperfusion des Gehirns, welche mit plötzlich einsetzenden vorübergehenden neurologischen Ausfallserscheinungen einhergeht. Die TIA repräsentiert dabei eine fokale Ischämie des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina ohne Infarktnachweis. Die unzeitgemäße Definition einer flüchtigen Ischämie mit Spontanremission der neurologischen Symptomatik innerhalb von 24 Stunden ist mittlerweile obsolet, da verschiedene Studien gezeigt haben, dass die meisten Symptome einer vorübergehenden neurologischen Dysfunktion, die länger als 30 Minuten andauern, zu nachweisbaren

Ischämiezonen in der Bildgebung führen. Diese sind als Läsionen vor allem in der MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) sichtbar (8). Die TIA ist der wichtigste Risikofaktor für eine akute ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung. Der flüchtigen reversiblen Attacke können in engem zeitlichem Zusammenhang neue, schwere und nicht reversible Ausfälle folgen. Die TIA gilt daher als ein frühes Warnsignal für einen ischämischen Insult (55). Eine rasche klinische Besserung oder eine gering ausgeprägte bzw. fluktuierende neurologische Störung sollten keinesfalls mit abwartender Haltung gerechtfertigt werden. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von TIAs werden als entscheidend angesehen, um einen zerebralen Insult und die damit verbundene Invalidität und Mortalität verringern zu können (56).

Transitorische ischämische Attacken gehen einem Schlaganfall oft Stunden oder Tage voraus. Einige neuere Studien haben gezeigt, dass 4-20% der Patientinnen und Patienten, bei denen sich eine TIA ereignet hat, innerhalb von 90 Tagen einen ischämischen Insult erlitten haben – die Hälfte dieser Patientinnen und Patienten in den ersten zwei Tagen (57).

Die Inzidenz eines zerebralen Infarktes innerhalb von sieben Tagen nach einer TIA liegt zwischen 8 und 10,5% (58). Daher ist die schnelle und genaue Risikostratifizierung von TIA-Patientinnen und -Patienten von entscheidender Bedeutung. Der ABCD<sup>2</sup>-Score (siehe Tabelle 6) ist die am häufigsten angewendete und effizienteste Methode zur Risikobewertung von Schlaganfällen nach TIA in der Klinik. Diese Maßnahme hat einen guten Vorhersagewert für das Auftreten eines zerebralen Infarkts innerhalb einer Woche nach einer TIA (57).

### **ABCD<sup>2</sup>-Score**

Der ABCD<sup>2</sup>-Score (Tabelle 6) ist ein prognostischer Score, welcher zur Risikostratifizierung von Schlaganfällen bei Patientinnen und Patienten nach TIA eingesetzt wird. Dabei werden fünf unabhängige Risikofaktoren – Alter, Blutdruck, Clinical features (Symptome), Dauer der Symptome und Diabetes mellitus – erfasst. Nach bestimmten Kriterien werden jeweils Punkte vergeben. Diese werden addiert, woraus sich schließlich ein Score zwischen 0 und 7 Punkten ergibt.

**Tabelle 6: ABCD<sup>2</sup>-Score (57)**

| Abk.     | Risikofaktor                      | Kriterium                   | Punkte |
|----------|-----------------------------------|-----------------------------|--------|
| <b>A</b> | Alter                             | ≥ 60 Jahre                  | 1      |
| <b>B</b> | Blutdruck                         | > 140 oder > 90 mmHg        | 1      |
| <b>C</b> | Clinical features<br>(= Symptome) | Sprachstörung ohne Schwäche | 1      |
|          |                                   | Einseitige Schwäche         | 2      |
| <b>D</b> | Dauer der Symptome                | 10-59 min                   | 1      |
|          |                                   | ≥ 60 min                    | 2      |
| <b>D</b> | Diabetes mellitus                 |                             | 1      |

Risikoabschätzung, innerhalb von zwei Tagen nach einer TIA einen Schlaganfall zu erleiden (59)

- 6 bis 7 Punkte: Hohes Zwei-Tages-Risiko: 8%
- 4 bis 5 Punkte: Mäßiges Zwei-Tages-Risiko: 4%
- 0 bis 3 Punkte: Geringes Zwei-Tages-Risiko: 1%

Nach den Leitlinien der American Heart Association und der American Stroke Association ist es obligat, Patientinnen und Patienten, die eine transitorische ischämische Attacke erlitten haben, innerhalb von 72 Stunden und mit einem ABCD<sup>2</sup>-Score von ≥ 3 zur weiteren Diagnostik und Therapie stationär aufzunehmen (60).

### **Stadium III: Progredienter Infarkt**

Der progrediente Infarkt bzw. Progressive Stroke, bei dem die neurologische Symptomatik über Stunden oder Tage an Schwere zunimmt, ist selten, stellt jedoch diagnostisch und therapeutisch ein Problem dar, da die Symptome häufig einem anderen Krankheitsbild zugeordnet werden. Dabei sind Verlaufsformen mit kontinuierlicher progredienter Verschlechterung der neurologischen Ausfälle, fluktuierende Symptomatik und Remissionen in Form einer Crescendo-TIA möglich (8)(61).

### **Stadium IV: Ischämischer Insult**

Zerebrale Ischämien mit darauffolgendem vollendetem Infarkt sind gekennzeichnet durch persistierende neurologische Ausfallserscheinungen. Dabei gibt es Unterschiede in der Schwere des Infarkts, weshalb klinische Scores zur Einteilung des Schweregrades herangezogen werden. Für den akuten ischämischen Insult wird hierfür die NIHSS (siehe

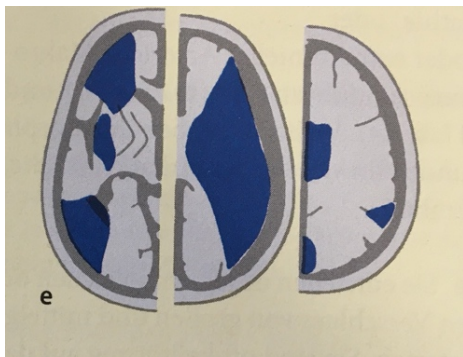
Tabelle 9, im Anhang) verwendet. Je höher dabei die Punktezahl ausfällt, desto ausgeprägter ist der Infarkt und desto schwerer sind folglich die Defizite (8)(61).

### 3.2.2 Infarkttypen nach Morphologie

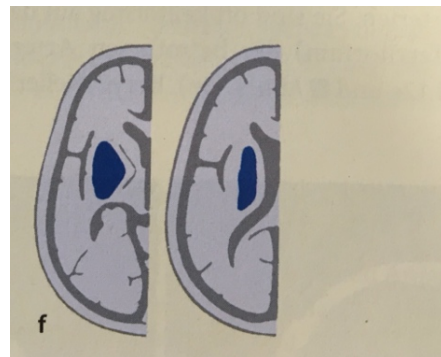
Entsprechend der arteriellen Versorgungsgebiete kann zwischen Territorialinfarkten, hämodynamischen Infarkten (Endstrom- und Grenzzoneninfarkte) und lakunären Infarkten unterschieden werden.

#### Territorialinfarkte

Territorialinfarkte (in Abbildung 3 und 4 dargestellt) entstehen durch einen embolischen oder lokal thrombotischen Verschluss großer hirnversorgender Arterien und sind meist keilförmig auf das Versorgungsgebiet (Territorium) des betroffenen Gefäßes beschränkt. Der Basalganglieninfarkt stellt eine Sonderform des Territorialinfarktes dar, bei dem es durch Okklusion der aus der A. cerebri media abgehenden Aa. lenticulostriatæ zu einer Minderversorgung der subkortikal liegenden basalen Kerne und in weiterer Folge zu einem Infarkt kommt (8).



**Abbildung 3: Territorialinfarkte (8)**  
Unterschiedlich große Territorialinfarkte der vorderen, mittleren und hinteren Mediaastgruppe (links), des gesamten Mediaterritoriums (Mitte) sowie des Anterior- und Posterioorgebiets (rechts)

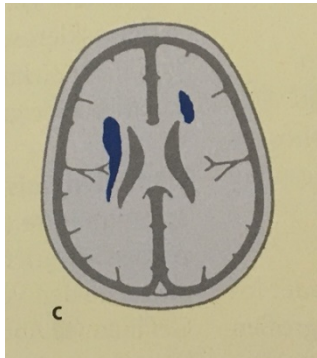


**Abbildung 4: Territorialinfarkte (8)**  
Basalganglieninfarkt als Sonderform des Territorialinfarkts, bei Verschluss der Aa. lenticulostriatæ als ausgedehnter Linsenkerninfarkt

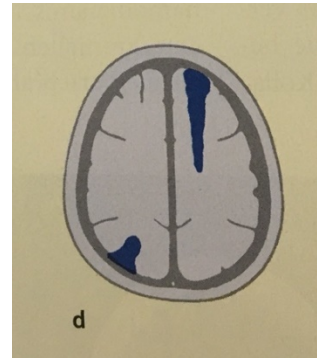
#### Hämodynamische Infarkte

Zu den hämodynamischen Infarkten zählen die Endstrominfarkte (Abbildung 5) und die Grenzzoneninfarkte (Abbildung 6), denen immer hochgradige, hämodynamisch wirksame Stenosen der extrakraniellen oder intrakraniellen Arterien zugrunde liegen. Endstrom-

infarkte resultieren aus Okklusionen kleiner Hirnarterien im distalen Ausbreitungsgebiet. Der Infarkt manifestiert sich dabei aufgrund des hinter der Stenose eintretenden Druckabfalls im distalsten Bereich des Versorgungsgebiets und wird auch als „letzte Wiesen“ bezeichnet. Grenzzoneninfarkte sind meist die Folge hochgradiger Stenosen oder Verschlüsse der großen Gefäße und befinden sich zwischen den Versorgungsgebieten von zwei oder drei großen Hirnarterien, beispielsweise von der A. cerebri anterior und der A. cerebri media (vorderer Grenzzoneninfarkt) (8).



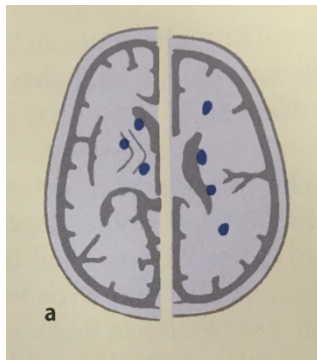
**Abbildung 5: Endstrominfarkt (8)**  
Unterschiedlich große Endstrominfarkte an typischer Stelle, streng subkortikal



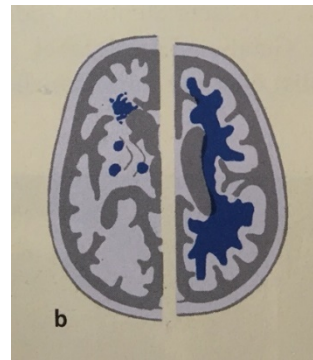
**Abbildung 6: Grenzzoneninfarkt (8)**  
Vorderer und hinterer Grenzzoneninfarkt mit kombinierter kortikaler und subkortikaler Läsion

### Lakunäre Infarkte

Lakunäre Infarkte (in Abbildung 7 und 8 dargestellt) entstehen auf dem Boden von Mikroangiopathien, die thrombembolisch oder hämodynamisch bedingt sein können. Dabei kommt es durch Lipohyalinose, Mikroatherome und fibrinoide Nekrosen zu Wandveränderungen der kleinen, intrazerebralen Arterien, die folglich zu Thrombembolien und Stenosen führen. Lakunäre Infarkte sind Infarktareale mit einer Größe von  $< 1 \text{ cm}^3$  und können in einzelne sowie multiple Infarkte eingeteilt werden. Die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), auch als Morbus Binswanger bezeichnet, lässt sich pathogenetisch auf multiple lakunäre Infarkte in Stammganglien, Marklager und Hirnstamm mit einer ausgedehnten Demyelinisierung des Marklagers zurückführen. Diese Mechanismen sind in der CT als hypodense Areale des periventrikulären Marklagers oder in der MRT gut beurteilbar. Mikroangiopathien sind meist die Folge eines langjährigen unbehandelten Hypertonus, wodurch die Arteriolen chronisch geschädigt und die versorgten zerebralen Strukturen minderperfundiert werden. Die SAE ist nicht selten Ursache vaskulärer dementieller Prozesse (8).



**Abbildung 7: Lakunäre Infarkte (8)**  
Multiple lakunäre Infarkte an den  
Prädilektionsstelle



**Abbildung 8: Lakunäre Infarkte (8)**  
SAE mit lakunären Infarkten an den  
Prädilektionsstellen und diffuser, periventrikulär  
betonter Dichteminderung der weißen Substanz

### 3.3 Bildgebende Diagnostik

Lässt sich anhand der klinischen Tests ein zerebraler Infarkt diagnostizieren, ist es in weiterer Folge wichtig, zwischen einem ischämischen Insult und einer intrakraniellen Blutung (ICB) zu differenzieren. Die vorrangige Intention ist dabei der Ausschluss einer ICB und infolgedessen die Einleitung einer thrombolytischen Therapie mit rt-PA. Da klinisch nicht zwischen einer Ischämie und einer Hämorrhagie unterschieden werden kann, ist die umgehende Durchführung einer Bildgebung des Gehirns obligat. Dabei können Blutungen sowohl mittels CT als auch MRT sicher nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Als diagnostischer Standard gilt die kraniale Computertomographie (CCT), die innerhalb von wenigen Minuten eine Blutung als hyperdense Raumforderung nachweisen kann. Der Ausschluss einer ICB sollte zeitnah erfolgen und macht eine thrombolytische Therapie möglich. Obwohl die MRT aufgrund ihrer hohen Sensitivität beim Nachweis von ischämischen Läsionen eine immer wichtigere Rolle bei der Diagnostik des ischämischen Insults spielt, ist die definitive Darstellung einer Ischämie für die darauffolgende Therapie nicht notwendig, solange das Zeitfenster von 4,5 Stunden noch nicht überschritten ist. Im Endeffekt ist die Methode, die am schnellsten und dem Zustand des Betroffenen entsprechend durchgeführt werden kann, zu bevorzugen. Diese wird unter Berücksichtigung der jeweils individuellen Faktoren des/der Patientinnen und Patienten gewählt (27)(62).

### **3.3.1 Computertomographie**

Die CT hat sich aufgrund ihrer raschen Verfügbarkeit und Durchführbarkeit als Goldstandard in der Primärdiagnostik etabliert. Sie bleibt für die Indikationsstellung zur akuten Thrombolyse-Therapie innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn die wichtigste diagnostische Maßnahme (8). Zudem ist sie in den meisten Einrichtungen leicht verfügbar, schnell durchzuführen und mit relativ niedrigen Kosten verbunden. Blutungen können damit deutlich dargestellt werden (63). Ischämische Veränderungen können jedoch im CT in den kurzen therapeutischen Fenstern für die intravenöse Alteplatherapie und die endovaskuläre Therapie subtil sein. Der Grad der ischämischen Veränderung kann unter Zuhilfenahme des Alberta-stroke-programme-early-CT-score (ASPECTS) bei der Auswahl von Patientinnen und Patienten für die endovaskuläre Therapie ebenfalls hilfreich sein. ASPECTS ist ein topographischer CT-Scan-Score, bei welchem das Gefäßgebiet der MCA in zehn Segmente unterteilt und für jede betroffene Region ein Punkt abgezogen wird. Eine niedrigere Gesamtpunktzahl weist auf eine größere ischämische Veränderung bzw. ein hohes Risiko für die Entwicklung eines großen Infarkts hin und folglich auf ein schlechtes Outcome des Betroffenen hin. Im Allgemeinen wurde ein ASPECTS von sechs bis zehn als Einschlusskriterium in endovaskulären Studien wie ESCAPE, SWIFT PRIME und REVASCAT verwendet, um Patientinnen und Patienten mit einem relativ kleinen irreversiblen Kerninfarkt auszuwählen. Somit ist die Wirksamkeit einer mechanischen Thrombektomie bei einem ASPECTS von 6-10 Punkten sicher nachgewiesen, bei einem Score  $\leq 5$  noch ungeklärt (64).

Die CT kann als Nativ-Scan und nach intravenöser Gabe eines Kontrastmittels im Rahmen einer CT-Angiographie oder einer Perfusions-CT durchgeführt werden. Das Kontrastmittel reichert sich dabei in den Randzonen eines zerebralen Infarkts, die einen hyperämischen (vermehrt durchbluteten) Bereich darstellen, stark an. Dadurch wird der Bildkontrast aufgrund der Strahlenabschwächung verändert und ein ischämisches Gebiet gut zum Vorschein gebracht.

#### **3.3.1.1 Kraniale Computertomographie (CCT)**

Ein Nativ-CT ermöglicht neben der Darstellung intrakranieller Blutungen auch den Nachweis früherer ischämischer Läsionen, einer Ausdehnung des Infarkts, älterer Infarktnarben und die Abgrenzung von anderen intrakraniellen Pathologien (siehe

Abbildung 9). Frühe Infarktzeichen, die innerhalb von zwei bis sechs Stunden nach Symptombeginn auftreten, sind das hyperdense Mediazzeichen im Rahmen eines Mediainfarkts, eine frühe Hypodensität im Parenchym und ein Verlust der Differenzierung von grauer und weißer Substanz im Bereich des Kortex und der Basalganglien. Nach Stunden bis Tagen kommt es zu einer Demarkierung des Infarktbezirkes, was bedeutet, dass sich das krankhaft veränderte nekrotische Gewebe vom gesunden Gewebe abgrenzt. Diese Dichteminderung zeigt sich in Form einer Hypodensität im Infarktgebiet. Das betroffene Gewebe erscheint im CT dunkler und lässt sich dadurch anatomisch deutlicher von anderen Regionen abgrenzen. Im Rahmen eines ischämischen Insults kann es insbesondere bei großen Infarkten auch zu einer progredienten Ödementwicklung kommen, wobei sich der Infarktbezirk im CT als anschwellend und raumfordernd präsentiert und eine Kompression von Umgebungsstrukturen auftreten kann. Nach 10 bis 18 Tagen führen Reparationsvorgänge im Infarktareal zu Dichteveränderungen, die als „Fogging effect“ den Infarkt verbergen können. Das infarzierte Gewebe erscheint vernebelt bzw. isodens und ist somit vom Umgebungsgewebe nicht mehr lokalisierbar. Erst ab der dritten Woche kommt es zu einer definitiven Abgrenzung der Infarktnarbe in Form einer persistierenden Hypodensität im Infarktareal (65).

### **3.3.1.2 CT-Angiographie (CTA)**

Bei klinischem Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßverschluss, insbesondere einem Verschluss der A. carotis, im M1- oder M2-Segment der A. cerebri media mit einem NIHSS  $\geq 6$  sowie der A. basilaris, ist die kontrastmittelgestützte CTA (siehe Abbildung 10) die Standarduntersuchung in Zentren, in denen eine endovaskuläre Thrombektomie möglich ist, sowie bei Patientinnen und Patienten, die dafür geeignet sind, ohne dass es dabei zu einer Verzögerung der systemischen Thrombolyse kommt (27).

Dabei wird im Rahmen der CT-Untersuchung ein intravenöser Kontrastbolus verabreicht und die Bildgebung, vom Aortenbogen ausgehend bis zum Vertex, der höchsten Stelle des Schädels in der Mediansagittalebene, durchgeführt. Die CTA bildet dabei sowohl die Halsarterien als auch den Circulus arteriosus Willisii mit seinen Ästen ab. Der große Vorteil dieses Verfahrens liegt neben der schnellen Durchführung und der geringen Invasivität der Untersuchung in der Möglichkeit der flexiblen, dreidimensionalen Darstellung der Gefäßstrukturen aus unterschiedlichen Blickwinkeln. Dabei können Verschlüsse sowohl großer als auch kleiner Arterien einfach und präzise erkannt werden (66).

Bei der Interpretation einer CTA sollte auf sogenannte Pseudo-Okklusionen geachtet werden. Wenn bei der CTA ein langsamer Blutfluss innerhalb einer bestimmten Arterie vorliegt, hat der Kontrastbolus diese Arterie, die dann undurchsichtig erscheint, möglicherweise noch nicht erreicht. Diese kann dadurch mit einem verschlossenen Gefäß verwechselt werden, was Pseudo-Okklusion genannt wird. Desgleichen kann eine schwere Stenose der proximalen ACI gelegentlich einen langsamen Fluss erzeugen und das Erscheinungsbild einer Pseudo-Okklusion abgeben. Das korrekte Erkennen eines solchen nachgeahmten Verschlusses ist entscheidend für eine angemessene Behandlung. Im Zusammenhang mit einem akuten Schlaganfall-Syndrom besteht bei Patientinnen und Patienten mit einem Embolus im Endabschnitt der ACI oder einer Tandemstenose ein hohes Risiko, einen umfangreichen Insult zu entwickeln, wobei beide Ursachen potentiell behandelbar sind (67). Wenn Zweifel bestehen, ob eine zervikale ACI tatsächlich verschlossen ist, bleibt die invasive diagnostische Katheterangiographie – ein Verfahren, bei dem Gefäße durch Gabe eines Kontrastmittels am deutlichsten sichtbar gemacht werden – der Goldstandard, um eine präzise Diagnose stellen zu können (63).

Ferner kann ein verlangsamter arterieller Blutfluss in der CTA eine Dissektion nachahmen, was infolgedessen als Pseudo-Dissektion bezeichnet wird. Dabei kann der Kontrastbolus auf seinem Weg zur zervikalen ACI ein flammenförmiges Erscheinungsbild einer Dissektion nachahmen. Bei der Pseudo-Dissektion fehlen allerdings Merkmale einer echten Dissektion, wie etwa die Ausdehnung des Gefäßes und die Verdickung der Gefäßwand in Form eines hyperdensen Halbmondes aufgrund eines intramuralen Hämatoms (68).

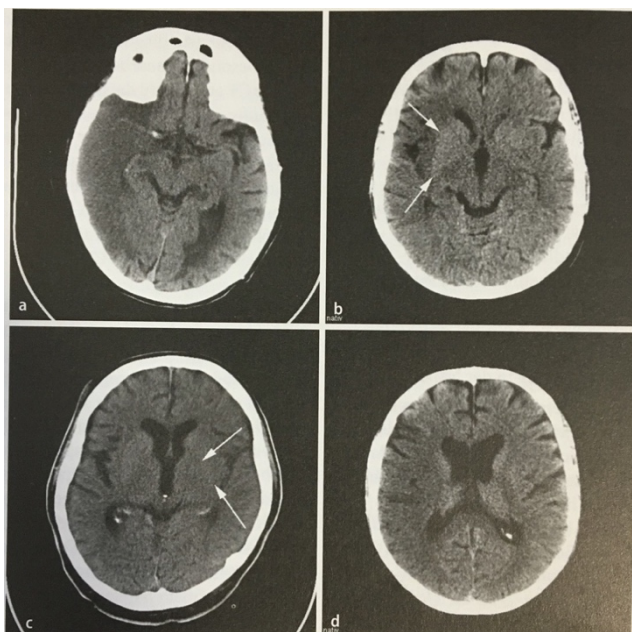
Ein potenzielles Risiko bei Durchführung der CTA stellt die kontrastmittelinduzierte Nephropathie dar. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass dieses Risiko vor Erhalten einer Kreatininkonzentration bei Patientinnen und Patienten ohne bekannte Niereninsuffizienz gering ist. Daher wird von radiologischen Leitlinien empfohlen, dass aufgrund einer Besorgnis hinsichtlich des Kreatinins keine Verzögerungen in der Diagnostik eines Insults auftreten sollten (64).

### **3.3.1.3 Perfusions-CT (PCT)**

Die PCT ist neben der Selektion von Patientinnen und Patienten, die für eine interventionelle Therapie infrage kommen, auch jenen mit unklarer Klinik zum Ausschluss von „Stroke Mimics“ indiziert. Eine verminderte Perfusion liefert dabei den Nachweis einer Ischämie. Mittels PCT (siehe Abbildung 11) werden anschauliche Farbbilder erzeugt, die qualitativ

und quantitativ hochwertige Informationen über die zerebrale Durchblutung liefern, wodurch die diagnostische Aussagekraft erhöht wird. Die PCT gibt Aufschluss über das Ausmaß des ischämischen Kerns (irreversibel verletztes Gewebe) und der Penumbra (gefährdetes, aber rettbares Gewebe) und wird im Cine-Modus durchgeführt. Dabei wird nacheinander ein definierter Gewebeschnitt abgebildet, nachdem ein einzelner Bolus aus Kontrastmittel mit hohem Durchfluss verabreicht wurde. Während der Passagezeit des Kontrastbolus werden dynamische Bilder unter Verwendung einer automatisierten oder halbautomatisierten Perfusionsoftware erfasst, aus denen Parameter des zerebralen Blutflusses (CBF), des zerebralen Blutvolumens (CBV), der mittleren Transitzeit (MTT) und der Zeit bis zum Kontrastmittelpeak (TTP) generiert werden können (69). Die TTP gibt an, wie viel Zeit ein Kontrastmittelbolus benötigt, bis er sich in einem bestimmten Gewebeanteil angereichert hat und somit eine maximale Hyperdensität vorliegt. Anhand der genannten Parameter lässt sich feststellen, ob eine Perfusionsstörung vorliegt und wie ausgeprägt diese ist. Ebenfalls lässt sich darstellen, ob bestimmte Hirnareale irreversibel geschädigt sind oder durch eine Thrombolyse bzw. Thrombektomie noch gerettet werden können (70).

Die zur CCT und CTA ergänzenden Vorteile einer PCT sind in erster Linie eine höhere Sensitivität bei der Erkennung eines ischämischen Infarkts und die Differenzierbarkeit von irreversibel geschädigtem (Kerninfarkt) und potenziell noch zu rettendem Hirngewebe (Penumbra). Als Nachteile werden ein höherer Zeitaufwand, eine höhere Strahlenbelastung, eine zusätzliche Kontrastmittelgabe und infolgedessen größere Kontrastmittelmengen sowie höhere Kosten genannt (69)(71). PCT- und CTA-Ergebnisse sind komplementär und erleichtern sowohl die genaue Interpretation als auch die Diagnose (69).



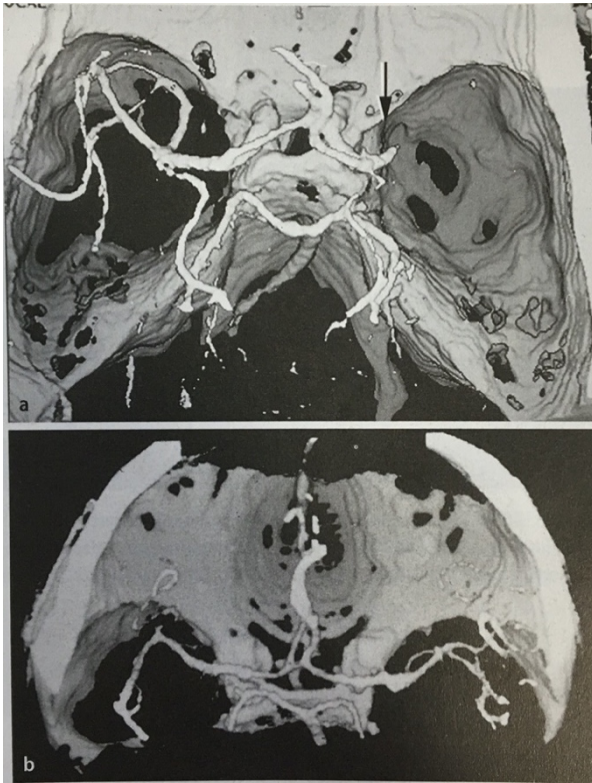
**Abbildung 9: Frühe Infarktzeichen im CT (8)**

Bild a: Kompletter Mediainfarkt rechts mit hyperdensem Thrombus in der proximalen A. cerebri media

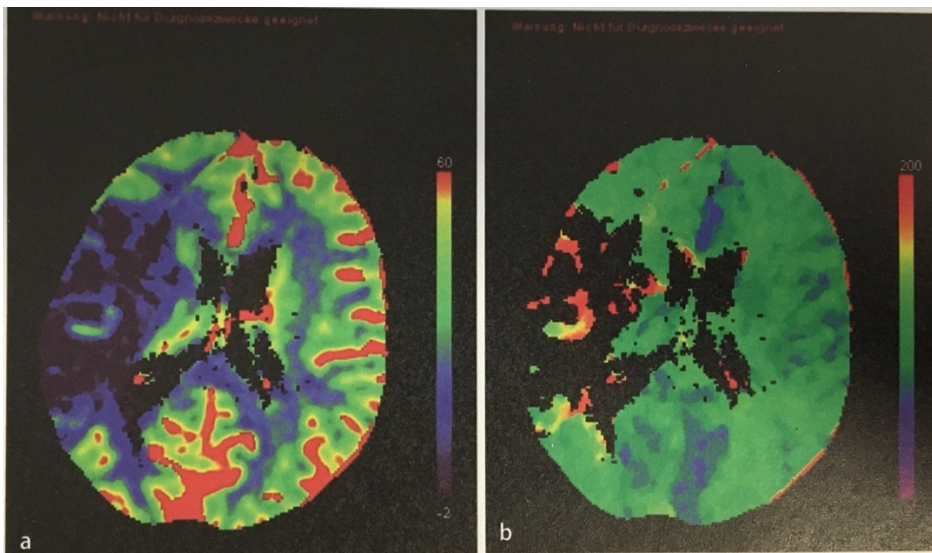
Bild b: Frühe kortikale Ischämiezeichen rechts in der Insel sowie im frontalen Operculum (Pfeile)

Bild c: Stammganglieninfarkt links mit verwaschenem Linsenkern und N. caudatus links (Pfeile)

Bild d: Ausgedehnte frühe Infarktzeichen mit fehlender Differenzierbarkeit von Kortex und weißer Hirnsubstanz im rechten Mediastromgebiet



**Abbildung 10: CT-Angiographie (8)**  
 Bild a: CT-Angiographie eines proximalen A.-cerebri-media-Verschlusses auf der linken Seite in 3D-Rekonstruktion; Abbruch des Gefäßes ist erkennbar (schwarzer Pfeil)  
 Bild b: Nach thrombolytischer Therapie Reperfusion des verschlossenen Gefäßes.



**Abbildung 11: Perfusions-CT (8)**

Darstellung von Blutvolumen (Bild a) und „Time to peak“ (Bild b). Hier liegt ein Karotisverschluss rechts vor. Im zentralen Medialstromgebiet rechts ist das zerebrale Blutvolumen (a, violett) deutlich erniedrigt. Als Ausdruck einer Perfusionsstörung im gesamten Karotisstromgebiet rechts kommt es zu einem deutlich verzögerten Anfluten des Kontrastmittels im Anterior- und Medialstromgebiet rechts (grün)

### **3.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die MRT ist der CT in den meisten Fällen überlegen, stellt jedoch nur in bestimmten Situationen das Mittel der Wahl dar. Die MRT ist in Akutsituationen bei unklarem Zeitfenster, dazu zählen Wake-Up Strokes und ein unbekannter Zeitpunkt des Beginns, bei Symptombeginn vor mehr als 4,5 Stunden sowie bei Verdacht eines Infarkts im vertebrobasilären Stromgebiet indiziert. Bei Hirnstamminfarkten ist das Auflösungsvermögen aufgrund geringerer Artefaktanfälligkeit besser. Zudem wird ein MRT bevorzugt, wenn eine transitorische ischämische Attacke, ein pädiatrischer Schlaganfall, eine bekannte oder erwartete komplexe Läsion (z.B. Schlaganfall bei Tumorerkrankung) oder eine Jodallergie vorliegt (27)(69). Im Verlauf wird eine MRT angewandt, wenn bei unklarer Klinik Differentialdiagnosen, sogenannte „Stroke mimics“, ausgeschlossen werden müssen oder ein Infarktmuster detaillierter dargestellt werden muss (27). Zu den wichtigsten Vorteilen der MRT zählen die maximale Sensitivität gegenüber einer Ischämie mittels der Diffusions-MRT, die Abdeckung des gesamten Gehirns mit dynamischer, auf Suszeptibilität basierender Perfusion und das Fehlen ionisierender Strahlung. Relevante Nachteile sind die Verfügbarkeit, die Notwendigkeit einer Sicherheitsüberprüfung und üblicherweise längere Bildgebungszeiten für ähnliche Informationen. Eine MRT ist bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Typen von mechanischen Herzklappen, Herzschrittmachern und Metallfremdkörpern im Gewebe kontraindiziert (69).

Ein Standard-MRT-Protokoll für die Diagnostik eines akuten ischämischen Insults besteht aus mehreren unterschiedlichen Sequenzen, welche schnelle und detaillierte Informationen über den Zustand von Gewebe und Gefäßen geben. Dazu zählen: Diffusionsgewichtete Sequenz (DWI), T2\*-Sequenz, eine spezielle T2-gewichtete Sequenz bzw. Fluid-Attenuated Inversion Recovery-Sequenz (FLAIR), Perfusionsgewichtete Sequenz (PWI), MR-Angiographie (MRA) und gegebenenfalls eine T1-gewichtete Sequenz (72). Die Dauer des MRT variiert dabei nach Genauigkeit sowie gewünschten Abbildungen und liegt demnach zwischen fünf und 15 Minuten (73).

#### **3.3.2.1 Diffusionsgewichtetes MRT**

Das diffusionsgewichtete Imaging (DWI, „Diffusion Weighted Imaging“) ist eine MRT-Sequenz, welche die Diffusion von Wassermolekülen misst und somit die Bewegung von Wasser im Extrazellulärraum abbildet. Die Aufnahme erscheint dunkel, wenn mehr

Diffusion stattfindet. Ein frischer Infarktbezirk erscheint daher hell, weil das Wasser dort schlechter diffundiert. Somit können früh auftretende ischämische Areale sichtbar gemacht und infarziertes Gewebe von einer Penumbra unterschieden werden. Die DWI ist zudem nützlich, wenn diagnostische Unsicherheiten in Bezug auf ein lakunäres Syndrom bzw. atypische lakunäre Darstellungen bestehen (63). Chronisch ischämische Veränderungen kleiner Gefäße in der Vorgeschichte verringern die Sensitivität der CT bei der Erkennung akuter Infarkte in der weißen Substanz, in den Basalganglien und im Hirnstamm, weswegen die DWI auch in dieser Situation von Vorteil ist und nützlich sein kann. In Fällen einer akuten Basilar-Thrombose, bei welcher der Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik unsicher ist, oder bei Bedenken hinsichtlich eines etablierten Hirnstamminfarktes im Zuge des CT bestehen, kann eine umgehend durchzuführende DWI hilfreich sein, um den Hirnstamminfarkt beurteilen und folglich die Therapieoptionen individuell abstimmen zu können (63).

### **3.3.2.2 Perfusions-MRT (= PWI-MRT, „Perfusion Weighted Imaging“)**

Während die DWI den Infarkt-Kern, also das Gehirnareal, in dem die Diffusion eingeschränkt ist und alle Zellen bereits irreversibel geschädigt sind, darstellt, bildet das PWI-MRT jenes Gebiet ab, in dem die Durchblutung vermindert ist. Somit kann beurteilt werden, welche Arterie verschlossen ist. Zur Darstellung der Perfusion des Hirngewebes wird ein intravenöser Kontrastmittelbolus (Gadolinium-haltig) in die Blutbahn abgegeben und dessen Passage anhand von Signalveränderungen, die ein Maß für die Durchblutung sind, gemessen.. In gut durchblutetem Gewebe resultiert ein hoher Signalverlust, welcher die Tela dunkel erscheinen lässt. Minderperfundierte bzw. ischämische Areale, in denen nur wenig oder gar kein Kontrastmittel ankommt, erscheinen dagegen aufgrund des starken Signals hyperintens, also hell. Somit lässt sich der regionale zerebrale Blutfluss bestimmen (74)(75).

### **3.3.2.3 PWI-DWI-Mismatch**

Das PWI-DWI-Mismatch wird zur Abschätzung der Penumbra verwendet. Als Mismatch wird die Differenz zwischen dem Infarktkern, also dem bereits irreversibel geschädigten Gewebe, und der Penumbra, dem minderperfundierten noch rettbareren Gewebe, bezeichnet. Die DWI stellt dabei den Infarktkern als diffusionsgestörtes Gewebe dar, während die PWI die Penumbra mit einem Perfusionsdefizit repräsentiert. Je größer dabei das Mismatch ist,

desto mehr Gewebe kann durch eine Lysetherapie oder mechanische Thrombektomie gerettet werden (74)(76).

#### **3.3.2.4 MR-Angiographie**

Die MRA analysiert Flusssignale und kann extra- sowie intrakranielle Gefäße sehr genau darstellen und eventuelle Verschlüsse detektieren. Auch wenn die Stenosegrade hierbei aber oft überschätzt und hochgradige Stenosen als Verschlüsse interpretiert werden, wird dieses Untersuchungsverfahren bei Patientinnen und Patienten angewendet, bei denen eine konventionelle invasive Angiographie kontraindiziert ist. Zudem eignet sich die MRA auch bei Verdacht auf Aneurysmen oder Sinusvenenthrombosen. Die am häufigsten angewandten Techniken sind hierbei die Time-of-Flight-Angiographie (TOF-MRA) und die kontrastunterstützte Phasenkontrast-MRA (CE-MRA). (74)

#### **3.3.2.5 FLAIR**

Bei der FLAIR-Sequenz handelt es sich um eine spezielle T2-gewichtete Sequenz, die in erster Linie der Liquorunterdrückung dient, wodurch ventrikelnahen Hirnbereichen und gegebenenfalls paraventrikulären Läsionen besser dargestellt werden. In T2-gewichteten Sequenzen demarkieren sich ischämische Läsionen frühestens sechs bis acht Stunden nach Symptombeginn, sodass länger zurückliegende Schädigungen, die folglich für eine systemische Thrombolyse kontraindiziert sind, nachgewiesen werden können (74).

#### **3.3.2.6 DWI-FLAIR-Mismatch**

In der WAKE-UP-Studie wurden die zwei Untersuchungssequenzen DWI und FLAIR angewendet, um eine zeitliche Einordnung ischämischer Läsionen bei unklarem Zeitfenster, insbesondere bei Wake-Up-Stroke, zu gewährleisten. Ein Mismatch besteht, wenn sich in der DWI-Messung ein Infarktareal darstellt, in der FLAIR-Sequenz jedoch nicht. Da sich, wie oben erwähnt, ischämische Läsionen in der FLAIR-Sequenz erst nach 4,5 Stunden demarkieren, lässt ein Mismatch auf einen frischen Infarkt schließen. In diesem Fall befindet sich der/die Patient/in in einem Zeitfenster, in dem die Thrombolyse noch möglich ist und effektiv angewandt werden kann (77).

### **3.3.3 Sonographie**

Neurosonologische Verfahren können Gefäßstenosen und -verschlüsse sowohl extrakraniell als auch intrakraniell und das damit einhergehende Stenoseausmaß gut darstellen. Je nach Verfügbarkeit werden in der Akutphase jedoch CT und MRT-Scanner als primäres bildgebendes Verfahren verwendet. Dennoch ist die Duplexsonographie zum diagnostischen Nachweis eines möglichen Karotisverschlusses unerlässlich.

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) und die transkranielle Farbduplexsonographie (TCCD) zeigen eine 90%ige Sensitivität beim Nachweis intrakranieller Verschlüsse. Während die MCA mit beiden Verfahren gut dargestellt werden kann, gestaltet sich der Nachweis von Verschlüssen im vertebrobasilären Stromgebiet als schwieriger und problematischer. Hier liegt die Sensitivität für die Darstellung eines BA-Verschlusses bei nur 60%. Neurosonologische Verfahren haben im Vergleich zu den neuroradiologischen Verfahren wie das CT und die MRT den Vorteil der höheren Verfügbarkeit. Allerdings wird dabei eine größere fachliche Kompetenz vorausgesetzt. Zudem kann die Sonographie auch bei unruhigen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden, die Untersuchungszeit ist jedoch meist länger als bei radiologischen Verfahren. Die Bedeutung der TCD und TCCD hat aufgrund der zunehmenden Verbreiterung von CT- und MRT-Geräten jedoch vor allem in Akutsituationen abgenommen und wird meist nur in der Postakutphase zur Überprüfung der Rekanalisation und Reokklusion verwendet. Zudem spielt auch die Detektion der Schlaganfallursache und infolgedessen die sekundärprophylaktische Therapiemaßnahme eine wesentliche Rolle (27).

## **3.4 Diagnostik in der Sekundärprävention**

### **3.4.1 Diagnostik in der Frühphase nach einem ischämischen Insult**

In der Frühphase nach dem Auftreten eines Insults sollten unmittelbar die Vitalparameter kontrolliert und gemessen werden, ein kontinuierliches Monitoring des neurologischen Befundes erfolgen und infektionsrelevante Laborparameter erhoben werden, um frühe Komplikationen schnell detektieren und gegebenenfalls therapieren zu können. Relevante Vitalparameter sind hierbei Herzrhythmus, Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Blutzucker und Körpertemperatur. Herzrhythmus und Herzfrequenz sollten dabei mittels Elektrokardiogramm (EKG) erfasst werden. Der Blutdruck sollte laut aktueller

Leitlinie in der Frühphase nach einem akuten ischämischen Insult nicht signifikant verändert werden, sofern nicht ein Wert von 220/120 mmHg überschritten wird oder eine Thrombolysetherapie bereits begonnen wurde. Zudem sollte bei Fieber ( $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ) eine Senkung der Temperatur erfolgen. Weiters ist eine Schluckdiagnostik auf der Stroke Unit obligat, um eventuell bestehende Schluckstörungen zeitnah detektieren und die Nahrungsaufnahme entsprechend anpassen zu können. Subakut kann es zu einer klinisch-neurologischen Verschlechterung kommen, die sich durch die NIHSS feststellen lässt. In weiterer Folge wird gegebenenfalls eine medikamentöse oder operative Zusatztherapie benötigt. Dies kann beispielsweise bei rezidivierenden Ischämien oder einem malignen Mediainfarkt der Fall sein und erfordert weitere spezifische diagnostische Maßnahmen. In erster Linie wird insbesondere bei einer Zunahme des NIHSS eine Kontroll-Bildgebung durchgeführt. Eine CCT kann schließlich bei frühzeitiger Durchführung, vor allem innerhalb der ersten zwei Stunden nach Auftreten des Primärinsults, oft einen noch unauffälligen Befund liefern, wobei vorhandene Läsionen erst in der Kontroll-MRT visualisiert werden können. Bei Verdacht auf eine Infektion sollten infektionsrelevante Laborparameter bestimmt und ein Infektfokus gesucht werden. Zur Infektprophylaxe eignen sich sowohl eine frühzeitige Mobilisation der Betroffenen als auch eine kontinuierliche Verlaufskontrolle der Entzündungswerte (27).

### **3.4.2 Diagnostik zur ätiologischen Abklärung eines ischämischen Insults**

Die weitere Diagnostik zur Sekundärprävention beinhaltet die sonographische Untersuchung der extra- und intrakraniellen Gefäße, eine sorgfältige kardiale Abklärung, weitere funktionelle Ultraschalluntersuchungen zur Emboliedetektion und den Ausschluss seltener Ursachen wie Dissektionen, Vaskulitiden oder Gerinnungsstörungen.

#### **3.4.2.1 Sonographie**

Der Ultraschall stellt in der Schlaganfalldiagnostik eine sehr wichtige Funktion zur Gefäßuntersuchung dar. Er ist zum einen sehr schnell und flexibel am Patientenbett durchführbar sowie nicht-invasiv einsetzbar, zum anderen kann er sowohl zur Detektion von Stenosen, Verschlüssen und Dissektionen hirnersorgender Arterien als auch zur Verlaufskontrolle genutzt werden. Zur Gefäßuntersuchung wird dabei die farbkodierte Duplexsonographie, eine Kombination aus Pulsed-wave Doppler (PWD) und B-Bild,

angewendet. Dadurch können sowohl die Morphologie des Gefäßes als auch die Strömungsrichtung und -geschwindigkeit des Blutes dargestellt werden. Somit liefert die Sonographie der extra- und intrakraniellen Arterien durch die Darstellung von atherosklerotisch oder entzündlich veränderten Gefäßen sowie von Dissektionen wichtige Hinweise zur Ätiologie eines ischämischen Insults. Von vorrangiger Bedeutung ist dabei der Doppler- bzw. duplexsonographische Nachweis einer extrakraniellen symptomatischen hochgradigen Stenose der A. carotis. Daher sollte die Karotissonographie innerhalb der ersten 24 Stunden nach stationärer Aufnahme auf der Stroke Unit durchgeführt werden, um im Falle einer hochgradigen Karotisstenose rechtzeitig therapeutisch intervenieren zu können (8)(27).

### **3.4.2.2 Kardiologische Diagnostik**

Kardiale Embolien sind mit 25-30% die zweithäufigste Ursache für ischämische zerebrale Infarkte (78). Intermittierendes oder chronisches Vorhofflimmern ist dabei der häufigste Auslöser für ein kardioembolisches Ereignis. Dies wird meistens in routinemäßig durchgeführten 12-Kanal-EKG's diagnostiziert. Aktuelle Studien zeigen, dass bei 20-30% der Patientinnen und Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, vor, während oder nach dem Ereignis ein Vorhofflimmern diagnostiziert wurde (16).

Die Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern gestaltet sich jedoch problematischer. Die Durchführung eines Langzeit-EKG's stellt dabei eine kostengünstige und nicht-invasive Methode zum Nachweis eines unbekanntes Vorhofflimmerns dar. Die Dauer der EKG-Aufzeichnung ist dabei für die Diagnose eines paroxysmalen VHF von entscheidender Bedeutung. Je nach Studienlage identifiziert eine EKG-Überwachung über 24-Stunden eine erste Episode von VHF bei etwa 0,2 bis 13% aller Patientinnen und Patienten, während das Monitoring über 72 Stunden eine erste Episode bei etwa 2,3 bis 11% aller Patientinnen und Patienten mit ischämischem Insult erkennt (17). In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Verlängerung der Aufzeichnungsdauer von 24 Stunden auf 72 Stunden mittels Langzeit-EKG fast eine Verdoppelung der Detektionsrate bewirkt (79).

Grundsätzlich sollten im stationären Setting immer routinemäßig die klinische Auskultation des Herzens und ein EKG durchgeführt werden. Häufig ist jedoch eine für den Insult verantwortliche Herzrhythmusstörung nicht nachweisbar, weshalb zusätzliche diagnostische Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Neben dem kontinuierlichen EKG-Monitoring auf

der Stroke-Unit werden darüber hinaus ein 24-Stunden-Holter-EKG und eine Echokardiographie durchgeführt.

### **Echokardiographie**

Bei der Echokardiographie unterscheidet man jene mit transthorakaler (TTE) von jener mit transösophagealer (TEE) Komponente. Beide Verfahren stellen einen wichtigen Bestandteil in Bezug auf Nachweis und Lokalisation kardialer Emboliequellen dar. TTE und TEE liefern zusätzliche Informationen und grundlegende Hinweise für die Diagnose sowie für weitere Behandlungsschritte von kardioembolischen Schlaganfällen und sollten daher eine fundamentale Komponente bei der Diagnostik ischämischer Insulte sein (80). Während die TTE nicht-invasiv und einfach durchführbar ist, stellt die TEE eine minimal-invasive Methode dar, die eine Sedierung der Patientin und des Patienten mit entsprechender Überwachung erfordert und für die eine besondere Indikation gestellt werden sollte, wenn der Verdacht auf eine kardiale Emboliequelle auch weiterhin besteht, obwohl mögliche Ursachen bereits ausgeschlossen wurden (80).

Die Echokardiographie stellt die Grundlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern dar, da sie in der Lage ist, Thrombosen im linken Vorhof, insbesondere im linken Herzohr, dem Hauptentstehungsort kardialer Thromben, mit großer Genauigkeit zu identifizieren (80). Dabei werden vor allem anatomische Morphologien und funktionelle Faktoren des linken Herzohrs berücksichtigt, da jene das Thromboserisiko erheblich beeinflussen. Die TEE ist der TTE bei der Diagnostik kardialer Thromben aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität überlegen (80).

Die Echokardiographie ist darüber hinaus in der Lage, kardiale Raumforderungen nachzuweisen. So eignet sie sich ebenfalls bei der Abklärung seltener Ursachen von Embolien wie beispielsweise eines Myxoms. Bei Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis, bei der als schwere Komplikation in 20-50% der Fälle ein kardioembolischer zerebraler Insult auftreten kann, wird die TTE als First-line-Diagnostik durchgeführt. Da die Sensitivität für den Nachweis von Herzklappenvegetationen jedoch nur 70% beträgt und bei Patientinnen und Patienten mit Klappenprothesen sogar noch geringer ist, wird bei jenen mit klinischem Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis und einer negativen bzw. nicht-diagnostischen TTE und bei Patientinnen und Patienten mit einer Herzklappenprothese die Echokardiographie transösophageal durchgeführt. Die Sensitivität der TEE beträgt hierbei 96%, bzw. 92% bei künstlichen Herzklappen. Weiters ist die TEE auch bei positiver TTE

indiziert, um Klappenvegetationen und das Vorhandensein von Komplikationen wie Abszessen, Pseudoaneurysmen, Klappendehiszenzen u.a. besser darstellen und bewerten zu können (80)(81).

Die transthorakale Echokardiographie ist in weiterer Folge auch das wichtigste diagnostische Hilfsmittel mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von linksventrikulären Thrombosen, die häufig bei Patientinnen und Patienten mit systolischer Linksventrikel (LV)-Dysfunktion im Rahmen eines Myokardinfarkts oder aufgrund von Kardiomyopathien auftreten. Zur Erkennung einer prothetischen Klappenthrombose ist die TEE jedoch besser geeignet, da sie Bewegungen der Klappensegel, potentielle Flussstörungen und deren Schweregrad sowie Raumforderungen genauer bewerten und wichtige Informationen über die Größe und Position des Thrombus bereitstellen kann. Somit wird die TEE als Methode der Wahl empfohlen, wenn eine Veränderung der klinischen Zeichen auf eine Klappenfunktionsstörung hindeutet (82).

Zudem stellt die Echokardiographie den Goldstandard für die Erkennung eines PFO und die Bewertung dessen anatomischen Merkmale dar. Die TTE weist dabei als First-Line-Tool für die Identifizierung eines Rechts-Links-Shunts eine geringere Sensitivität als die TEE und die TCD auf. Bei allen drei Methoden wird zur Verbesserung der Shunt-Erkennung eine geschüttelte Kochsalzlösung, die venös injiziert wird, verwendet, wobei die TCD anhand von Mikrobläschen in der rechten mittleren Hirnarterie nach Durchführung eines Valsalva-Manövers durch die Patientin und den Patienten, mit hoher Sensitivität (97%) und Spezifität (93%) ein PFO nur indirekt nachweisen kann. Die TEE stellt als minimal-invasives Verfahren den Goldstandard dar und kann mit wesentlich höherer Genauigkeit als die TTE ein persistierendes Foramen ovale erkennen sowie Aufschluss über dessen Größe, Schweregrad und anatomische Eigenschaften geben (80)(83).

Die TEE ist darüber hinaus bei der Darstellung von atherosklerotischen Veränderungen der Aorta die Methode der Wahl, da sie in der Lage ist, die Aorta ascendens, den Aortenbogen und die Aorta descendens detailliert darzustellen. Dabei ist die Beweglichkeit, Zusammensetzung und Morphologie vorhandener Plaques transösophageal gut beurteilbar. TTE kann aus suprasternaler Sicht nur begrenzte Informationen über die proximale Aorta ascendens und einen Teil des Aortenbogens liefern (80).

## **Loop-Rekorder**

Eine erweiterte Rhythmusdetektion mithilfe von Ereignisrekordern (Loop-Rekorder oder „event recorder“) in der stationären Phase nach einem ischämischen Insult bzw. sekundärpräventiv sollte bei fehlendem Nachweis einer kardialen oder arteriellen Emboliequelle nach gründlicher Ätiologiediagnostik erwogen werden (27).

In der EMBRACE-Studie zeigte sich eine deutlich höhere Detektionsrate paroxysmalen Vorhofflimmerns mithilfe von nicht-invasiven Ereignisrekordern über einen Ableitungszeitraum von 30 Tagen im Vergleich zu einem 24-Stunden-EKG-Monitoring (84). Eine weitere große multizentrische Studie, die CRYSTAL-AF-Studie, die ebenfalls Patientinnen und Patienten mit kryptogenen ischämischen Schlaganfällen untersuchte, wobei diese randomisiert entweder einen implantierten Loop-Rekorder erhielten oder durch Langzeit-EKG's verlaufsmäßig untersucht wurden, ergab eine klare Überlegenheit des Ereignisrekorders. Nach zwölf Monaten belief sich die Detektionsrate von paroxysmalem Vorhofflimmern auf 12,4%, nach 36 Monaten auf 30%, verglichen mit 2% in der Kontrollgruppe (85). Somit sind kontinuierliche Detektionsverfahren wie der implantierbare Ereignisrekorder aufgrund der höheren Detektionsrate von paroxysmalem Vorhofflimmern den diskontinuierlichen Verfahren wie Standard-12-Kanal-EKG oder Langzeit-EKG's vorzuziehen.

### **3.4.3 Erweiterte Diagnostik mit Fokus auf seltene Ursachen**

#### **3.4.3.1 Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)**

Zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten, bei denen diagnostisch keine Emboliequelle gefunden werden kann, wurde das ESUS-Konzept entwickelt. Die ESUS-Kriterien fordern den morphologischen Nachweis eines nicht-lakunären ischämischen Insults mithilfe einer CT oder MRT, wobei eine kardiale oder arterielle Emboliequelle nach zuvor erfolgter gründlicher Diagnostik, nicht nachgewiesen werden konnte und eine  $\geq 50\%$ ige Lumenstenose der den Infarktbezirk versorgenden Arterien ausgeschlossen wurde. Dabei sollten in der Ätiologiediagnostik folgende Mindestkriterien für die Diagnose eines ESUS erfüllt sein: Durchführung eines 24-Stunden-Langzeit-EKGs, einer Sonographie der extra- und intrakraniellen Arterien sowie einer transthorakalen Echokardiographie (86).

Die Häufigkeit von ESUS bei Patientinnen und Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall lag in neun durchgeführten Studien zwischen 9 und 25%, wobei die gewichteten und ungewichteten mittleren Häufigkeiten jeweils 17% betragen. Zudem wurde in einigen Studien beobachtet, dass bei 10-30% der ESUS-Patientinnen und -Patienten mit kryptogenem Schlaganfall kurz andauernde Episoden von zuvor nicht detektiertem Vorhofflimmern festgestellt werden konnten, wobei die Dauer der Herzüberwachung über das 24-Stunden-Holter-EKG-Monitoring hinaus verlängert wurde. Die Häufigkeit, mit der ein Vorhofflimmern nachgewiesen werden konnte, stand dabei in direktem Zusammenhang mit der Dauer der Herzrhythmus-Überwachung (86).

### **3.4.3.2 ASCOD-Klassifikation**

Es gibt eine Reihe von Klassifikationen für die ätiologische Zuordnung von Patientinnen und Patienten nach einem ischämischen Insult, wobei in erster Linie die bereits genannte TOAST-Klassifikation und in weiterer Folge die ASCOD-Klassifikation am häufigsten verwendet werden. Nach ASCOD werden die Patientinnen und Patienten in fünf Gruppen phänotypisiert: A: Atherosklerose, S: „small-vessel-disease“, Kleingefäßerkrankung, C: Kardiale Pathologien, D: Dissektionen und O: andere seltene Ursachen. Bei Ausbleiben von richtungsweisenden ätiologischen Befunden, die routinemäßig mithilfe von diagnostischen Untersuchungen erhoben wurden, werden weitere Spezialuntersuchungen durchgeführt, um andere seltene Quellen ischämischer Insulte zu detektieren (87).

Zu den potenziellen seltenen Schlaganfallursachen zählen unter anderem die zerebralen Vaskulitiden, die in primäre Angiitiden des ZNS (PACNS) und ZNS-Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Erkrankungen unterteilt werden, Koagulopathien, Tumor-assoziierte Insulte, erregerbedingte Vaskulitiden, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS), Morbus Fabry und CADASIL (27).

Eine detaillierte Ausführung der diagnostischen Kriterien und Maßnahmen dieser seltenen Insult-Ätiologien wäre jedoch für die vorliegende Arbeit zu umfangreich, weshalb darauf verzichtet werden muss. Sie erfordern eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und stellen für das Behandlungsteam häufig eine große Herausforderung dar.

### **3.4.3.3 Labordiagnostik**

Die Labordiagnostik dient neben der Erfassung allgemeiner Risikofaktoren für Arteriosklerose und der Analyse etwaiger Organfunktionen auch dem Nachweis seltener

Ätiologien ischämischer Insulte. Bei Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis eignen sich dafür die Protein-Elektrophorese, die Bestimmung der Komplementfaktoren C3 und C4, der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), der rheumatologischen Antikörper (AK) Antinukleäre Antikörper (ANA) und Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA), ds-DNA-Antikörper, Rheumafaktoren, Liquorstatus, Liquorimmunologie und Borrelien-Serologie. Die Panarteriitis nodosa kann mit Hepatitis B oder C assoziiert auftreten.

Bei ischämischen Insulten unklarer Ätiologie und Zeichen einer systemischen Infektion sollte neben den Entzündungsparametern auch eine erweiterte Labordiagnostik aus Serum und Liquor erfolgen (27).

Bei weiteren speziellen Fragestellungen, wie beispielsweise dem Verdacht auf eine Koagulopathie, die Ursache für eine potentielle Thrombophilie und in weiterer Folge für eine paradoxe Embolie sein kann, werden neben den klinischen und ultraschalldiagnostischen Parametern zusätzliche Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen, Protein S, Protein C und Antithrombin III bestimmt und eine Gerinnungsuntersuchung auf eine Aktivierte-Protein-C-Resistenz (APC-Resistenz) durchgeführt. Um ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom auszuschließen, sollten die relevanten Antiphospholipid-Antikörper bestimmt werden. Dazu zählen Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-AK und Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein-Antikörper (27).

#### **3.4.3.4 Biopsien**

Eine primäre ZNS-Angiitis (PACNS) kann nur durch eine kombinierte Biopsie der Leptomeningen und des Gehirns sicher diagnostiziert werden. Dies sollte jedoch nur nach Ausschluss etwaiger Differentialdiagnosen geschehen (88)(89). Die Riesenzellerarteriitis kann ebenfalls nur durch eine Temporalarterienbiopsie sicher nachgewiesen werden.

Bei Verdacht auf CADASIL wird neben der molekulargenetischen Diagnostik eine Hautbiopsie durchgeführt, in welcher elektronenmikroskopische Veränderungen der subkutanen Gefäße identifizierbar sind (27).

#### **3.4.3.5 Molekulargenetische Diagnostik**

Bei positivem Befund einer APC-Resistenz wird eine Testung auf eine Faktor-V-Leiden-Mutation und eine Prothrombin-G20210A-Mutation durchgeführt. Die sehr seltene

Erkrankung CADASIL beruht auf Mutationen des Notch3-Gens, die molekulargenetisch nachweisbar sind (27).

#### **3.4.3.6 Biomarker**

In Bezug auf den ischämischen Insult werden zahlreiche Biomarker im Blut untersucht, da sie eine wertvolle Ergänzung zu routinemäßigen klinischen Untersuchungs- und Bildgebungsdaten sein können. Seit Jahrzehnten wird mittlerweile intensiv geforscht, um herauszufinden, ob ein potentieller Zusammenhang zwischen Serummarkern und klinischen Befunden beim akuten Schlaganfall besteht. Dabei konnte festgestellt werden, dass Patientinnen und Patienten mit einem akuten ischämischen Insult höhere Antikörperkonzentrationen gegen den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-R) aufweisen als gesunde Menschen. Die Testsensitivität und Spezifität innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn betragen 97% bzw. 98% (90).

In Bezug auf die ischämische Kaskade wurden 26 hämatogene Marker analysiert. Protein S100B, MMP-9, vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle und von-Willebrand-Faktor (vWF) wurden als mit einem ischämischen Schlaganfall assoziiert identifiziert. Das kombinierte Modell zeigte sowohl eine Sensitivität als auch eine Spezifität von 90% für die Vorhersage eines ischämischen Insults. Zudem wurden zur Differenzierung eines ischämischen Schlaganfalls von „Stroke mimics“ bei Patientinnen und Patienten Biomarker bestimmt, die innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn mit akuten fokalen neurologischen Defiziten aufgenommen wurden. Für die Diagnose eines IS wurde dabei eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 70% angegeben (90).

Weiters wurden aus humanem postmortalem Liquor – als Beispiel einer globalen Hirnschädigung – die Biomarker Parkinson disease protein 7 (PARK7) und Nucleosid-Diphosphat-Kinase-A (NDKA) bestimmt, da beide Proteine in Neuronen exprimiert werden und an pathophysiologischen Kaskaden nach einem ischämischen Insult beteiligt sind. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentrationen beider Biomarker im Serum in der frühen Phase eines zerebralen Infarkts ansteigen. Die Testsensitivität für die Vorhersage von IS vs. Kontrollen betrug 58% für PARK7 und 67% für NDKA, die Spezifität 90% für PARK7 und 90% für NDKA (91).

Zur diagnostischen Unterscheidung zwischen einem ischämischen und hämorrhagischen Insult wurden einige Biomarker bestimmt und identifiziert, wobei mit glial fibrillary acidic

protein (GFAP) und Apolipoprotein C-III (APO C-III) die besten Ergebnisse erzielt wurden. GFAP erreichte eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 98%, APO C-III eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 87% für die Differenzierung einer intrazerebralen Hämorrhagie (ICH) von einem IS bei einer Zeitspanne von sechs Stunden nach Symptombeginn (92)(93).

Für die Prognose von hämorrhagischen Komplikationen nach der thrombolytischen Therapie konnten ebenfalls zahlreiche messbare Parameter festgestellt werden, die mit unterschiedlicher Genauigkeit ein Blutungsrisiko nachweisen können. Trotz der vielversprechenden Sensitivität und Spezifität sind die Biomarker im Hinblick auf die Differenzierung zwischen ischämischem und hämorrhagischem Insult sowie die Risikoeinschätzung einer postthrombolytischen Blutung für individuelle Therapieentscheidungen noch nicht relevant genug und derzeit Gegenstand der Forschung (27)(90).

## **3.5 Akuttherapie**

Bei der Akuttherapie unterscheidet man zwischen rekanalisierender Therapie durch medikamentöse Thrombolyse sowie durch mechanische Rekanalisation und neuroprotektiven Basismaßnahmen. Anschließend wird im Rahmen der Sekundärprävention nach einer TIA oder einem ischämischen Insult versucht, die Progredienz der Erkrankung bzw. ein weiteres zerebrales Ereignis zu verhindern. Dabei muss zuerst die für einen zerebralen Infarkt verantwortliche Ursache gefunden werden und schließlich die individuelle Behandlung der Patientinnen und Patienten in die Wege geleitet werden.

### **3.5.1 Rekanalisierende Therapie**

Die unmittelbare Rekanalisation mit einhergehender Reperfusion des betroffenen Hirngefäßes ist die einzige kausale Therapie des akuten zerebralen ischämischen Insults, wobei davon betroffene Patientinnen und Patienten möglichst rasch erkannt und zeitnah behandelt werden sollten, damit eine Verbesserung der Prognose eintritt. Bei der rekanalisierenden Therapie unterscheidet man zwischen systemischer intravenöser Thrombolyse mit dem rekombinanten Gewebsplasminogenaktivator rt-PA, auch als Alteplase bezeichnet, und mechanischer Thrombektomie mit Stent-Retrievern. Während sich die Lysetherapie dabei auf ein Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn beschränkt, kann interventionell innerhalb von sechs Stunden behandelt werden. Als Ziel

der Rekanalisation steht dabei die Reperfusion der Penumbra im Vordergrund, da der Zelluntergang dieses minderdurchbluteten Bereichs noch verhindert werden kann (94).

### **3.5.1.1 Exkurs Plasmatische Blutgerinnung**

Bei der plasmatischen Blutgerinnung kommt es über einen stufenartigen Prozess zu einer proteolytischen Aktivierung der Gerinnungsfaktoren. Dabei unterscheidet man die intrinsische von der extrinsischen Kaskade, wobei schlussendlich beide Systeme über die Bildung von Gerinnungsfaktor X die Thrombinbildung induzieren und es somit als Endschritt zur Fibrinpolymerisation kommt. Diese Fibrinvernetzung ist die Schlüsselreaktion der Hämostase und führt schließlich zu einem Thrombus, also einem Blutgerinnsel, womit physiologisch ein Endotheldefekt abgedeckt wird und die Blutung sistiert. Damit jedoch eine überschießende Gerinnung verhindert wird, ist ein gegenregulierendes System notwendig, um ein Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Gerinnungshemmung herzustellen. Dabei zirkulieren im Blut sogenannte Protease-Inhibitoren, welche die Gerinnungsfaktoren und somit in weiterer Folge die Bildung eines Thrombus hemmen können.

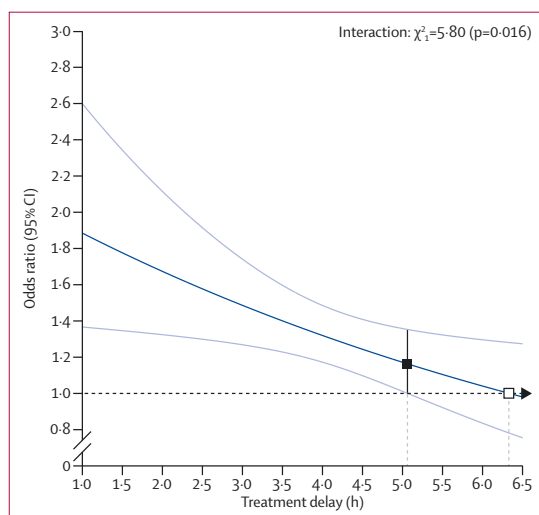
Bei der Fibrinolyse kommt es über die Aktivierung der Serinprotease Plasmin zur Spaltung von Fibrin und dadurch zum Abbau des Fibrinthrombus. Physiologisch führt eine abgeschlossene Wundheilung zu einer Plasmin-Aktivierung.

Dabei gibt es eine Reihe von Enzymen, die als Fibrinolytika fungieren und die Fibrinolyse aktivieren. Dazu zählt neben der Streptokinase und Urokinase die Serinprotease Gewebsplasminogenaktivator (t-PA, tissue type plasminogen activator), die von den Endothelzellen der Gefäßwand gebildet wird. Sie katalysiert die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin, was in weiterer Folge zum Fibrinabbau führt. Von dieser Methode macht der gentechnisch hergestellte rekombinante Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA) Alteplase Gebrauch (8).

### **3.5.1.2 Medikamentöse Thrombolyse**

Die intravenöse medikamentöse Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall erfolgt mit rt-PA bzw. Alteplase und ist in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden zugelassen. In vergangenen randomisierten placebokontrollierten Doppelblind-Studien konnte gezeigt werden, dass die Lysetherapie mit rt-PA innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters nach einem ischämischen Insult zu einem signifikant verbesserten klinischen Resultat führt (95). Im Jahr

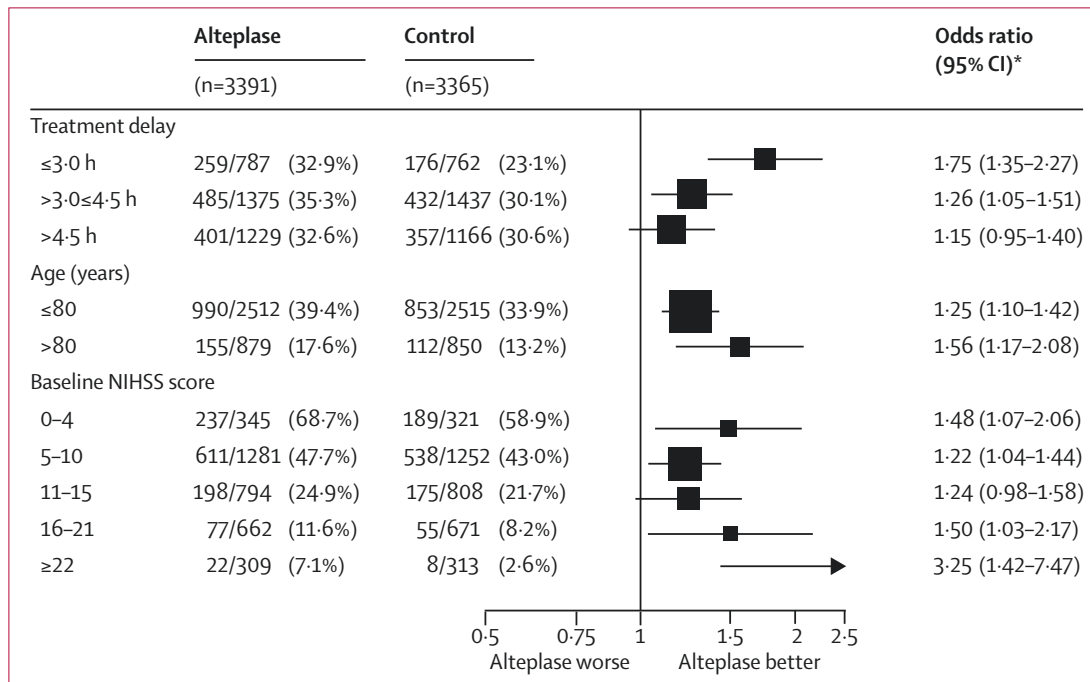
2008 konnte die ECASS-III-Studie, die zwischen 2003 und 2007 mit über 800 Probanden aus 19 europäischen Ländern durchgeführt worden war, zeigen, dass die intravenöse Gabe von Alteplase im Zeitraum von 3 bis 4,5 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik mit einer signifikanten Verbesserung des klinischen Ergebnisses verbunden war (96). Trotzdem bleibt eine frühzeitige Behandlung unerlässlich, da die Effektivität bzw. Wirkstärke der Thrombolyse zeitabhängig ist (siehe Abbildung 12). So konnte in der gepoolten Analyse gezeigt werden, dass die Behandlung mit rt-PA in einem Zeitfenster von 1,5 Stunden nach Beginn eines ischämischen Insults fast doppelt so wirksam wie die Verabreichung zwischen 1,5 und 3 Stunden ist (96).



**Abbildung 12: Einfluss des Zeitpunkts der Behandlung mit Alteplase auf ein gutes Schlaganfallergebnis (0-1) nach 3 Monaten (97)**  
Vergleich von rtPA-Gruppe mit Kontrollgruppe

In der aktualisierten Metaanalyse der neuen rt-PA-Studien, die alle abgeschlossenen randomisierten Phase-3-Studien mit intravenöser Alteplase zur Behandlung des akuten ischämischen Insults einschloss, konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Zudem konnte erstmals gezeigt werden, dass das Alter keinen Einfluss auf die Wirkung von rt-PA auf die Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Ergebnisses hat. Somit profitieren auch Patientinnen und Patienten, welche älter als 80 Jahre sind, von einer effektiven systemischen Lysetherapie, wenn diese innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn verabreicht wird. Diese Erkenntnis ist vor allem relevant, da der Anteil älterer Schlaganfallbetroffener an der Gesamtbevölkerung zunimmt. Des Weiteren fanden sich keine Hinweise, dass der Schweregrad eines ischämischen Insults die Wirkung der Thrombolyse mit Alteplase verändert (siehe Abbildung 13) (97).

Auf Grundlage der positiven Studienergebnisse zur systemischen Thrombolyse gilt aktuell die Empfehlung, die Lysetherapie mit rt-PA in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht durchzuführen, wobei maximal 90 mg und 10% der Gesamtdosis als Bolus mit anschließender 60-minütiger Infusion der Restsubstanz verabreicht werden sollten (94).



**Abbildung 13: Einfluss von Alteplase auf ein gutes Schlaganfall-Outcome (mRS 0-1) nach 3 Monaten, abhängig von Behandlungsverzögerung, Alter und Schweregrad des Schlaganfalls (97)**

Alteplase erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines guten Ergebnisses signifikant, wenn es innerhalb von drei Stunden (OR 1,75) bzw. innerhalb von 3 bis 4,5 Stunden (OR 1,26) verabreicht wurde, jedoch konnte nach mehr als 4,5 Stunden kein signifikanter Effekt von Alteplase im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR 1,15) nachgewiesen werden. Die Wirkung von Alteplase ist dabei vom Alter und dem Schweregrad des Schlaganfalls unabhängig.

Die Thrombolyse mit rtPA ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden, weshalb eine akute Hirnblutung im Rahmen eines hämorrhagischen Infarkts durch ein CCT ausgeschlossen werden muss. Bei der Behandlung eines ischämischen Insults erhöht sich das absolute kumulative Risiko einer intrakraniellen Blutung nach Thrombolyse um 5% und die dadurch tödlich verlaufende Komplikation um 2,7%. Gleichzeitig verbessert die rtPA-Therapie jedoch die Chance auf ein behinderungsfreies Überleben um 10% bei Patientinnen und Patienten, die innerhalb von drei Stunden behandelt werden, und um 5% bei jenen, die zwischen 3 und 4,5 Stunden behandelt werden. Somit wird das erhöhte Risiko einer Blutung durch die Gesamtwahrscheinlichkeit eines guten klinischen Outcomes nach einem Schlaganfall kompensiert. Aufgrund des gering erhöhten Blutungsrisikos wird 24 Stunden

nach der Thrombolysetherapie ein Kontroll-CT des Cerebrums zum Blutungsausschluss durchgeführt (96)(97).

Zu den Kontraindikationen für eine intravenöse Thrombolyse innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters zählen neben der bereits genannten aktiven bzw. anamnestisch vorausgegangenen intrazerebralen Blutung andere Erkrankungen und Faktoren, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen. Dazu gehören Neoplasien, Ösophagusvarizen, eine aktive gastrointestinale Blutung in den letzten drei Monaten, eine akute Pankreatitis, ein intrakranielles Aneurysma oder eine AV-Malformation sowie Gerinnungsparameter außerhalb des Normbereichs (Thrombozytenzahl von  $< 100.000/\mu\text{L}$ , INR  $> 1,7$  bzw. Quick  $< 50\%$ ). Bei weniger als zwei Wochen zurückliegenden Operationen oder Traumata sowie Punktionen, die nicht komprimierbar sind, wie beispielsweise Gefäß-, Organ und Lumbalpunktionen, und innerhalb der letzten Woche durchgeführt wurden, ist die Therapie mit rt-PA ebenfalls obsolet. Weiters ist eine Thrombolyse bei einem ausgedehnten schweren ischämischen Insult mit einem NIHSS  $> 25$  und bei einer nicht einstellbaren arteriellen Hypertonie mit Werten  $> 185/110$  mmHg kontraindiziert (94).

Der epileptische Anfall stellt für die Diagnostik und die darauffolgende Akuttherapie eine gewisse Herausforderung dar, da ein Krampfanfall unterschiedliche Ursachen haben kann und vom klinischen Erscheinungsbild nicht differenzierbar ist. Ein persistierendes postiktiales neurologisches Defizit besteht beispielsweise auch bei der Todd-Parese, die im Rahmen der Frontallappenepilepsie auftreten kann und bei welcher es zu vorübergehenden Lähmungen betroffener Muskelgruppen kommt. Diesbezüglich kann eine erweiterte Bildgebung (z.B. MRT, Perfusions-CT) zur Differenzierung hilfreich sein, um eine zerebrale Ischämie von einer fokalen Epilepsie zu unterscheiden (98)(99).

Zudem gestaltet sich die Thrombolyse bei Patientinnen und Patienten, die einen ischämischen Insult erleiden und gleichzeitig antikoagulative Medikamente als Dauermedikation einnehmen, als äußerst schwierig. Sie wird aber aufgrund der zunehmenden Häufigkeit der Einnahme, außerhalb der Zulassungskriterien, als „Off-label“-Therapie erwogen. Bei der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten konnte in zwei großen Studien gezeigt werden, dass ein INR  $< 1,7$  das Blutungsrisiko nicht erhöht und somit toleriert werden kann (100)(101).

Bei Patientinnen und Patienten, die mit sogenannten DOAKs behandelt werden, zu welchen die direkten Thrombinhemmer und Faktor-Xa-Inhibitoren gehören, gibt es spezifische

Kriterien. Bei den direkten Thrombinhemmern, wie beispielsweise Dabigatran, kann die Wirkung anhand der Thrombinzeit, bei den Faktor-Xa-Inhibitoren, wie Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban, mithilfe der Anti-Faktor-Xa-Aktivität abgeschätzt werden. Bei einer Thrombinzeit im Normbereich bzw. wenn keine Anti-Faktor-Xa-Aktivität nachweisbar ist, kann eine intravenöse Thrombolyse mit rt-PA in Erwägung gezogen werden, wenn die DOAKs innerhalb von 48 Stunden eingenommen wurden. Es ist davon auszugehen, dass bei einer länger als 48 Stunden zurückliegenden Einnahme von DOAKs und bei normaler Nierenfunktion sicher thrombolysiert werden kann. Evidenzbasierte kontrollierte Studien sind diesbezüglich jedoch noch nicht vorhanden (94).

### **3.5.1.3 Mechanische Rekanalisation**

In den letzten Jahren hat sich die mechanische Thrombektomie als Ergänzung zur systemischen Thrombolyse in das Therapiekonzept bei der Behandlung eines ischämischen Infarkts etabliert. Diese mechanische Methode zur endovaskulären Rekanalisation hat zum Ziel, den gefäßokkludierenden Thrombus zu entfernen. Dabei wird mit einem Katheter, der über die Femoralarterie eingeführt wird, über die Arteria carotis interna bis zum verschlossenen Hirngefäß vorgedrungen und anschließend ein sogenannter „Stent-Retriever“ eingesetzt und bei Erreichen des Thrombus aufgespannt. An der Spitze des Stents befindet sich ein entfaltbares Gittergeflecht, in dem sich das okkludierende Gerinnsel verfängt und anschließend durch Zurückziehen des Katheters extrahiert wird. Dadurch wird aufgrund der mechanischen Rekanalisation folglich eine unmittelbare Reperfusion herbeigeführt (102).

Die 2013 erstmals zur mechanischen Thrombektomie publizierten randomisierten Studien konnten keinen zusätzlichen klinischen Nutzen einer mechanischen Rekanalisation im Vergleich zur systemischen Thrombolyse zeigen. Dies wird hauptsächlich mit der Auswahl ungeeigneter Patientinnen und Patienten, der Verwendung älterer Thrombektomie-Systeme sowie ungeeigneter Rekanalationswerkzeuge und einem zu langen Zeitabstand zwischen Symptombeginn und mechanischer Rekanalisation in Zusammenhang gebracht (94).

Im Jahr 2015 konnten schließlich erstmals mehrere randomisierte Studien eine signifikante klinische Verbesserung sowie eine reduzierte Mortalität bei mechanischer Rekanalisation okkludierter Gefäße mit einem Stent-Retriever nachweisen. Dabei wurden Patientinnen und Patienten in die Auswahl eingeschlossen, die einen mittels Bildgebung nachgewiesenen Verschluss der großen, proximalen hirnersorgenden Gefäße (terminales Segment der A.

carotis interna, M1-Segment der A. cerebri media), keinen großen Infarktkern und eine Punktzahl zwischen 2 und 42 auf der NIHSS hatten.

Die erste und größte Studie war MR-CLEAN, welche 500 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren randomisiert hat, die innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn intraarteriell behandelt werden konnten. Der primäre Endpunkt war der Score der modifizierten Rankin-Skala (mRS) nach 90 Tagen. Die mRS stellt eine Einschätzung des Behinderungsgrades nach einem ischämischen Insult dar und ist in Tabelle 7 dargestellt. Ein gutes klinisches Outcome bei einem mRS-Score von 0-2 Punkten nach drei Monaten hatten 33% der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 19% in der Kontrollgruppe, was eine NNT von 7 ergibt. Die adjustierte OR betrug 1,67 (95% KI 1,21-2,30) zugunsten der Intervention. Die Rekanalisationsrate, gemessen am TICI-Skalenwert von 2b/3, betrug 59% (103). Die TICI-Skala ist in Tabelle 8 genauer beschrieben.

In der ESCAPE-Studie wurden an 22 Zentren aus mehreren Ländern 315 Patientinnen und Patienten mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren und einem medianen NIHSS-Wert von 16-17 randomisiert. Die Studie wurde auf Empfehlung des Data-Safety-Monitoring Board (DSMB) vorzeitig abgebrochen, da die vorab festgelegte Grenze für die Wirksamkeit deutlich überschritten worden war. Im Vergleich zur MR-CLEAN-Studie waren die Ergebnisse noch besser. Ein gutes klinisches Outcome (mRS 0-2) erreichten 53% in der Interventionsgruppe im Vergleich zu 29% in der Kontrollgruppe, was in einer NNT von 4 resultiert. Die adjustierte OR betrug 2,6 (95% KI 1,7-3,8) zugunsten der Intervention. Die Rekanalisationsrate (TICI 2b/3) belief sich auf 72%. Zudem war die Mortalität bei den Probanden, die mechanisch thrombektomiert wurden, deutlich niedriger als bei jenen, die nur systemisch thrombolysiert wurden. Die besseren Ergebnisse der ESCAPE-Studie, verglichen mit der MR-CLEAN-Studie, sind vermutlich auf die zeitoptimierte Behandlungsabfolge mit unmittelbarer endovaskulärer Therapie nach Randomisierung zurückzuführen (104).

In weiteren Studien konnten die Vorteile der mechanischen Thrombektomie in Bezug auf ein gutes klinisches Outcome bestätigt und die Ergebnisse der MR-CLEAN sowie der ESCAPE-Studie sogar übertroffen werden. Die SWIFT-PRIME-Studie beispielsweise wies unter den genannten Studien mit 88% die höchste Rekanalisationsrate (TICI 2b/3) auf, was auf ein kurzes Zeitintervall zwischen Symptombeginn und mechanischer Thrombektomie zurückzuführen ist. Einen mRS von 0-2 nach 90 Tagen erreichten dabei 60% der

Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe, verglichen mit 36% jener die nur mit intravenöser Alteplase behandelt wurden (105).

Der mittlere Score auf der NIHSS betrug 17, was darauf schließen lässt, dass überwiegend Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem ischämischem Insult endovaskulär thrombektomiert wurden. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit ausgedehnten Infarkten (ASPECTS 0-5) prospektiv ausgeschlossen worden.

Die mechanische Thrombektomie ist schlussendlich bei einem akuten Verschluss der großen hirnversorgenden Gefäße des vorderen Kreislaufs (distale A. carotis interna, M1-Segment der A. cerebri media) bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn sowie einem akuten Verschluss der A. basilaris ohne eine definierte zeitliche Obergrenze indiziert. Das 6-Stunden-Zeitfenster ist dabei definiert als der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Punktion der A. femoralis. Bei Symptombeginn innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters sollte primär zusätzlich eine intravenöse Thrombolyse mit rt-PA durchgeführt werden, wenn diese nicht kontraindiziert ist. Bei Ausdehnung der Zeitspanne auf über sechs Stunden bzw. unklarem Zeitfenster kann in Einzelfällen bei Patientinnen und Patienten mit PWI-DWI-Mismatch eine mechanische Thrombektomie zu einem späteren Zeitpunkt positive Therapieeffekte nach sich ziehen. So kann beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit schweren Defiziten und hohen NIHSS-Scores je nach radiologischen Kriterien in der Bildgebung eine Thrombektomie bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn noch erwogen werden und von Nutzen sein (106)(107). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt der Intervention zeitabhängig ist. Bei einer Reperfusionzeit in einem Zeitfenster innerhalb von 3,5 Stunden betrug die adjustierte OR 3,0. Bei Ausweitung der Behandlung bis zu sechs Stunden ergab sich nur noch eine OR von 1,5 (103).

Ein akuter Verschluss der A. basilaris kann bei Patientinnen und Patienten mit fluktuierender Symptomatik innerhalb von zwölf Stunden mechanisch thrombektomiert werden. Bei fehlenden Kontraindikationen sollte zusätzlich eine intravenöse Thrombolyse durchgeführt werden (108).

### **Modified Rankin Scale (mRS)**

Die mRS stellt eine Einschätzung des Behinderungsgrades nach einem ischämischen Insult dar und wird insbesondere im Rahmen der Verlaufsbeurteilung angewendet. Je nach Klinik des Betroffenen wird dabei ein Punktwert zwischen 0 und 6 vergeben und dadurch der Grad

der Behinderung bestimmt. Ein höherer Punktwert korreliert dabei mit einer schwereren Beeinträchtigung (109).

**Tabelle 7: Modified Rankin Scale (mRS) (109)**

| Punktwert | Behinderungsgrad               | Klinik  |
|-----------|--------------------------------|---|
| 0         | keine Behinderung              | keine Symptomatik   |
| 1         | keine signifikante Behinderung | eigenständige Versorgung möglich  |
| 2         | leichte Behinderung            | wenig Hilfe wird benötigt, eigenständige Versorgung fast möglich  |
| 3         | mäßige Behinderung             | Hilfe wird in mehreren Bereichen benötigt, selbstständige Versorgung und Gehen ohne Hilfe möglich                   |
| 4         | schwere Behinderung            | Hilfe wird bei Aktivitäten des tgl. Lebens benötigt, keine eigenständige Versorgung und Gehen nur mit Hilfe möglich |
| 5         | sehr schwere Behinderung       | Hilfe wird durchgehend benötigt, Bettlägerigkeit und Inkontinenz  |
| 6         | Tod                            |   |

### **TICI-Skala**

Das Ergebnis der endovaskulären Intervention wird angiographisch anhand der Reperfusion mithilfe der TICI-Skala beurteilt. Als Ziel der mechanischen Thrombektomie sollte dabei eine Reperfusion TICI 2b/3 erreicht werden (110).

**Tabelle 8: TICI-Punktesystem (110)**

| TICI-Grad | Beurteilung der Perfusion  |
|-----------|--|
| TICI 0    | Keine Perfusion, kein Fluss distal des Gefäßverschlusses   |
| TICI 1    | Kontrastmittelpassage mit minimaler Perfusion  |
| TICI 2    | 2a: Partielle Rekanalisation (< 50%) des abhängigen Stromgebiets<br>2b: Partielle Rekanalisation (≥ 50%) des abhängigen Stromgebiets |
| TICI 3    | Vollständige Perfusion: Der antegrade Fluss distal des Gefäßverschlusses sowie der Kontrastmittelfluss erfolgen schnell              |

Anhand der Studienergebnisse zur interventionellen Behandlung des ischämischen Insults sollte die mechanische Thrombektomie möglichst rasch nach der Indikationsstellung erfolgen. Die „door-to-groin-time“, also die Zeit zwischen Eintreffen in der Klinik und Leistenpunktion, sollte maximal 90 Minuten betragen und die anschließende

Thrombektomie sollte innerhalb von 30 Minuten nach Punktion der A. femoralis durchgeführt werden (94).

### **3.5.2 Monitoring und neuroprotektive Basismaßnahmen**

#### **Oxygenierung**

Ateminsuffizienzen können bei Patientinnen und Patienten mit ausgedehnten, hemisphärischen oder vertebrobasilären Infarkten sowie Hirnblutungen auftreten. Dabei sollte eine Sauerstoffsättigung von weniger als 95% mit Sauerstoff behandelt werden. Eine routinemäßige Sauerstoffgabe wird nicht empfohlen (111).

#### **Glucosstoffwechsel**

Hypo- und Hyperglykämien sollten vermieden und gegebenenfalls behandelt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte zwischen 70 mg/dl und 200 mg/dl liegen. Werte über 200 mg/dl werden mit Alt-Insulin korrigiert. Bei Hypoglykämie mit Glucosewerten von weniger als 60 mg/dl wird eine Glucoseinfusion verabreicht (111).

#### **Körpertemperatur und Blutdruck**

Die Messung von Körpertemperatur und Blutdruck sollte regelmäßig im Intervall von höchstens vier Stunden innerhalb der ersten 48 Stunden erfolgen. Bei erhöhter Temperatur ist eine Fiebersenkung mit einem normothermen Ziel von weniger als 37,5°C mithilfe von physikalischen Methoden und gegebenenfalls Antipyretika wie Paracetamol indiziert. Bei Hyperthermie über 37,5°C sollte ein möglicher Infekt ausgeschlossen werden (111).

Nach Ausschließen einer Blutung als Ursache des zerebralen Insults ist eine antihypertensive Therapie nur bei Blutdruckwerten ab  $\geq 220/120$  mmHg indiziert, da der zerebrale Blutfluss vom arteriellen Mittelwert abhängig ist und das Infarktareal sowie die Penumbra bei zu niedrigen Werten schlechter perfundiert werden. Die Blutdrucksenkung sollte dabei moderat und zielgerichtet auf  $\leq 180/105$  mmHg erfolgen, wenn die Patientinnen und Patienten anschließend systemisch thrombolysiert oder endovaskulär thrombektomiert werden. Bei hämodynamisch induzierten Infarkten und bei Vorliegen von hypotonen Blutdruckwerten ist eine konsequente Therapie mit hyperonkotischen Infusionen oder Medikamenten zur Blutdruckerhöhung indiziert (111).

## **Thromboseprophylaxe**

Als supportive Therapie ist bei Patientinnen und Patienten mit Beinparese, Immobilität sowie einer venösen Thromboembolie in der Anamnese eine Thromboseprophylaxe mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin indiziert. Zusätzlich werden frühe Mobilisierungsversuche und Physiotherapie angewendet (111).

### **3.5.3 Stroke Units**

Die Behandlung und Überwachung von Schlaganfallpatientinnen und -patienten erfolgt auf Schlaganfallspezialstationen, den sogenannten „Stroke Units“. Diese Abteilungen sind auf Diagnostik und Therapie von Schlaganfällen spezialisiert, wobei die Betroffenen von Neurologen, Internisten, Pflegepersonal, Logopäden, Ergotherapeuten und Physiotherapeuten interdisziplinär betreut werden. In einer systematischen Übersichtsarbeit, die 23 Studien hinsichtlich der Versorgungsstrategien miteinander verglich, konnte gezeigt werden, dass das Outcome von Patientinnen und Patienten ein Jahr, nachdem sie einen Schlaganfall erlitten hatten, auf Stroke Units deutlich besser war als auf Normalstationen. Dabei konnte neben der Verkürzung der Behandlungsdauer eine Reduktion der Todesfälle von ungefähr 15% und eine Reduktion der postinfarziellen neurologischen Beeinträchtigung mit bleibender Abhängigkeit von rund 25% festgestellt werden (112).

## **3.6 Sekundärprävention**

Unter der Sekundärprävention versteht man die Verhinderung der Progredienz bzw. Vermeidung einer Erkrankung. Dabei handelt es sich in erster Linie um Maßnahmen, die bei der Ursache der Erkrankung ansetzen und diese behandeln. Nach einem ischämischen Insult stehen bei Betroffenen die modifizierbaren, also durch das Verhalten veränderbaren, Risikofaktoren im Vordergrund. Die vier wesentlichen Therapiemodalitäten zur Sekundärprophylaxe bei Patientinnen und Patienten nach einem ischämischen Insult sind: Thrombozytenaggregationshemmung, orale Antikoagulation und die Therapie von Hyperlipidämie sowie Hypertonie (113)(114).

### 3.6.1 Thrombozytenggregationshemmer

In der Vergangenheit war Acetylsalicylsäure (ASS) der einzige Wirkstoff, der zur Sekundärprävention von arteriellen Thromben im Rahmen eines ischämischen Insults angewendet wurde. ASS hemmt die Aktivität der Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX 1 und COX 2) irreversibel, wobei sie eine vielfach höhere Hemmwirkung auf COX 1 besitzt als auf COX 2. Die COX-1-Hemmung führt über die Inhibierung der Thromboxan-Synthese (TXA<sub>2</sub>) folglich zu einer verminderten Thrombozytenaggregation. Im vergangenen Jahrzehnt wurden vermehrt Wirkstoffe zugelassen, die der ASS-Wirksamkeit gleichbedeutend waren. Unter diesen erwies sich Clopidogrel als besonders wirksam, weshalb es schließlich in das prophylaktische Therapiekonzept nach einem ischämischen Schlaganfall etabliert wurde. Clopidogrel führt über die irreversible Blockierung des ADP-Rezeptors P2Y<sub>12</sub> zu einer verringerten Aktivierung der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren und folglich zu einer herabgesetzten Thrombozytenaggregation.

Die Leitlinien empfehlen Patientinnen und Patienten, die einen ischämischen Insult erlitten haben, eine sekundärpräventive Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wenn der Schlaganfall arteriellen Ursprungs ist und keine Indikation für eine antikoagulative Behandlung besteht. Mit der Rezidivprophylaxe sollte dabei innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn begonnen werden. In einer großen Studie, in der 40.000 Probanden mit ischämischem Insult eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass ASS als Monotherapie in einer Dosierung von 160-300 mg täglich das relative Risiko eines Re-Infarkts um 23% senken konnte, wenn es innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn begonnen und über zwei bis vier Wochen lang fortgesetzt wurde (2,4% Aspirin vs. 3,1% Kontrollgruppe, OR 0,77, 95% KI 0,69–0,87) (114)(115).

Die Wirksamkeit von Clopidogrel, verglichen mit ASS, wurde in der CAPRIE-Studie untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Clopidogrel in einer Dosierung von 75 mg täglich das relative Risiko eines erneuten Schlaganfalls und anderer schwerwiegender vaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, pAVK), im Vergleich zu ASS in einer Dosierung von 325 mg täglich um 8,7% reduzierte. Beide Wirkstoffe erhöhen das Risiko einer gastrointestinalen und intrakraniellen Blutung, wobei die Rate an gastrointestinalen (GI) Blutungen bei den mit Clopidogrel behandelten Patientinnen und Patienten signifikant geringer ist als bei jenen, die mit ASS therapiert wurden (116). Das relative Risiko für

schwerwiegende Blutungskomplikationen steigt dabei um den Faktor 1,7 (117). Die Reduktion ischämischer Insulte ist dem Auftreten von Blutungen jedoch überlegen (116).

Die Leitlinien empfehlen ASS in einer Dosierung von 100 mg täglich als First-Line Therapie und Clopidogrel in einer Dosierung von 75 mg täglich als Alternative bei ASS-Unverträglichkeit. In zahlreichen durchgeführten Studien konnte kein Vorteil der Kombination aus beiden Wirkstoffen in Bezug auf die Reduktion von Schlaganfällen oder vaskulären Mortalitäten gegenüber einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel nachgewiesen werden. Es zeigte sich sogar eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Todesrate in der Dualtherapie verglichen mit der ASS-Monotherapie. Zudem führte die Kombinationstherapie zu einer signifikanten Zunahme von lebensbedrohlichen und schweren Blutungen im Vergleich zur Monotherapie mit Clopidogrel (114)(118)(119).

Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-TIA ( $\geq 4$  Punkte auf der ABCD2-Skala) oder Minor-Stroke (NIHSS  $< 4$  Punkte) stellen einen Sonderfall dar und werden innerhalb der ersten 21 Tage mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung, bestehend aus ASS und Clopidogrel, behandelt. Anschließend erfolgt eine Langzeit-Monotherapie mit nur einem der beiden Wirkstoffe (120)(121).

### **3.6.2 Orale Antikoagulation**

Orale Antikoagulantien (OAK) sind bei Patientinnen und Patienten nach ischämischem Insult oder TIA indiziert, wenn im Rahmen der Diagnostik ein [permanentes, persistierendes oder paroxysmales] Vorhofflimmern als Ursache des Schlaganfalls festgestellt wurde. Sie fungieren daher als Thrombembolieprophylaxe. Bei den OAK unterscheidet man zwischen Direkten bzw. Neuen oralen Antikoagulantien (DOAK/NOAK) und Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine). Letztgenannte hemmen über enzymatische Vorgänge die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und haben dadurch eine anti-thrombotische bzw. gerinnungshemmende Wirkung. Die Cumarine sind im Vergleich zu den NOAK schlecht steuerbar und erfordern eine regelmäßige Kontrolle des INR-Werts sowie gegebenenfalls ein Bridging vor geplanten operativen Eingriffen. Zur Gruppe der neuen oralen Antikoagulantien gehören der Faktor-IIa-Inhibitor Dabigatran sowie Apixaban und Rivaroxaban, die ihre gerinnungshemmende Wirkung über eine Inhibierung des Faktors Xa entfalten (114).

Thrombozytenaggregationshemmer wurden früher ebenfalls in der Sekundärprävention bei Patientinnen und Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA mit Vorhofflimmern verwendet, sind mittlerweile jedoch von den oralen Antikoagulantien abgelöst worden. In einer großen placebokontrollierten Studie zeigte sich eine relative Risikoreduktion eines Re-Infarkts von 14% für ASS, verglichen mit Placebo. Die relative Risikoreduktion zugunsten des Vitamin K-Antagonisten Warfarin betrug demgegenüber 66% (4% vs. 12% pro Jahr, HR 0,34, 95% KI 0,20-0,57). ASS verhindert bei Patientinnen und Patienten mit ischämischem Insult oder TIA mit Vorhofflimmern keinen erneuten Schlaganfall (113).

In Bezug auf Vorhofflimmern muss vor Therapiebeginn abgeklärt werden, ob es sich um ein valvuläres, also ein VHF bei Mitralstenose bzw. nach mechanischem Herzklappenersatz, oder um ein nicht-valvuläres Vorhofflimmern handelt. Bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern sind sich die internationalen Leitlinien nicht einig, welche oralen Antikoagulantien Mittel der Wahl für die Sekundärprävention sind. Während die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach wie vor die Vitamin-K-Antagonisten als Standardtherapie empfehlen, befürwortet die European Society of Cardiology (ESC) in ihren Leitlinien zu Vorhofflimmern sowie zu kardiovaskulären Erkrankungen die neuen oralen Antikoagulantien als erste Wahl. Die Leitlinien der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und DGN befürworten bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles eine Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulantien Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban. Bei valvulärem Vorhofflimmern hingegen werden nur die Vitamin-K-Antagonisten empfohlen, da Zulassungsstudien in Bezug auf die Wirksamkeit der NOAK noch fehlen (16)(114)(122).

In größeren Studien konnte gezeigt werden, dass Dabigatran in einer höheren Dosierung (150mg zweimal täglich) bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko die Rate der Schlaganfälle und systemischen Embolien signifikant um 35%, verglichen mit Warfarin, senken konnte. Das Risiko für schwere Blutungen war dabei unter beiden Wirkstoffen gleich hoch (114).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin wurde in einer weiteren Studie untersucht. Die Zahl der Schlaganfälle und systemischen Embolien pro 100 Patientenjahre bei Patientinnen und Patienten mit vorausgegangenem ischämischem

Insult betrug dabei 2,79 unter Rivaroxaban und 2,96 unter Warfarin, was einer relativen Risikoreduktion von 6% entspricht. Das Auftreten schwerwiegender Blutungen war in beiden Wirkstoff-Gruppen gleich hoch (123)(124).

Aus einer Studie, in welcher Apixaban und Warfarin miteinander verglichen wurden, ging hervor, dass Apixaban das relative Risiko eines Schlaganfalls im Verhältnis zu Warfarin um 21% reduzierte. Zudem führte die Behandlung mit Apixaban zu einer Reduktion schwerer Blutungen um 31% und der Gesamtmortalität um 11%. Somit zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Apixaban bei der Sekundärprävention eines ischämischen Insults (125).

Eine höhergradige Einschränkung der Nierenfunktion stellt für die orale Antikoagulation mit NOAK eine Kontraindikation dar. Daher erfolgt einerseits zum Beginn, andererseits im Verlauf der Behandlung eine Kontrolle der Nierenwerte. Eine sekundärpräventive Therapie ist mit Dabigatran bei einer GFR < 30 ml/min, mit Apixaban und Rivaroxaban bei einer GFR < 15 ml/min kontraindiziert.

Die Wirksamkeit der Vitamin-K-Antagonisten ist vom INR-Wert abhängig. Bei einer INR < 2,0 steigt das Risiko eines ischämischen Insults bzw. einer TIA. Bei einer INR > 4,5 ist das Risiko für etwaige Blutungskomplikationen erhöht (114).

Höheres Lebensalter, erhöhte Sturzgefahr und kognitive Einschränkungen oder eine Demenz stellen keine Kontraindikationen für die Behandlung mit oralen Antikoagulantien dar (114).

### **3.6.3 Therapie der Hyperlipidämie und Hypertonie**

Statine senken das vaskuläre Risiko bei Betroffenen nach einem ischämischen Insult. In einem systematischen Review, in welches 8832 Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall oder TIA eingeschlossen wurden, konnte eine relative Risikoreduktion für den Schlaganfall (alle Subtypen) von 12% (HR 0,88, 95% KI 0,78-0,99), für einen ischämischen Insult von 20% (HR 0,80, 95% KI 0,70-0,92) festgestellt werden. Die Reduktion des Schlaganfallrisikos verhält sich dabei proportional zur Senkung des Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterinspiegels. Die Risikoreduktion ist dabei unabhängig von Alter, Geschlecht sowie den LDL-Cholesterinwerten bei Behandlungsbeginn (126).

Nach einem ischämischen Schlaganfall oder TIA mit Hinweisen auf Atherosklerose hatten Patientinnen und Patienten mit einem LDL-Zielwert von weniger als 70 mg pro Deziliter ein

geringeres Risiko für nachfolgende kardiovaskuläre Ereignisse als jene mit einem Zielbereich von 90 mg bis 110 mg/dl (127). Die Leitlinien empfehlen einen LDL-Zielwert von < 100 mg/dL. (114)

Seit mehreren Jahrzehnten weiß man, dass ein hoher Blutdruck mit einem höheren Schlaganfallrisiko einhergeht. Somit stellt die arterielle Hypertonie einen fundamentalen Risikofaktor für erstmalige sowie rezidivierende Schlaganfälle dar. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine angemessene antihypertensive Therapie eine signifikante Risikoreduktion bezüglich des Endpunktes zerebraler Infarkte zur Folge hat. In der Progress-Studie konnte beispielsweise festgestellt werden, dass eine medikamentöse Senkung des Blutdrucks nach Schlaganfall oder TIA zu einer Reduzierung von Rezidivereignissen um 28% führt (128).

Der Blutdruck kann durch Lebensstil-Interventionen wie regelmäßige körperliche Bewegung für 30 Minuten täglich, Reduktion von Alkohol, salzarme Ernährung und erhöhte Kaliumaufnahme sowie durch Antihypertensiva jeder Substanzklasse gesenkt werden.

Blutdrucksenkungen um 10 mmHg systolisch und 5 mmHg diastolisch verringern das Auftreten von rezidivierenden Schlaganfällen um etwa ein Drittel (RR 0,66, KI 0,56-0,79).

Bei älteren Patientinnen und Patienten und jenen mit schwerer bilateraler Karotisstenose oder vertebrobasilärer Verschlusskrankheit ist jedoch Vorsicht geboten, da eine Hypotonie zu einer hämodynamisch relevanten Minderperfusion des Gehirns führen kann (113).

Eine adäquate Blutdruckeinstellung mit Zielkorridor zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg sollte sowohl primär- als auch sekundärpräventiv erfolgen. Die Festlegung des Zielblutdrucks sollte jedoch bei allen Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und anderen Gegebenheiten individuell vorgenommen werden (114).

## 4 Diskussion

„Time is brain“ – Dieser Leitsatz hat sich in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten in der Schlaganfalldiagnostik und -therapie etabliert. Je kürzer dabei das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Lysetherapie ist, desto besser ist das Outcome und dementsprechend größer die Wahrscheinlichkeit, dass keine Infarktinduzierten Behinderungen auftreten oder bestehen bleiben. In einigen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Prognose bei Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 90 Minuten lysiert wurden, deutlich besser war als bei jenen in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden. Seit der Entstehung von Schlaganfallspezialstationen, den „Stroke Units“, konnte das Outcome von Betroffenen deutlich verbessert werden. Neben einer Verkürzung der Behandlungsdauer nach einem ischämischen Insult konnten auch die Rate an Todesfällen um ungefähr 15% sowie die Rate an neurologischen Beeinträchtigungen um 25% reduziert werden.

Ein entscheidender Fortschritt war die Einrichtung organisierter regionaler Schlaganfallversorgungssysteme, die Patientinnen und Patienten mit Schlaganfällen vor Ort schnell identifizieren und Entscheidungshilfen nutzen können, um die Betroffenen zu den geeigneten Zentren zu bringen, die jene auf dem neuesten Stand der Technik versorgen können. Dies beinhaltet die Durchführung der notwendigen klinischen und bildgebenden Auswertung sowie die Interpretation der Ergebnisse und die anschließende zeitnahe Verabreichung einer intravenösen thrombolytischen Therapie sowie gegebenenfalls die Durchführung einer endovaskulären Thrombektomie. Die zur Verfügung stehenden Mittel für die endovaskuläre Thrombektomie wurden in den vergangenen Jahren bedeutend weiterentwickelt und werden auch gegenwärtig stetig verbessert, um die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Insult noch adäquater realisieren und das Outcome entscheidend optimieren zu können. Dies stellt zugleich auch den Zeitpunkt dar, um mit Maßnahmen zu beginnen, die darauf abzielen, weitere Schlaganfälle in dieser Hochrisikogruppe zu verhindern. Zahlreiche Studien haben das Wissen über Risikofaktoren für Schlaganfälle in den vergangenen Jahrzehnten deutlich erweitert. Viele dieser Risikofaktoren sind modifizierbar, was darauf hindeutet, dass Anstrengungen unternommen werden sollten, um Interventionen zur Verringerung des Schlaganfallrisikos zu fördern. Die derzeitigen Präventionsstrategien scheinen noch nicht wirksam genug zu sein.

Durch das verbesserte Management ischämischer Schlaganfälle konnten die Todesfallraten deutlich reduziert werden. Dessen ungeachtet können zahlreiche postinfarzielle

Komplikationen auftreten, die eine zusätzliche Versorgung der Patientinnen und Patienten erfordern und mit negativen Auswirkungen auf das Wohlbefinden sowie die induzierten sozioökonomischen Kosten assoziiert sind.

Nach den großen technologischen Fortschritten in den vergangenen 15 Jahren kann die Bildgebung nun die Hirnstruktur und den pathologischen Status etablierter Läsionen, die Hirndurchblutung, die intrakranielle und extrakranielle Gefäßpathologie einschließlich der direkten Visualisierung des Blutgerinnsels, die Lebensfähigkeit des Gewebes und den Stoffwechsellzustand darstellen, wodurch komplexe physiologische Konzepte in den klinischen Alltag gebracht werden. Die strukturelle, vaskuläre und physiologische Bildgebung des akuten Schlaganfalls beeinflusst zunehmend sowohl das Design klinischer Studien als auch das individuelle Management von Patientinnen und Patienten. Es ist wahrscheinlich, dass sowohl CT- als auch MRT-basierte Techniken in Zukunft breiter angewendet werden. Die relativen Stärken und Schwächen jeder Bildgebungsmodalität sollten als komplementär betrachtet werden. Effektiv wäre die Situation, Zugang zu beiden bildgebenden Modalitäten zu haben, um sich an die verschiedenen klinischen Situationen und Kontraindikationen anzupassen, die in der realen Welt vorliegen.

Die zeitnahe Behandlung des ischämischen Insults ist neben der raschen Diagnostik für ein gutes Outcome ohne bleibende neurologische Auffälligkeiten oder Komplikationen ausschlaggebend. Dabei steht die Reperfusion der Penumbra im Vordergrund. Die systemische intravenöse Thrombolyse mit dem rekombinanten Plasminogenaktivator Alteplase ist die bei einem ischämischen Insult bewährte Methode. Sie ist aufgrund der zahlreichen Kontraindikationen bei einigen Betroffenen jedoch nicht durchführbar. Neben der intravenösen Lysetherapie hat sich in den letzten Jahren die mechanische Thrombektomie als Ergänzung zur Thrombolyse in das Therapiekonzept bei der Behandlung eines ischämischen Insults etabliert. Dabei konnte mit den sogenannten „Stent-Retrievern“ das beste Ergebnis erzielt werden. Während einige Studien, die 2013 erstmals den Nutzen einer mechanischen Thrombektomie untersuchten, keinen zusätzlichen klinischen Vorteil zeigen konnten, wurde dies bereits zwei Jahre später durch weitere Studien widerlegt, indem eine signifikante klinische Verbesserung sowie eine reduzierte Mortalität bei mechanischer Rekanalisation okkludierter Gefäße mit einem Stent-Retriever nachgewiesen werden konnte. Dabei wurden Patientinnen und Patienten, die einen mittels Bildgebung nachgewiesenen Verschluss der großen, proximalen hirnversorgenden Gefäße, keinen großen Infarktkern und eine Punktzahl zwischen 2 und 42 auf der NIHSS hatten, in

die Auswahl eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit ausgedehnten Infarkten (ASPECTS 0-5) wurden prospektiv jedoch ausgeschlossen. Dabei stellt sich die Frage, ob diese Betroffenen ebenfalls von einer mechanischen Thrombektomie profitieren könnten, wenn in der Perfusionsbildgebung potenziell noch rettbares Gewebe nachgewiesen werden kann. Des Weiteren gilt es noch abzuklären, inwiefern vor allem Patientinnen und Patienten mit überschrittenem Zeitfenster sowie erhöhtem Blutungsrisiko ihren Nutzen von einer interventionellen Behandlung ziehen. Dies bleibt somit noch Gegenstand der Forschung.

In der Sekundärprävention ist bei einem ischämischen Insult arteriellen Ursprungs eine Therapie mit dem Thrombozytenaggregationshemmer ASS das Mittel der Wahl. Obwohl der Wirkstoff Clopidogrel in einer großen Studie eine höhere Wirksamkeit zeigte, indem das relative Risiko eines erneuten Schlaganfalls und anderer schwerwiegender vaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, pAVK) im Vergleich zu ASS um 8,7% reduziert wurde und die Rate an GI-Blutungen bei den mit Clopidogrel Behandelten signifikant geringer war als bei jenen, die mit ASS therapiert wurden, wird Clopidogrel nur als Alternative bei ASS-Unverträglichkeit eingesetzt. Dies ist vermutlich auf die damit verbundenen höheren Kosten zurückzuführen.

Wenn im Rahmen der Diagnostik ein Vorhofflimmern als Ursache des ischämischen Insults bzw. der TIA festgestellt wird, ist eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten oder NOAK indiziert. Bei valvulärem Vorhofflimmern werden die Vitamin-K-Antagonisten empfohlen, da Zulassungsstudien der NOAK diesbezüglich noch fehlen. Bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern bestehen in den internationalen Leitlinien noch Meinungsverschiedenheiten darüber, welche oralen Antikoagulantien als Mittel der Wahl für die Sekundärprävention besser geeignet sind. ESC, DSG und DGN empfehlen aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles eine Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulantien Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban. Trotzdem werden häufig noch die Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt – mit der Begründung der Nichtverfügbarkeit wirksamer Antidote bei schweren Blutungskomplikationen unter der Therapie mit NOAK. Inzwischen ist ein Gegenmittel für Dabigatran von der EMA bereits zugelassen worden. Für die Faktor-Xa-Hemmer gibt es ebenfalls Antidote, die voraussichtlich in nächster Zeit zugelassen werden.

In Studien konnte eine Überlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit der NOAK im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten festgestellt werden. Zudem sind die Cumarine,

verglichen mit den NOAK, schlecht steuerbar und erfordern eine regelmäßige Kontrolle des INR-Werts. Dies kann bei mangelnder Compliance der Patientinnen und Patienten einen bedeutenden Vorteil darstellen. Der Nachteil der NOAK besteht in einer Einschränkung der Nierenfunktion. Eine sekundärpräventive Therapie ist mit Dabigatran bei einer GFR < 30 ml/min, mit Apixaban und Rivaroxaban bei einer GFR < 15 ml/min kontraindiziert.

Eine angemessene Therapie mit Statinen und blutdrucksenkenden Medikamenten kann das Rezidivrisiko eines ischämischen Insults deutlich reduzieren. Sie ist in der Sekundärprävention eine wichtige Vorgehensweise und sollte bereits in der Primärprävention im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen und Screenings von Risikopatientinnen und -patienten eine fundamentale Maßnahme darstellen.

Österreich ist derzeit mit einer Alterung der Bevölkerung konfrontiert und diese Tendenz wird sich in den kommenden Jahren noch weiter verschärfen. Da die Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen in einem engen Zusammenhang mit dem Alter steht, wird die Zahl der Betroffenen, die jährlich einen Schlaganfall erleiden, in den kommenden Jahrzehnten unweigerlich weiter ansteigen. Laut Prognose wird die alternde und wachsende Bevölkerung trotz stabiler bzw. zurückgegangener Inzidenzraten im Laufe der nächsten Jahre zu einem dramatischen Anstieg der absoluten Fallzahlen führen. Diese Daten zeigen deutlich die dringende Notwendigkeit, Risikofaktoren bereits im Vorfeld besser zu identifizieren, um sowohl die Primär- als auch die Sekundärprävention zu verbessern und die Akutversorgung sowie Ressourcen für therapeutische Strategien nach einem ischämischen Schlaganfall weiterzuentwickeln – insbesondere für ältere Menschen.

Wir leben in einem Zeitalter, das von Digitalisierung, Modernisierung und Social Media geprägt ist. Kürzlich wurde von der Fakultät für Gesundheits- und Umweltwissenschaften der Auckland University of Technology (AUT) in Zusammenarbeit mit AUT Enterprises Ltd und dem New Zealand Stroke Education Trust eine App namens „Stroke Riskometer™“ entwickelt, die von der World Federation of Neurology und International Association of Neurology and Epidemiology unterstützt wurde. Diese App bietet die Möglichkeit, das 5- und 10-Jahres-Risiko für einen Schlaganfall bei Personen älter als 20 Jahren zu berechnen. Zudem ist auch ein Teilbereich enthalten, der über Warnsymptome und Anzeichen für einen Schlaganfall aufklärt und verweist, was zu tun ist, wenn eines dieser Symptome/Anzeichen auftritt. Angesichts der weltweiten Nutzung von Smartphones könnte die App ein innovatives Mittel darstellen, um das Bewusstsein für die

Schlaganfallprävention zu schärfen. Darüber hinaus können über die App epidemiologische Daten gesammelt werden, die es den Nutzern dank eines Forschungsbereichs ermöglicht, an einer Studie, die als RIBURST (Reducing the International Burden of Stroke Using Mobile Technology) bezeichnet wird, teilzunehmen. An der Stroke Riskometer App waren 2016 bereits über 300 renommierte Schlaganfallexpertinnen und -experten aus 102 Ländern beteiligt. Sie stellt damit das größte internationale kollaborative mobile Gesundheitsprojekt der Welt dar. Die App wird in elf Sprachen übersetzt und deckt mehr als 160 Länder ab. Diese innovative Studie ist ein vielversprechender Ansatz für die epidemiologische Forschung (3)(129).

Trotz erheblicher Verbesserungen bei der Diagnostik und Behandlung in den vergangenen Jahrzehnten ist der ischämische Insult immer noch eine folgenschwere Krankheit, die aufgrund einer weltweit alternden Bevölkerung häufiger auftreten wird. Da jedoch ein großer Teil der Schlaganfälle vermeidbar ist, sollte mehr in präventive Strategien investiert werden, um die globale Krankheitslast zu reduzieren.

## Literaturverzeichnis

1. van der Worp HB, van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2007;
2. WHO. Leading causes of death and disability. The top 10 causes of death. WHO reports. 2020;(December).
3. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;
4. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Medicale*. 2016.
5. Knoflach M, Furtner M, Mair A, Wille G, Zangerle A, Prantl B, et al. Juvenile Stroke - Results from the Austrian Stroke Registry. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2008;158(15–16).
6. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology*. 2008.
7. Béjot Y, Daubail B, Jacquin A, Durier J, Osseby GV, Rouaud O, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: The dijon stroke registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;
8. Klaus Poeck, Werner Hacke: Neurologie. *Schweizer Arch für Neurol und Psychiatr*. 2017;
9. F W, H L, R P. Atlas der arteriellen Variationen. 1. Auflage, Stuttgart: Thieme. 2018.
10. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, et al. Duale Reihe Anatomie. *Duale Reihe Anatomie*. 2017.
11. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Anatomy [3] Head, neck and neuroanatomy. *Atlas of human anatomy*. 2018.
12. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 2017.
13. O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010;
14. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*. 2017.
15. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our

- Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011.
16. Kirchhof P, Benussi S, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017.
  17. Haeusler KG, Tütüncü S, Schnabel RB. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2018.
  18. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, Mahmoud AN, Patel NK, Agarwal N, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018.
  19. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;
  20. Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, Poli S, Wollenweber FA, Kellert L. Juvenile Stroke. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(31–32).
  21. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German stroke data bank. *Stroke*. 2001;
  22. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: The 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013;
  23. Yaghi S, Maalouf N, Keyrouz SG. Cervical artery dissection: Risk factors, treatment, and outcome; A 5-year experience from a tertiary care center. *Int J Neurosci*. 2012;
  24. Chandra A, Suliman A, Angle N. Spontaneous Dissection of the Carotid and Vertebral Arteries: the 10-year UCSD Experience. *Ann Vasc Surg*. 2007;
  25. Pezzini A, Caso V, Zanferrari C, Del Zotto E, Paciaroni M, Bertolino C, et al. Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;
  26. Rubinstein SM, Peerdeman SM, Van Tulder MW, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke*. 2005.
  27. Hennerici MG et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 2014.
  28. Kraft P, Nasri S, Dreikorn M, Köhrmann M, Kleinschnitz C. Diagnostik und Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *DNP - Der Neurol Psychiater [Internet]*. 2019;20(6):28–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15202-019-2118-7>

29. Veltkamp R, Fieher J, Grond M, Hacke W, Jungehülsing J, Lang W, et al. S1 Leitlinie Akuttherapie des Ischämischen Schlaganfalls 2012. Leitlinien für Diagnostik und Ther der Neurol. 2012;
30. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*. 2003;
31. Herold G. Innere Medizin 2019. Innere Medizin 2019. 2019.
32. Gulli G, Markus HS. The use of FAST and ABCD2 scores in posterior circulation, compared with anterior circulation, stroke and transient ischemic attack. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2012.
33. Matos Casano HA, Ciofoaia GA. Anterior Cerebral Artery Stroke. *StatPearls*. 2018.
34. Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: Pooled data analysis from prospective studies. *Stroke*. 2013;
35. Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K. Stroke of the posterior cerebral circulation. *Int Angiol*. 2011;
36. Bogousslavsky J, Melle G Van, Regli F. The lausanne stroke registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;
37. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang HM, et al. New England Medical Center Posterior Circulation registry. *Ann Neurol*. 2004;
38. Zürcher E, Richoz B, Faouzi M, Michel P. Differences in Ischemic Anterior and Posterior Circulation Strokes: A Clinico-Radiological and Outcome Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;
39. Searls DE, Pazdera L, Korbel E, Vysata O, Caplan LR. Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the New England medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol*. 2012;
40. Hufschmidt A et al. *Neurologie compact*. Thieme. 2017.
41. Schmidt D. Die klassischen Hirnstammsyndrome. *Der Ophthalmol*. 2000;
42. Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: A review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Frontiers in Neurology*. 2014.
43. Masuhr KF, Neumann M. *Duale Reihe Neurologie*. Thieme. 2013.
44. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke—a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurological Sciences*. 2019.

45. Lee H, Sohn SI, Cho YW, Lee SR, Ahn BH, Park BR, et al. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: Frequency and vascular topographical patterns. *Neurology*. 2006;
46. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: A population-based study. *Stroke*. 2006;
47. Kattah JC, Talkad A V., Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: Three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009;
48. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 2017.
49. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy*. 2014.
50. De Weerd M, Greving JP, De Jong AWF, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex systematic review and metaregression analysis. *Stroke*. 2009;
51. Silverman S. Management of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2019.
52. LeFevre ML. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2014.
53. Qureshi AI, Alexandrov A V., Tegeler CH, Hobson RW, Dennis Baker J, Hopkins LN. Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: A statement for healthcare professionals from the Multidisciplinary Practice Guidelines Committee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the society of vascular and interven. *Journal of Neuroimaging*. 2007.
54. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: Results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;
55. Kang DW, Han MK, Kim HJ, Sohn H, Kim BJ, Kwon SU, et al. Silent new ischemic lesions after index stroke and the risk of future clinical recurrent stroke. *Neurology*. 2016;
56. Sehatzadeh S. Is transient ischemic attack a medical emergency? An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015;
57. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after

- transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;
58. Chandratheva A, Geraghty OC, Luengo-Fernandez R, Rothwell PM. ABCD2 score predicts severity rather than risk of early recurrent events after transient ischemic attack. *Stroke*. 2010;
  59. Coutts SB. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2017.
  60. Merwick Á, Kelly PJ. Transient ischaemic attack clinics and management of transient ischaemic attacks. *Current Opinion in Neurology*. 2011.
  61. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;
  62. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: Present status. *Stroke*. 2003.
  63. Caldwell J, Heran MKS, McGuinness B, Barber PA. Imaging in acute ischaemic stroke: Pearls and pitfalls. *Practical Neurology*. 2017.
  64. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *The BMJ*. 2020.
  65. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurology*. 2006.
  66. Byrne D, Walsh JP, Sugrue G, Nicolaou S, Rohr A. CT Imaging of Acute Ischemic Stroke. *Can Assoc Radiol J*. 2020;
  67. Marquering HA, Nederkoorn PJ, Beenen LF, Nijeholt GJLÀ, Van Den Berg R, Roos YB, et al. Carotid pseudo-occlusion on CTA in patients with acute ischemic stroke: A concerning observation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;
  68. Kim JJ, Dillon WP, Glastonbury CM, Provenzale JM, Wintermark M. Sixty-four-section multidetector CT angiography of carotid arteries: A systematic analysis of image quality and artifacts. *Am J Neuroradiol*. 2010;
  69. Rowley H, Vagal A. Stroke and Stroke Mimics: Diagnosis and Treatment. In 2020.
  70. Abels B, Klotz E, Tomandl BF, Villablanca JP, Kloska SP, Lell MM. CT perfusion in acute ischemic stroke: A comparison of 2-second and 1-second temporal resolution. *Am J Neuroradiol*. 2011;
  71. Abels B, Villablanca JP, Tomandl BF, Uder M, Lell MM. Acute stroke: A comparison of different CT perfusion algorithms and validation of ischaemic lesions by follow-up imaging. *Eur Radiol*. 2012;

72. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, et al. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol.* 2009;
73. Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebach JB. Acute stroke magnetic resonance imaging: Current status and future perspective. *Neuroradiology.* 2010.
74. Thomalla AG, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler J, Kaps M, et al. Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall Imaging in Stroke - An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke. *Akt Neurol.* 2009;
75. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology.* 2010;
76. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med.* 2018;
77. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;
78. Grau AJ, Eicke M, Biegler MK, Faldum A, Bamberg C, Haass A, et al. Quality monitoring of acute stroke care in rhineland-palatinate, Germany, 2001-2006. *Stroke.* 2010;
79. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour holter eeg in patients with ischemic stroke: A prospective multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;
80. Longobardo L, Zito C, Carerj S, Caracciolo G, Umland M, Khandheria BK. Role of Echocardiography in Assessment of Cardioembolic Sources: a Strong Diagnostic Resource in Patients with Ischemic Stroke. *Current Cardiology Reports.* 2018.
81. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, Spencer KT, Sugeng L, Ward RP, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;
82. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;

83. Mahmoud AN, Elgendy IY, Agarwal N, Tobis JM, Mojadidi MK. Identification and Quantification of Patent Foramen Ovale–Mediated Shunts: Echocardiography and Transcranial Doppler. *Interventional Cardiology Clinics*. 2017.
84. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2014;
85. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;
86. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;
87. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovascular Diseases*. 2013.
88. Berlit P, Krämer M. S1-Leitlinie Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen S1 guideline for cerebral vasculitis and cerebral involvement in systemic vasculitides and rheumatic diseases. *DGNeurologie*. 2018;
89. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Archives of Neurology*. 2009.
90. Foerch C, Montaner J, Furie KL, Ning MM, Lo EH. Invited article: Searching for oracles? Blood biomarkers in acute stroke. *Neurology*. 2009;
91. Allard L, Burkhard PR, Lescuyer P, Burgess JA, Walter N, Hohnstrasser DF, et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem*. 2005;
92. Foerch C, Curdt I, Yan B, Dvorak F, Hermans M, Berkefeld J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;
93. Allard L, Lescuyer P, Burgess J, Leung KY, Ward M, Walter N, et al. ApoC-I and ApoC-III as potential plasmatic markers to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke. In: *Proteomics*. 2004.
94. Ringleb PA, Hamann GF, Röther J, Jansen O, Groden C, Veltkamp R. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Rekanalisierende Therapie\*: Ergänzung 2015. *Aktuelle Neurologie*. 2016.
95. &NA; Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Study Group. *J Neurosurg*

- Anesthesiol. 1996;
96. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008;
  97. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;
  98. De Reuck J, Vanhee F, Van Maele G, Claeys I. Magnetic resonance imaging after seizures in patients with an ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;
  99. Sylaja PN, Dzialowski I, Krol A, Roy J, Federico P, Demchuk AM. Role of CT angiography in thrombolysis decision-making for patients with presumed seizure at stroke onset. *Stroke.* 2006;
  100. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DWM, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;
  101. Mazya M V., Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RCS, Wahlgren N, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol.* 2013;
  102. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: A practical guide to mechanical thrombectomy. *Practical Neurology.* 2017.
  103. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;
  104. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;
  105. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med.* 2015;
  106. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;

107. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;
108. Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov A V. Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: A meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2015;
109. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified rankin scale: A systematic review. *Stroke*. 2009;40(10).
110. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8).
111. Ringleb PA et al. S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien für Diagnostik und Ther der Neurol. 2021;
112. Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke Unit Trialists ' Collaboration .Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9).
113. Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *The Lancet Neurology*. 2014.
114. Endres M et al. S3-Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. Dtsch Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Dtsch Gesellschaft für Neurol. 2015;
115. Sandercock PAG, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
116. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038).
117. McQuaid KR, Laine L. Systematic Review and Meta-analysis of Adverse Events of Low-dose Aspirin and Clopidogrel in Randomized Controlled Trials. Vol. 119, *American Journal of Medicine*. 2006.
118. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*. 2006;354(16).
119. Diener PHC, Bogousslavsky PJ, Brass PLM, Cimminiello PC, Csiba PL, Kaste PM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431).
120. Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, Guyatt G, O'Donnell M, Lytvyn L, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient

- ischaemic attack and minor ischaemic stroke: A clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;363.
121. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3).
  122. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2).
  123. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6).
  124. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11(4).
  125. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11).
  126. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
  127. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1).
  128. MacMahon S, Neal B, Tzourio C, Rodgers A, Woodward M, Cutler J, et al. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287).
  129. V. F, B. N, R. K, S. B-C, W. W, H.U.A. F, et al. Stroke Riskometer app: A new promising approach for primary stroke prevention and epidemiological research on stroke and other major non-communicable disorders (NCD) across the globe. *Int J Stroke*. 2015;10.
  130. Denier C, Flamand-Roze C, Dib F, Yeung J, Solignac M, Bayon de la Tour L, et al. Aphasia in stroke patients: early outcome following thrombolysis. *Aphasiology*.

## Anhang

**Tabelle 9: NIHSS, Eigene Abbildung (130)**

| Funktionsbereich                          | Abstufung  | Punkteskala  |
|---|--|--|
| Bewusstseinslage/<br>Vigilanz             | wach, aufmerksam   | 0  |
|   | somnolent (geringe Reize)  | 1  |
|   | soporös (starke, wiederholte Reize)  | 2  |
|   | komatös (keine Reaktion/nur reflexartig)   | 3  |
| Bewusstseins-<br>Orientierung             | Fragen nach dem Alter der Patientin und<br>des Patienten und dem aktuellen Monat | 0 = beide richtig<br>1 = eine richtig<br>2 = keine richtig |
| Bewusstseins-<br>Befehle/Aufforderungen   | 1. Augen öffnen und schließen<br>2. Hand greifen und loslassen                   | 0 = beide befolgt<br>1 = eine befolgt<br>2 = keine befolgt |
| Okulomotorik                              | Normalbefund   | 0  |
|   | partielle Blickparese  | 1  |
|   | forcierte Blickdeviation   | 2  |
| Gesichtsfeld                              | keine Einschränkung  | 0  |
|   | partielle Hemianopsie  | 1  |
|   | komplette Hemianopsie  | 2  |
|   | bilaterale Hemianopsie   | 3  |
| Fazialisparese<br>(Mimik/Gesichtsmotorik) | normale symmetrische Bewegungen  | 0  |
|   | geringe Paralyse   | 1  |
|   | partielle Paralyse   | 2  |
|   | komplette Paralyse einer/beider Seiten   | 3  |
| Armmotorik<br>rechter + linker Arm        | kein Absinken  | 0  |
|   | Absinken   | 1  |
|   | Anheben gegen Schwerkraft möglich  | 2  |
|   | kein Anheben gegen Schwerkraft   | 3  |
|   | keine Bewegung   | 4  |
| Beinmotorik<br>rechtes + linkes Bein      | kein Absinken  | 0  |
|   | Absinken   | 1  |
|   | Anheben gegen Schwerkraft möglich  | 2  |
|   | kein Anheben gegen Schwerkraft   | 3  |
|   | keine Bewegung   | 4  |
| Ataxie der Extremitäten                   | fehlend  | 0  |
|   | in einer Extremität vorhanden  | 1  |
|   | in zwei Extremitäten vorhanden   | 2  |
| Sensibilität                              | normal, kein Sensibilitätsverlust  | 0  |
|   |  | 1  |

|                     |   |   |
|---------------------|---|---|
|                     | leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust                              | 2 |
|                     | schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust                               |   |
| Sprache             | normal, keine Aphasie   | 0 |
| Dysphasie / Aphasie | leichte bis mittelschwere Aphasie   | 1 |
|                     | schwere Aphasie   | 2 |
|                     | stumm, globale Aphasie  | 3 |
| Dysarthrie          | normal  | 0 |
|                     | leichte bis mittelschwere Dysarthrie  | 1 |
|                     | schwere Dysarthrie  | 2 |
| Neglect             | keine Abnormalität  | 0 |
|                     | visuelle, taktile, auditive, räumliche oder persönliche Unaufmerksamkeit      | 1 |
|                     | schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder kein Erkennen z.B. der eigenen Hand | 2 |

---