

Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls

Einleitung: Der Schlaganfall ist weltweit die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für eine schwere Behinderung im Erwachsenenalter. Jedes Jahr erkranken in Österreich rund 20.000 Menschen daran, ca. 60.000 leiden unter den Schlaganfallfolgen. Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie und Klinik des Schlaganfalls sowie die Einführung moderner diagnostischer Verfahren haben das Management von SchlaganfallpatientInnen wesentlich geändert. Stroke-Units wurden als optimale Infrastruktur für die Behandlung von PatientInnen mit akutem Schlaganfall eingerichtet. Österreich ist in weiten Teilen bereits heute mit einem engen Netzwerk spezialisierter Schlaganfallstationen versorgt, bis zum Jahr 2010 sollte das Ziel einer flächendeckenden Versorgung in ganz Österreich erreicht sein. In der Akuttherapie stehen mit der systemischen und lokalen Thrombolyse kausale Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. In den letzten Jahren wurden auch zahlreiche neue Studienergebnisse zur Primär- und Sekundärprävention publiziert. Basierend auf den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren hat die Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung ein Positionspapier zu wichtigen Themenbereichen der Versorgung von SchlaganfallpatientInnen erarbeitet. Die Daten wurden von Arbeitsgruppen in einem systematischen Review gesammelt und im Expertengremium diskutiert, wobei für die Einstufung in Evidenzgrad und Empfehlungsstärke die EFNS-Kriterien¹⁴⁰ verwendet wurden (*Abbildung auf Seite 22*). Es ist geplant, weitere Themen aufzunehmen und das hier vorgestellte Positionspapier alle 2 Jahre einer Überarbeitung zu unterziehen.

Koordination:

Johann Willeit, Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck
Stefan Kiechl, Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Mitwirkende:

Aichner F., Neurologische Abteilung der Landesnervenklinik
Wagner-Jauregg, Linz
Berek K., Abteilung für Neurologie, Krankenhaus Kufstein
Binder H., Neurologisches Zentrum Rothschildstiftung
Maria-Theresien-Schlössel, Wien
Brainin M., Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität
Krems, und Abteilung Neurologie, Landesklinikum Donauregion Tulln
Fazekas F., Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Graz
Fraedrich G., Universitätsklinik für Chirurgie,
Abteilung Gefäßchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck
Haring H. P., Neurologische Abteilung der Landesnervenklinik
Wagner-Jauregg, Linz
Horner S., Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Graz
Iglseider B., Universitätsklinik für Geriatrie,
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

Kapeller P., Abteilung für Neurologie des
Landeskrankenhauses Villach
Kiechl S., Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck
Lang W., Neurologische Abteilung,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien
Minar E., Universitätsklinik für Innere Medizin,
Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Wien
Niederkorn K., Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Graz
Noisternig G., Abteilung für Neurologie,
Landeskrankenhaus Klagenfurt
Schillinger M., Abteilung für Kardiologie,
Wilhelminenspital, Wien
Schmidt R., Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Graz
Schmutzhard E., Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck
Waldenberger P., Radiologische Abteilung,
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Linz
Wege H. W., Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz
Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

1. Thrombolyse – intravenös, intraarteriell/Sonothrombolyse/ mechanische Rekanalisierung/Neuroprotektion

1.1. Intravenöse Thrombolyse

Die Wirksamkeit einer so genannten systemischen oder intravenösen Thrombolyse mit rekombinantem Tissue-Plasminogen-Aktiva-tor (rt-PA) innerhalb der ersten 3 Stunden nach Beginn eines ischämischen Schlaganfalls wurde in zulassungsrelevanten Studien^{1,2} dokumentiert und rt-PA (Actilyse®) ist seit dem 21. Oktober 2002 zur fibrinolytischen Behandlung beim akuten ischämischen Schlaganfall in Österreich registriert. Eine Metaanalyse verschiedener klinischer Studien zum Einsatz von rt-PA¹ hat gezeigt, dass die zu erwartende Wirksamkeit einer Behandlung mit rt-PA mit zunehmendem Abstand vom Eintreten des akuten Schlaganfalls kontinuierlich abnimmt, wobei ein Trend für ein günstiges Ergebnis bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn zu sehen war. Die nach wie vor größte Einschränkung für die breite Anwendung der Thrombolyse ist die Gefahr der symptomatischen Einblutung (Häufigkeit 5–6 %). Die Umsetzung der Studienergebnisse in den klinischen Alltag ist bei Einhaltung der Anwendungsrichtlinien gegeben^{3–5}.

Eine Reihe neuer Informationen liegt in Hinblick auf wichtige Ein- und Ausschlusskriterien, PatientInnenselektion und weitere mögliche Nebenwirkungen vor^{6,7}. Die vorherige Anwendung von Acetylsalicylsäure erscheint das Risiko einer symptomatischen intrazerebralen Blutung nach systemischer Thrombolyse nicht zu erhöhen. Die Wirksamkeit einer intravenösen Lysetherapie ist auch nicht vom Subtyp des ischämischen Schlaganfalls abhängig. Die Gefahr einer symptomatischen hämorrhagischen Transformierung steigt allerdings mit der Schwere des neurologischen Defizits (NIHSS über 25) oder wenn im CT bereits Zeichen eines großen Infarkts sichtbar sind wie verstrichene Sulci, Mittellinienverlagerung oder Ödembildung⁸. Der Versuch einer Abschätzung der zu erwartenden Infarktgröße innerhalb der ersten Stunden mittels CT wird demgegenüber als wenig wichtig beurteilt. In Bezug auf die leichter und klarer nachweisbare Ausdehnung des Infarktareals mittels Diffusionsgewichtung (MRT) wird

pragmatisch ein höheres Risiko ab einer Veränderung, die mehr als die Hälfte des Media-Gebiets betrifft, angenommen. Hyperglykämie vor Behandlung mit rt-PA lässt einen schlechteren Behandlungserfolg annehmen (Hemmung des Effektes von rt-PA und direkte negative Auswirkung auf das Ischämieareal)⁹. Höheres Alter lässt ebenfalls ein schlechteres Ergebnis der Lysetherapie erwarten, wobei allerdings kein größeres Einblutungsrisiko gegeben scheint. Geringes neurologisches Defizit sollte von einer Lysetherapie nicht abhalten, da einerseits das Risiko einer Komplikation gering ist, andererseits ein primär oft nur geringes Defizit bei unterbliebener Intervention von einer Verschlechterung („progressive stroke“) gefolgt sein kann. Im Bereich der klinischen Anwendung wurde wiederholt das Auftreten eines orolingualen Angioödems kontralateral zur betroffenen zerebralen Hemisphäre beobachtet. Möglicherweise begünstigt eine vorhergehende Einnahme von ACE-Hemmern das Auftreten dieser Nebenwirkung.

Ergänzend zu früheren kleinen Fallserien unterstützt eine multizentrische deutsche Studie die PatientInnenselektion nach 3 Stunden aufgrund des Nachweises eines Perfusions-Diffusions-Mismatches. Bei Betroffenen mit einem derartigen Mismatch und einer Ausdehnung der Läsion auf diffusionsgewichteten Bildern unter 50 % des Media-Stromgebiets wurden auch im Zeitraum von 4–6 Stunden gleich gute Ergebnisse wie bei Behandlung innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn gesehen. Auch innerhalb der ersten 3 Stunden waren die Ergebnisse bei derart selektierten PatientInnen günstiger, als wenn die PatientInnenauswahl aufgrund der CT-Untersuchung erfolgte. Die Studienautoren nehmen an, dass diese Verbesserung durch Ausschluss von PatientInnen mit großen Infarkten oder von Ursachen mit einem höheren Einblutungsrisiko, wie z. B. einem Neoplasma, gegeben war⁷.

Doppler-sonographische Untersuchungen lassen annehmen, dass bis zu einem Drittel der PatientInnen nach erfolgreicher intravenöser

Thrombolyse eine Reokklusion des Gefäßes erfahren. Diese erscheint insbesondere aufzutreten, wenn nur eine partielle Rekanalisation eintritt. Trotzdem muss derzeit noch die Empfehlung aufrechterhalten werden, mit unterstützenden antithrombotischen Maßnahmen bis zu 24 Stunden nach Verabreichung von rt-PA zuzuwarten, da unklar ist, inwieweit der Einsatz von Antikoagulantien oder rasch wirkender Thrombozytenfunktionshemmer zu einem entsprechend höheren Einblutungsrisiko führen könnte⁶.

1.2. Intraarterielle Thrombolyse

Die intraarterielle Applikation von Thrombolytika verspricht insofern Vorteile, als die fibrinolytische Substanz mit einer höheren Konzentration am Ort des Verschlusses (lokal) appliziert wird, was (zumindest hypothetisch) dazu beitragen sollte, auch ausgedehntere Verschlüsse rechtzeitig zu rekanalisieren. Einen Nachteil stellt der Zeitverlust dar, der bis zur Einleitung der lokalen Therapie meist in Kauf genommen werden muss.

Die intraarterielle thrombolytische Behandlung mit Prourokinase führte in einer randomisierten Studie bei PatientInnen mit Verschlüssen der proximalen Arteria cerebri media innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn zu einer signifikanten Verbesserung des Therapieresultates (PROACT II)¹⁰. Die Prourokinase ist in Österreich aber nicht erhältlich. Stattdessen kann die intraarterielle Behandlung proximaler Verschlüsse der Arteria cerebri media mit einem Plasminogenaktivator als individueller Heilversuch durchgeführt werden. Die intraarterielle Behandlung von Basilaris-Verschlüssen mit Urokinase oder rt-PA wird analog an spezialisierten interventionell angiographisch tätigen Zentren mit Erfolg eingesetzt, wobei es allerdings keine randomisierte Studie gibt, die den Vorteil der intraarteriellen gegenüber der intravenösen Lysetherapie belegt. Bei fluktuierendem Beginn kann das Zeitfenster für die intraarterielle Lyse-Therapie im hinteren Stromkreis bis 12 Stunden betragen.

1.3. Sonothrombolyse

Durch gleichzeitige Verabreichung von rt-PA und Insonation wird eine Beschleunigung der Thrombolyse erwartet. Es liegen 2 randomisierte kontrollierte Studien vor. Die CLOT-

BUST-Studie¹¹ zeigte einen signifikanten klinischen Benefit bei 63 Patienten, die mit intravenöser rt-PA und zusätzlicher 2-Megahertz-Insonation im 3-Stunden-Zeitfenster behandelt wurden. In der THROMBI-TRIAL-Studie¹² kam es zu einer hohen Blutungskomplikation, weshalb sie abgebrochen wurde. Weitere kleinere, nicht-kontrollierte Studien liefern keinen ausreichenden Beitrag zu einer abschließenden Bewertung.

1.4. Mechanische Thrombusentfernung

An kleinen Fallzahlen wurden bereits eine Reihe mechanischer Möglichkeiten untersucht, um ergänzend zu oder statt der Applikation von rt-PA Gefäßverschlüsse wieder zu eröffnen bzw. einen Thrombus zu entfernen.

Diese Maßnahmen umfassen akute chirurgische Eingriffe sowie vor allem neue mechanische endovaskuläre Verfahren der Gefäßwiedereröffnung mit speziellen Thrombektomie-kathetern (Laser-Einsatz, verschiedene Vorrichtungen zum Ansaugen oder Entfernen des Thrombus etc.). Kontrollierte Studien zu diesem Thema liegen allerdings noch nicht in ausreichendem Maße vor. Da zurzeit die intravenöse rt-PA-Therapie die einzige registrierte zugelassene spezifische Schlaganfalltherapie darstellt, werden Therapieverfahren vor allem für jene Patienten untersucht, die für eine intravenöse rt-PA-Behandlung nicht in Frage kommen^{13,14}.

1.5. Neuroprotektion

Alle bisher in experimentellen Studien erfolg-

reichen neuroprotektiven Substanzen wie Naloxone, Ganglioside, Nimodipin, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonisten, Antikörper gegen Adhäsionsmoleküle, freie Radikalfänger etc. haben sich in Phase-III-Studien als ineffektiv erwiesen. Positive Erwartungen waren zuletzt an die Substanz NXY059 (Cervevive), einen freien Radikalfänger, geknüpft, die in einer ersten großen Studie gegenüber Placebo um 4,4 % mehr Symptomfreiheit nach Schlaganfall bewirkte¹⁵. Gleichzeitig fand sich eine signifikant verminderte Häufigkeit intrazerebraler Einblutungen bei gleichzeitiger Gabe von rt-PA. Die nachfolgende noch größere SAINT-II-Studie konnte diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen und die Entwicklung des Medikaments wurde deshalb nicht weiter fortgeführt.

Tabelle 1: Empfehlungen: Thrombolysen – intravenös, intraarteriell/Sonothrombolysen/mechanische Rekanalisierung/Neuroprotektion	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP) ¹⁴⁰
Thrombolysen i. v.	
Die intravenöse Gabe von rt-PA (0,9 mg/kg Körpergewicht; 10 % als Bolus, Rest als Infusion über 1 Stunde – Gesamtdosis höchstens 90 mg) ist eine empfohlene Behandlung des ischämischen Schlaganfalls (neurologisches Defizit NIHSS \geq 4) innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn.	I, A
Jede Verzögerung in der Verabreichung von rt-PA sollte vermieden werden.	I, A
Ein- und Ausschlusskriterien sowie wichtige Kontraindikationen und Risikofaktoren müssen in der Auswahl von PatientInnen für eine systemische Behandlung mit rt-PA Beachtung finden (siehe Zulassungskriterien).	I, A
Der Benefit von rt-PA nach 3 Stunden ist kleiner, aber bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn vorhanden. Dementsprechend kann bei entsprechend kritischer Bewertung von Aus- und Einschlusskriterien und PatientInnenselektion (z. B. Perfusion-Diffusions-Mismatch) eine Behandlung mit rt-PA auch noch in diesem Zeitfenster als individueller Heilversuch durchgeführt werden. Dies sollte idealerweise im Rahmen lokal vordefinierter und bewilligter Studienprotokolle erfolgen.	III, C
Unterstützende antithrombotische Maßnahmen sollen erst 24 Stunden nach Verabreichung von rt-PA eingeleitet werden.	II, B
Eine Sonographie-unterstützte Thrombolysen kann derzeit für den klinischen Einsatz nicht empfohlen werden. Weitere kontrollierte Studien sind angezeigt.	IV, GCP
Thrombolysen i. a.	
Die intraarterielle Applikation von rt-PA erscheint in Situationen gerechtfertigt, wo eine systemische Lyse nicht möglich ist (z. B. Schlaganfall während Koronarangioplastie) oder vermutlich nicht erfolgreich angewendet werden kann, d. h. unter Umständen bei einem nachgewiesenen Verschluss von Gefäßhauptstämmen. Sie ist allerdings an entsprechende strukturelle und organisatorische Voraussetzungen gebunden und sollte nur anhand von festgelegten Protokollen durchgeführt werden.	IV, GCP
Mechanische Thrombusentfernung	
Die mechanische Rekanalisierung stellt derzeit ein experimentelles Therapieverfahren im Frühstadium dar. Sie kann als individueller Heilversuch z. B. bei einer akuten Basilaris-Thrombose als Ultima Ratio an interventionell-angiographisch spezialisierten Zentren zum Einsatz kommen. Grundsätzlich sollten derartige Maßnahmen aber nur im Rahmen von klinischen Studien angewendet werden.	IV, GCP
Neuroprotektion	
Derzeit können weiterhin keine neuroprotektiven Substanzen für die Behandlung im Akutstadium des Schlaganfalls empfohlen werden.	I, A

2. Thrombozytenfunktionshemmung

Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) bilden das Rückgrat der Sekundärprävention nach transitorisch-ischämischen Attacken (TIA) oder ischämischen Insulten. Zu keinem anderen Thema existieren Daten in vergleichbarer Qualität und Quantität. Die umfassendste Metaanalyse aus dem Jahr 2002 ergab für Patienten mit Schlaganfall oder TIA eine relative Risikoreduktion (RRR) von 25 % für Rezidivschlaganfall, Herzinfarkt und vaskulären Tod¹⁶. Absolut gesehen wurden pro Jahr und 1.000 Patienten 18 Endpunkte verhindert. Diese Analyse berücksichtigte nicht weniger als 287 randomisierte TFH-Studien. Andere Metaanalysen kamen bezüglich der Effektivität von TFH zu etwas konservativeren Schätzungen¹⁷.

2.1. Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS ist zweifelsohne der am besten untersuchte TFH. Metaanalysen ergaben je nach Schlaganfall, Subtyp, Berechnungsmodus und Einschlusskriterien eine RRR von 13–30 % für den kombinierten vaskulären Endpunkt^{16, 17}. Placebo-kontrollierte Studien, Dosisvergleichsstudien und Metaanalysen zeigten übereinstimmend eine vergleichbare Wirksamkeit von ASS-Dosierungen zwischen 50 und 1.300 mg pro Tag¹⁸. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate im oberen Dosisbereich wurde die empfohlene Höchstdosierung durch nahezu alle Fachgesellschaften mit 325 mg begrenzt^{19, 20}. Auch die FDA legte fest, dass jegliche Dosis zwischen 50 und 325 mg ASS empfohlen werden kann (Department of Health and Human Services und Food and Drug Administration, 1998). In Österreich hat sich eine Standardtherapie mit 100 mg ASS als Tagesdosis durchgesetzt. Zu den Problemen der ASS-Therapie zählen Blutungskomplikationen (immerhin sind rund ein Viertel aller durch Medikamente verursachten stationären Aufnahmen auf ASS zurückzuführen), die so genannte Aspirinresistenz und mögliche Interferenzen mit COX-2-Inhibitoren und NSAR^{21, 22}. Als Aspirinresistenz wird eine unzureichende Hemmung der Thromboxan-A₂-Produktion (TxA₂) durch ASS bezeichnet²³. Trotz intensiver Bemühungen ist es bislang nicht gelungen, die Aspirinresistenz labor-

technisch verlässlich zu messen. Ergebnisse bislang verfügbarer Methoden sind auch in großen Patientenkollektiven nicht mit dem tatsächlichen Schlaganfall-Risiko assoziiert (z. B. CHARISMA-Sub-Studie). Sowohl COX-2-Inhibitoren und NSAR (Ausnahme Naproxen) führen bei langfristiger Einnahme zu einer Erhöhung des vaskulären Risikos und Teile dieser unerwünschten Wirkung dürften durch Interferenz mit dem Arachidonsäure-Metabolismus und mit ASS-Wirkungen zustande kommen^{21, 22}. Kommt es unter ASS-Therapie zu einer Ulkuserkrankung, führt die Kombination von ASS und Protonenpumpen-Hemmern (PPI) – nach kurzer Medikamentenpause – zu weniger Blutungskomplikationen wie eine Clopidogrel-Therapie ohne PPI²⁴. In der Akutphase des Schlaganfalls, d. h. in den ersten 48 Stunden, ist bislang als einziger TFH ASS in einer etwas höheren Dosis getestet (160 bzw. 300 mg)^{25, 26}. Durch sehr frühe ASS-Verabreichung kann eine signifikante, wenn auch absolut gesehen geringe Risikoreduktion von 9 Ereignissen (Schlaganfall und Tod) pro 1.000 behandelten Patienten erreicht werden. Entsprechend sollte, sofern von Seiten des Einblutungsrisikos vertretbar, ASS in der angegebenen Dosis bereits innerhalb der ersten 24–48 Stunden verabreicht werden. Ob hier wirklich eine etwas höhere Dosis als in der längerfristigen Sekundärprävention benötigt wird (z. B. durch zusätzliche TxA₂-Produktion durch Makrophagen in instabilen Plaques bzw. durch eine verstärkte Thrombozytenaktivierung), bleibt offen.

2.2. Kombination ASS und Dipyridamol

Die Kombination zweier TFH mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ist aus pathophysiologischer Sicht ein sinnvoller Ansatz zur weiteren Verstärkung der anti-aggregatorischen Wirkung. Auch in Hinblick auf Medikamentenresistenzen ist eine Prävention mit 2 unterschiedlichen, individuell wirksamen TFH viel versprechend. 2 Phase-III-Studien belegen (ESPS-2, ESPRIT)^{27, 28}, dass bei Schlaganfall- und TIA-PatientInnen eine Kombinationstherapie von ASS und Dipyridamol signifikant wirksamer als eine ASS-Monotherapie ist

(ESPS-2: RRR für Rezidivschlaganfälle 23 %). Dies wird auch in einer Metaanalyse bestätigt²⁸ (RRR für Rezidivschlaganfälle, Herzinfarkt und vaskuläre Todesfälle 18 %). Wichtig ist, dass das Blutungsrisiko nicht höher wie bei einer ASS Therapie liegt. Der wesentliche Nachteil dieser Kombinationstherapie ist das häufige Auftreten von Kopfschmerzen (verursacht durch die Dipyridamol-Komponente), die in der ESPS-2 bei ca. 8 % der Patienten zu einem Therapieabbruch führten²⁷. In ESPRIT betrug das Drop-out in der Kombinationsgruppe sogar 33 % und war meist durch Kopfschmerzen bedingt²⁸. Die derzeitige Datenlage bevorzugt die Kombination ASS und Dipyridamol gegenüber ASS nach Erstmanifestation eines Schlaganfall oder einer TIA, wobei Ko-Morbidität (z. B. schwere koronare Herzerkrankung etc.) und Verträglichkeit zu berücksichtigen sind. Zur besseren Verträglichkeit sollte man die Therapie laut Expertenmeinung einschleichend ansetzen (überlappend zur ASS-Therapie in der Akutphase) und die Patienten über Alternativen im Falle von Kopfschmerzen aufklären.

2.3. Clopidogrel

Clopidogrel wurde hinsichtlich seiner präventiven Wirksamkeit in der CAPRIE-Studie bei Patienten mit Schlaganfall, Herzinfarkt und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) untersucht²⁹. Im Gesamtkollektiv fand sich gegenüber ASS 325 mg eine 8,7%ige RRR für den kombinierten primären Endpunkt (Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskuläre Todesfälle). Bei PatientInnen mit Schlaganfall war die Effektivität etwas geringer (RRR 7,3 %) und nicht signifikant, bei PatientInnen mit PAVK und vor allem PatientInnen mit PAVK plus Schlaganfall ergaben sich jedoch signifikante Risikoreduktionen von über 20 %. Während Durchfälle und Hautausschläge häufiger als unter ASS-Therapie auftraten, waren gastrointestinale Nebenwirkungen und Blutungsereignisse signifikant seltener²⁹. Schwere Neutropenien sind mit 0,1 % selten²⁹. Einzelne Fälle von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura wurden beschrieben³⁰, allerdings übersteigt die Häufigkeit dieser Ereignisse nicht sicher die in der Normalbevölkerung. In Summe ist Clopidogrel eine hochwirksame und gut verträgliche Alternative zu einer ASS- oder

ASS+Dipyridamol-Therapie. Haupteinsatzgebiete sind die ASS-Unverträglichkeit, Hochrisikopatienten (z. B. Schlaganfall und PAVK) sowie Patienten mit einer möglichen Aspirinresistenz (z. B. PatientInnen, die unter laufender ASS-Therapie weitere Schlaganfälle erleiden). In Österreich ist die Verschreibbarkeit von Clopidogrel durch Restriktionen der Krankenkassen auf die angeführten Indikationen beschränkt.

2.4. Kombination ASS und Clopidogrel

Diese Kombination findet in der Kardiologie breite Anwendung. In mehreren sehr großen Studien ergaben sich klare Vorteile für die Kombination von ASS und Clopidogrel bei PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom und PatientInnen mit der Notwendigkeit einer perkutanen transluminalen Angioplastie. Die Bilanz zwischen Nutzen und Risiko (signifikant erhöhte Blutungsraten) ist zumindest für die ersten 3–6 (bis 12) Monate nach dem akuten Ereignis günstig. Beim Schlaganfall wurde die Kombination in den ersten Monaten nach dem Akutereignis nicht in vergleichbarer Weise untersucht. Eine Langzeitkombination war in 2 Studien bei deutlich erhöhtem Blutungsrisiko einer Monotherapie nicht überlegen (in MATCH wurde der Effekt Clopidogrel versus Clopidogrel plus ASS, in CHARISMA ASS versus ASS plus Clopidogrel untersucht)^{31, 32}, wengleich CHARISMA einen Vorteil für die Kombination bei PatientInnen mit Schlaganfall (und raschem Therapiebeginn) vermuten lässt^{32a}. Zusammenge-

fasst sollte aufgrund der momentanen Datenlage eine ASS+Clopidogrel-Kombination bei Schlaganfall-Patienten Ausnahmefällen vorbehalten sein.

2.5. Spezielle Situationen

Symptomatische intrakranielle Stenosen sind mit einem sehr hohen Schlaganfall-Rezidivrisiko verbunden. Unabhängig von der Durchführung einer Antikoagulation oder ASS-Therapie beträgt das Rezidivrisiko 15 % im ersten Jahr und nachfolgend jährlich 10 % (WASID)³³. TFH ist bei vergleichbarer Effektivität und geringerem Nebenwirkungsprofil generell der Vorzug zu geben³³. Bei einem Zweitereignis steigt das jährliche Schlaganfall-Risiko auf bis zu 50 %³⁴. Vertretbare, aber allesamt nicht wissenschaftlich evaluierte Therapiealternativen sind im Einzelfall eine ASS+Clopidogrel-Kombination, Stent-Anlage oder eine EC/IC-Bypass-Operation (bei primär hämodynamisch bedingten Ischämien).

TFH werden empfohlen als Prävention erster Wahl nach ischämischen (kryptogenem) Schlaganfall und Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale ohne atriales Septumaneurysma, für die Prävention nach Gefäßdissekat (nach einer 3–9-monatigen Antikoagulation-Therapie), bei Schlaganfall-PatientInnen mit erhöhten Anti-Phospholipid-Antikörpern (Ausnahme: Antiphospholipid-Syndrom) und bei PatientInnen mit Mitralklappenprolaps, Mitralklappen- und Aortenklappensklerose¹⁹. Randomisierte Studien liegen zu keinem dieser Themen vor.

ASS ist Therapie zweiter Wahl bei Schlaganfall

und Vorhofflimmern und kommt bei Kontraindikationen gegen eine AK-Therapie zur Anwendung. Umgekehrt ist eine Antikoagulationstherapie bei Patienten mit kardialembolischem Schlaganfall einer TFH-Therapie signifikant überlegen, dies gilt auch für die ASS+Clopidogrel-Kombination^{34a}.

Tritt bei einer Patientin nach Schlaganfall eine Schwangerschaft ein und liegt ein hohes thrombembolisches Schlaganfallrezidivrisiko vor (u. a. bei Patientinnen mit Herzkappenerkrankung oder Koagulopathie), sollte niedermolekulares Heparin oder unfractioniertes Heparin (Faktor-Xa-/aPTT-Monitoring) verabreicht werden. Nur bei Patientinnen mit niedrigem Schlaganfallrezidivrisiko kann nach dem ersten Trimenon wieder von Heparin auf ASS umgestellt werden (siehe Empfehlungen der AHA und ACCP!)^{19, 35}.

2.6. Ausblick

Ein Direktvergleich zwischen Clopidogrel und der Kombination von ASS und Dipyridamol wird derzeit in der PROFESS-Studie untersucht. Der Analogieschluss, dass beim Schlaganfall wie beim akuten Koronarsyndrom eine passagere (3–6-monatige) ASS+Clopidogrel-Kombination einer ASS-Therapie überlegen ist, ist weiterhin ein sehr plausibles Konzept, bleibt aber unbewiesen und sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Über die letzten Jahre sind zahlreiche Alternativen zu klassischen TFH verfügbar geworden, die derzeit in Phase-II- und Phase-III-Studien getestet werden (direkte Thrombinantagonisten, direkte Thromboxan-Inhibitoren, orale Hepa-

Tabelle 2:
Empfehlungen: Thrombozytenfunktionshemmer

Empfehlungen: Thrombozytenfunktionshemmer	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP) ¹⁴⁰
Bei PatientInnen mit fokaler zerebraler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam. Dies gilt für Acetylsalicylsäure (ASS) (50–300 mg), ASS (2 x 25 mg) plus Dipyridamol (2 x 200 mg in retardierter Form) und Clopidogrel (75 mg).	I, A
Jeder ischämische nicht-kardialembolische Schlaganfall bedarf einer Sekundärprävention mit einem Thrombozytenfunktionshemmer.	I, A
Die Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmer sollte, wenn toleriert, lebenslang erfolgen.	IV, GCP
Die Therapie mit ASS sollte innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Auftreten eines akuten ischämischen Schlaganfalls begonnen werden (sofern von Seiten des Einblutungsrisiko vertretbar). In den ersten Tagen nach Schlaganfall ist ASS in einer Dosis von 160–300 mg getestet.	I, A
Die Kombinationstherapie von ASS plus Dipyridamol ist einer ASS-Monotherapie bei vergleichbarem Blutungsrisiko überlegen. Unter Berücksichtigung von Ko-Morbidität (u. a. Vorsicht bei schwerer KHK und akutem Koronarsyndrom) und Verträglichkeit (Kopfschmerzen) ist der Kombinationstherapie gegenüber ASS der Vorzug zu geben.	I, A

Fortsetzung zu Tabelle 2

Anwendungsgebiete von Clopidogrel, das in einer Studie im Direktvergleich zu Acetylsalicylsäure effektiver war, sind die ASS-Unverträglichkeit und Hochrisikogruppen (insbesondere PatientInnen mit einer ko-existenden PAVK).	II, B
Zur bestmöglichen Therapie für PatientInnen, die unter Acetylsalicylsäure einen erneuten Schlaganfall erleiden, liegen keine validen Daten vor. Unbedingt sollte in jeden Fall die Ursache des Schlaganfalls neu evaluiert werden. Pragmatisch gesehen stellen alle diese PatientInnen HochrisikopatientInnen dar und sollten entsprechend mit Clopidogrel oder der ASS+Dipyridamol-Kombination behandelt werden.	IV, GCP
Kommt es unter ASS-Therapie zu einer Ulkuserkrankung, kann nach einer Karenzzeit die ASS-Gabe in Kombination mit Protonenpumpen-Hemmern (PPI) fortgesetzt werden. Die Kombination von ASS und PPI (nach kurzer Medikamentenpause) führt zu weniger Blutungskomplikationen wie eine Clopidogrel-Therapie ohne PPI.	I, A
Für eine Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel gibt es derzeit nach ischämischem Schlaganfall keine gesicherten Indikationen (Ausnahmen: PatientInnen mit ko-existendem akuten Koronarsyndrom oder Stent-Anlage).	I, A
Beim ischämischen nicht-kardialembolischen Schlaganfall ist eine Antikoagulationstherapie bei höherem Nebenwirkungsrisiko einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmer nicht überlegen. Dies gilt auch für PatientInnen mit Anti-Phospholipid-Antikörpern und intrakraniellen symptomatischen Gefäßstenosen.	I, A
Muss die Therapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer für einen diagnostischen oder therapeutischen Eingriff abgesetzt werden, sollte stattdessen niedermolekulares Heparin verabreicht werden (empirische Empfehlung ohne gesicherte Datenlage).	IV, GCP
Im Falle einer Schwangerschaft sollte als Schlaganfallrezidivprophylaxe bei hohem thrombembolischen Risiko niedermolekulares Heparin oder unfractioniertes Heparin (Faktor-Xa-/aPTT-Monitoring) verabreicht werden. Bei PatientInnen mit niedrigem Schlaganfallrezidivrisiko kann nach dem ersten Trimenon von Heparin wieder auf ASS 100 mg umgestellt werden (siehe AHA/ACCP-Empfehlungen).	III, B

3. Antikoagulation bei kardiogenen thrombembolischen Ereignissen

Kardiogene Embolien sind für ca. 20 % aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich. In mehr als der Hälfte liegt eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern vor. Weiters können u. a. Herzklappenerkrankungen, wandständige Thromben bei dilatativer Kardiomyopathie oder intrakavitäre Thromben bei akutem Myokardinfarkt Ursache embolischer Hirninfarkte sein.

Die Wirksamkeit der oralen Antikoagulation bei Patienten nach Schlaganfall und Vorhofflimmern wurde in dem European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)³⁶ untersucht und zeigte eine 70%ige Risikoreduktion für Reinsulte unter Antikoagulation gegenüber 15 % unter ASS. Die Indikation zur Einleitung einer Langzeitantikoagulation ist somit bei diesem Patientengut gegeben. Nur bei Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation kann in Analogie zur Primär-

prävention ASS empfohlen werden. Die SPORTIF-III- und SPORTIF-V-Studien³⁷ liefern erste Daten dafür, dass direkte Thrombininhibitoren (Ximelagatran) beim VHF mit der oralen Antikoagulation gleichwertig sind und weniger häufig zu Blutungen führen, allerdings musste die Substanz wegen schwerer hepatotoxischer Nebenwirkungen zurückgezogen werden. Keine Daten existieren zur Frage, wann mit der Antikoagulation nach ischämischem Schlaganfall begonnen werden soll. In der EAFT-Studie wurde die Hälfte der Patienten innerhalb von 14 Tagen antikoaguliert. Generell kann bei TIA und leichtem ischämischen Insult und Vorhofflimmern die orale Antikoagulation innerhalb von 3–14 Tagen begonnen werden, bei großen Hirninfarkten und unkontrolliertem Hypertonus sollte länger zugewartet werden.

Die Indikation zu einer oralen Antikoagulation in Kombination mit ASS ist bei PatientInnen nach ischämischem Schlaganfall oder TIA für die Dauer von 3–12 Monaten indiziert, wenn ein akuter Myokardinfarkt und ein echokardiographisch gesicherter muraler Thrombus als Ursache nachgewiesen sind (siehe auch Empfehlungen der ACC/AHA)³⁸. Obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, ist bei rheumatischen Herzklappenerkrankungen (Mitralklappe) aufgrund des sehr hohen systemischen Embolierisikos (Observationsstudien) eine Langzeitantikoagulation zu empfehlen, unabhängig davon, ob ein Vorhofflimmern vorliegt oder nicht³⁹. Treten unter Antikoagulation weitere zerebral-ischämische Ereignisse auf, kann zusätzlich ASS verabreicht werden. Bei Patienten mit mechanischen und biologischen Herzklappen wird auf die Empfehlungen der ACC/AHA verwiesen³⁹.

Tabelle 3:

Empfehlungen: Antikoagulation bei kardiogenen thrombembolischen Ereignissen

Evidenzgrad (Klasse I–IV)
Empfehlungen (Level A–C, GCP)¹⁴⁰

Bei PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall und Vorliegen einer kardialen Emboliequelle, insbesondere intermittierendem oder chronischem Vorhofflimmern, wird eine orale Antikoagulation mit INR-Werten von 2,0–3,0 empfohlen.	I, A
Bei PatientInnen mit Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation ist die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) zu empfehlen.	I, A

Nach TIA und leichtem ischämischen Insult und Vorhofflimmern kann die orale Antikoagulation innerhalb von 3–14 Tagen begonnen werden. Bei großen Hirninfarkten und unkontrolliertem Hypertonus sollte mit der Einleitung einer Antikoagulation länger zugewartet werden.

IV, GCP

Bei SchlaganfallpatientInnen mit akutem Myokardinfarkt und echokardiographisch gesichertem muralen Thrombus ist neben der Gabe von ASS zur Prophylaxe eines Reinsults die Indikation zu einer oralen Antikoagulation mit INR 2,0–3,0 für die Dauer von 3–12 Monaten gegeben.

II, B

Bei PatientInnen mit rheumatischen Herzklappenerkrankungen (Mitralklappe) ist aufgrund des sehr hohen systemischen Re-Embolierisikos (Observationsstudien) eine Langzeitantikoagulation zu empfehlen, unabhängig davon, ob Vorhofflimmern vorliegt oder nicht.

III, B

4. Blutdruckmanagement in der Sekundärprävention

Die Beziehung zwischen Schlaganfallrisiko und Blutdruck ist hinreichend belegt⁴⁰. Eine Metaanalyse von über 40 randomisierten Studien zum Einsatz von Antihypertensiva bei 188.000 Personen zeigt, dass eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg das Schlaganfallrisiko um 30–40 % reduziert^{42, 43, 44}. Trotz dieser klaren Zusammenhänge zwischen arterieller Hypertonie und Schlaganfallrisiko in der Primärprävention gab es bislang wenige Daten, die sich direkt auf das Blutdruckmanagement von Personen mit definitivem Schlaganfall oder TIA beziehen⁴². Auch der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer antihypertensiven Therapie nach einem akuten zerebrovaskulären Ereignis ist nicht geklärt⁴³.

Eine Metanalyse von 9 kontrollierten klinischen Studien (INDIANA PROJECT), in der 6.772 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 1,8 Jahren untersucht wurden, ergibt eine Reduktion der Schlaganfall-Rezidive (237 vs. 270)⁴⁵. Ein systematisches Review über insgesamt 15.527 PatientInnen mit ischämischen Schlaganfall, TIA und ICH umfasst einen Beobachtungszeitraum von 2–5 Jahren⁴⁶. Die antihypertensive Therapie ist assoziiert mit signifikanten Reduktionen aller Rezidivschlaganfälle, der nicht-fatalen Rezidivschlaganfälle, der Myokardinfarkte und aller vaskulären Ereignisse. Auch zeigt sich ein nicht-signifikanter Trend zugunsten einer Reduktion der fatalen Schlaganfälle und vaskulären Todesfälle.

Neben diesen Arbeiten sind in erster Linie mehrere große Studien zu erwähnen, die die Rolle spezifischer antihypertensiver Regime mit ACE-Hemmern (ACEI) und Angiotensin-

Rezeptorenblockern (ARB) in der Schlaganfall-Sekundärprävention beleuchten:

Die HOPE Studie⁴¹ untersuchte den Effekt von Ramipril versus Placebo bei einem Hochrisikokollektiv von 9.297 PatientInnen und fand bei den 1.013 PatientInnen, die aufgrund eines Schlaganfalls oder einer TIA in die Studie eingeschlossen wurden, eine 24%ige Risikoreduktion (95%-CI: 5–40) für Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulären Tod. Die Blutdrucksenkung war mit durchschnittlich insgesamt 3/2 mmHg minimal, allerdings zeigte das 24-h-Blutdruckmonitoring in einer Subgruppe eine substanzielle Reduktion von 10/4 mmHg über 24 h und 17/8 mmHg für die Nachtwerte.

Die PROGRESS-Studie⁴⁷ untersuchte die Effekte eines blutdrucksenkenden Regimes mit dem ACEI Perindopril, allein oder in Kombination mit dem Diuretikum Indapamid gegenüber Placebo bei 6.105 SchlaganfallpatientInnen. Die Kombinationstherapie reduzierte den Blutdruck im Schnitt um 12/5 mmHg und führte zu einer 43%igen (95%-CI: 30–54) Reduktion des Schlaganfallrezidivrisikos und zu einer 40%igen (95%-CI: 29 bis 49) Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse, wobei diese Effekte sowohl in den hypertensiven als auch in den normotensiven Gruppen nachweisbar waren. Unter der Monotherapie mit Perindopril wurde der Blutdruck im Durchschnitt nur um 5/3 mmHg gesenkt und keine signifikante Risikoreduktion nachgewiesen. Einschränkend ist festzuhalten, dass die Patienten, die für die Kombinationstherapie rekrutiert wurden, im Schnitt jünger, häufiger Männer und häufiger Hypertoniker waren. Daneben fanden sich in dieser Gruppe auch ein höherer arterieller Blutdruck

bei Studieneinschluss, eine höhere Inzidenz an koronarer Herzkrankheit und ein kürzeres Intervall zwischen qualifizierendem Ereignis und Rekrutierung. Der JNC-7-Report leitet von diesen Studienergebnissen ab, dass die Schlaganfallrezidivraten durch die Kombination von Ramipril und Indapamid reduziert werden können⁴⁸.

Neuere Studiendaten geben Hinweise, dass Angiotensin-Rezeptorblocker möglicherweise einen über die Blutdrucksenkung hinausgehenden positiven Effekt auf die Reduktion zerebrovaskulärer Ereignisse haben. In diesem Zusammenhang ist die 2002 im „Lancet“ publizierte LIFE-Studie zu nennen, die ein Kollektiv von 9.193 Personen mit arterieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie in Hinblick auf die Endpunkte Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall untersuchte und eine relative Risikoreduktion von etwa 25 % für den Losartan-Arm gegenüber dem Atenolol-Arm festhielt. Die MOSES-Studie⁴⁹ ist hingegen eine reine Sekundärpräventionsstudie, in der die Wirksamkeit des ARB Eprosartan gegenüber dem Kalziumantagonisten Nitrendipin analysiert wurde. Unter Eprosartan konnten signifikant mehr Rezidivereignisse verhindert werden, wobei in beiden Studienarmen die Blutdruckwerte über den gesamten Studienverlauf gleich waren.

Für das Management in der Akutphase des Schlaganfalls sind in erster Linie die INWEST-Studie⁵⁰ und die ACCESS-Studie⁵¹ zu nennen. Während ACCESS, eine Phase-II-Studie, primär die Sicherheit von Candesartan in der Akutphase des Schlaganfalls untersuchte und eine signifikante Reduktion der vaskulären Ereignisse gegenüber Placebo zeigen konnte, war in INWEST die Nimodipin-induzierte Blutdrucksenkung mit einem ungünstigen Outcome verbunden. Insgesamt liegen für die Behandlung der arteriellen Hypertonie in der

Akutphase des ischämischen Insults keine ausreichenden Studienergebnisse vor, die eine klare Richtlinie vorgeben würden. Laut Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften^{6, 136, 137} sollte eine vorsichtige Blutdrucksenkung erst bei Werten höher 220/

120 mmHg durchgeführt werden, sofern keine zwingende Indikation für eine Blutdrucksenkung aufgrund sonstiger Erkrankungen vorliegt (z. B. Herzinsuffizienz, Aortendissektion etc.). Bei PatientInnen, die die Einschlusskriterien für die rt-PA-Lyse erfüllen,

sollen die Blutdruckwerte vor Start der i. v. Thrombolyse unter 185/110 mmHg liegen und ein engmaschiges Blutdruckmonitoring innerhalb der ersten 24 Stunden durchgeführt werden (siehe Ein-/Ausschlusskriterien der i. v. Thrombolyse)⁶.

Tabelle 4: Empfehlungen: Blutdruckmanagement in der Sekundärprävention	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP) ¹⁴⁰
Eine antihypertensive Therapie nach Schlaganfall ist wirksam und reduziert das Schlaganfall-Rezidivrisiko. Nach Abklingen der Akutphase sollte die antihypertensive Behandlung langfristig durchgeführt werden, wobei das Erreichen eines Zielwertes von < 140/90 mmHg bzw. 130/85 mmHg für Hochrisikogruppen entsprechend den aktuellen JNC-7-Empfehlungen anzustreben ist.	I, A
Bei der Festlegung des Zielblutdrucks sind individuelle Faktoren und Befunde zu berücksichtigen (z. B. Vorsicht bei Vorliegen bilateraler Karotisstenosen oder unzureichend kollateralisierter Karotisverschlüsse).	IV, GCP
Bei der Auswahl des Antihypertensivums ist auf Co-Morbiditäten Rücksicht zu nehmen.	IV, GCP
Wahrscheinlich sind alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam. Eine rezente Studie mit dem ARB Eprosartan zeigt im Direktvergleich zum Kalziumantagonisten Nitrendipin Zusatzeffekte, die über die Blutdrucksenkung hinausgehen.	II, B
Lebensstilmodifikationen tragen zur Blutdrucksenkung bei und sollten in der Blutdruckbehandlung ihren Niederschlag finden.	I, A
Für die Akutphase des Schlaganfalls liegen keine evidenzbasierten Daten für Therapieempfehlungen vor. Akute Blutdrucksenkungen sind zu vermeiden.	IV, GCP
Bei PatientInnen, die die Einschlusskriterien für die rt-PA-Lyse erfüllen, sollen die Blutdruckwerte vor Start der i. v. Thrombolyse unter 185/110 mmHg liegen und es sollte ein engmaschiges Blutdruckmonitoring innerhalb der ersten 24 Stunden durchgeführt werden.	II, A

5. Dyslipidämien

Epidemiologische Studien zeigen unterschiedliche Assoziationen zwischen Dyslipidämien und Schlaganfällen. Assoziationen zwischen Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, niedrigem HDL-Cholesterin und Schlaganfall wurden berichtet⁵². Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind teilweise kontroversiell und die genauen Zusammenhänge bedürfen weiterer Klärung. Generell sind erhöhte Cholesterinspiegel mit erhöhtem Insultrisiko assoziiert, niedriges HDL ist ein Risikofaktor für ischämischen Insult bei Männern, mehr Daten sind nötig bei Frauen. Wenige Studien haben die Zusammenhänge zwischen LDL-Cholesterin und ischämischem Schlaganfall untersucht und fanden keine konsistente Assoziation. Die Serumspiegel von Triglyzeriden variieren stark und machen es schwierig, erhöhte Werte als Risikofaktor für Schlaganfälle zu evaluieren. Ein Trend zu höheren Triglyzeridwerten bei

Patienten mit ischämischen Schlaganfällen wurde beschrieben.

5.1. Statine in der Sekundärprävention

Zu den wichtigen Entwicklungen der letzten Jahre zählen die großen „Cholesterin-Studien“, die eine Basis für den breiten Einsatz von Statinen auch in der Schlaganfallprävention geschaffen haben. Die publizierten Ergebnisse der HPS, ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT und PROSPER sowie rezente Metaanalysen aus all diesen Studien belegen eindrücklich, dass alle Risikogruppen (KHK-Patienten, Diabetiker, Schlaganfallpatienten und Patienten mit PAVK) gleichermaßen von einer Statintherapie profitieren und hiermit relative Risikoreduktionen von 20 bis 30 % zu erreichen sind^{53, 54}. Es reicht nicht aus, Standarddosierungen von Medikamenten aus klinischen Studien in die Routinebe-

handlung von PatientInnen zu übernehmen, vielmehr sollte eine kontinuierliche Dosisanpassung erfolgen, um zumindest die in den NCEP-ATPIII-Richtlinien vorgeschriebenen Ziele zu erreichen^{19, 55}.

Die SPARCL-Studie⁵⁶ liefert erstmals Daten zum Einsatz von hochdosiertem Atorvastatin bei Patienten mit Schlaganfall ohne Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK). An der prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten, multinationalen SPARCL-Studie nahmen 4.731 Schlaganfall-PatientInnen teil, wobei das Ereignis bis zu maximal 6 Monate vor Studieneinschluss zurücklag. Die LDL-Werte lagen zwischen 100 und 190 mg/dl, die Rankin-Skala betrug maximal 3. Die Behandlung bestand aus Atorvastatin 80 mg/d oder Placebo. Der Beobachtungszeitraum (Median) betrug 4,9 Jahre. Der primäre kombinierte Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls. Unter Atorvastatin war das Risiko für einen Rezidivinsult gegenüber Placebo signifikant erniedrigt (16 % niedri-

ger, $p = 0,03$; adjustiert). Zudem konnte durch die Gabe des Lipidsenkers das Auftreten eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses um 35 % ($p < 0,003$), die Notwendigkeit für eine Revaskularisierung (Karotisarterien, Koronar- und periphere Gefäße) um 45 % ($p < 0,001$) reduziert werden. Die Mortalitätsraten waren jedoch in der Verum-Gruppe ähnlich der Placebo-Gruppe (216 versus 211). Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall unter Behandlung mit Atorvastatin war gering erhöht (55 versus 33). Dieser Befund bedarf noch einer weitergehenden Auswertung.

5.2. Lipid-modifizierende Medikamente außer Statine

Die Evidenz bezieht sich nicht auf Schlaganfälle als primärer Endpunkt. Im Coronary Drug Project⁵⁷ war die Niacin-Gabe mit einer 24-igen Reduktion vaskulärer Ereignisse assoziiert. Der Effekt auf Schlaganfälle war ähnlich, aber nicht signifikant. Die Niacin-Statin-Kombination erbrachte positive Effekte im HDL Atherosclerosis Treatment Trial⁵⁸ und in ARBITER-2⁵⁹. Der Veterans Administration HDL Intervention Trial (VA-HIT) untersuchte Gemfibrozil bei Männern mit KHK und niedrigen HDL-Werten⁶⁰. Es bestand ein Trend zu weniger Schlaganfällen in

der behandelten Gruppe (6,0 % versus 4,6 %; HR = 0,75; 95%-CI: 0,53–1,06; $p < 0,10$).

Die gemeinsame Gabe von Statinen mit Ezetimib kann helfen, die LDL-Zielwerte bei Patienten mit Dyslipidämien zu erreichen, wenn ein Statin nicht ausreicht⁶¹. Es ist jedoch unklar, ob sich dadurch ein Vorteil in Hinblick auf Primär- oder Sekundärprävention von Schlaganfällen ergibt. Der Cholesterin-ester-Transfer-Protein-Inhibitor Torcetrapib ermöglicht deutliche HDL-Erhöhungen und LDL-Senkungen⁶², wegen erhöhter Mortalitätsraten wurde das gesamte Studienprogramm erst kürzlich gestoppt⁶³.

Tabelle 5:
Empfehlungen: Dyslipidämien

Empfehlungen: Dyslipidämien	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP) ¹⁴⁰
PatientInnen mit TIA oder ischämischem (arteriosklerotisch bedingtem) Schlaganfall und LDL-Werten > 100 mg/dl sollen entsprechend den NCEP-Guidelines behandelt werden. Dies inkludiert Lebensstilmodifikation, diätetische Maßnahmen und die Behandlung mit einem Statin unabhängig davon, ob eine koronare Herzerkrankung vorliegt oder nicht.	I, A
Ein optimaler Präventionseffekt ist bei Erreichen der Zielwerte (LDL < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl [HochrisikopatientInnen]) gegeben (NCEP). Entsprechend sollte bei Nicht-Erreichen der Zielwerte die Statin-Dosis gesteigert bzw. auf ein potenteres Statin umgestellt werden.	I, A
Eine vorbestehende Therapie mit Statinen sollte möglichst lückenlos fortgeführt bzw. modifiziert werden.	III, C
Nach Einleitung der Statin-Therapie sollen Lipidwerte, CK und Transaminasen kontrolliert werden.	II, B
Die gemeinsame Gabe von Statinen mit Ezetimib kann helfen, die Zielwerte bei PatientInnen mit Dyslipidämien zu erreichen. Einschränkend ist anzuführen, dass Endpunktstudien für Ezetimib fehlen.	III, C
Für PatientInnen mit KHK und niedrigen HDL-Werten kann neben Lebensstilmodifikationen (Gewichtabnahme, ausreichende körperliche Aktivität etc.) Gemfibrozil oder Niacin empfohlen werden. Die Evidenz bezieht sich auf Studien mit Schlaganfällen als sekundärem Endpunkt. Zu berücksichtigen ist das erhöhte Risiko einer Rhabdomyolyse unter der Kombination eines Statins mit Gemfibrozil/Niacin.	III, C
In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine Hochdosistherapie mit Atorvastatin bei Schlaganfall-PatientInnen ohne koronare Herzerkrankung zu einer signifikanten Reduktion von Rezidivinsulten führt.	I, A

6. Ernährung/metabolisches Syndrom/Homocystein und Vitaminsupplemente

6.1. Ernährung

Eine Reihe prospektiver Studien zeigt, dass erhöhter Konsum von Obst und Gemüse in einer klaren Dosis-Wirkungs-Beziehung zu einem reduzierten Schlaganfallrisiko stehen⁶⁴. In der Nurses' Health Study und in der „Health Professionals“-Follow-up-Studie konnte demonstriert werden, dass die relative Risikoreduktion eines ersten Schlaganfallereignisses zwischen Personen in der höchsten und der niedrigsten Quintile des Obst- und Gemüsekonsums 0,69 betrug (95%-CI: 0,52–0,92). Umgerechnet bedeutet dies, dass pro Portion Obst oder Gemüse pro Tag das

relative Schlaganfallrisiko um etwa 6 % gesenkt werden konnte⁶⁵.

Der Zusammenhang zwischen Natriumaufnahme und Blutdruck ist gut untersucht, Einschränkung der Kochsalzzufuhr führt zu einer Reduktion des Blutdrucks. Andererseits kann eine vermehrte Zufuhr von Kalium sich positiv auf das Blutdruckverhalten auswirken. Die DASH-Diät (Dietary Approaches to Stop Hypertension), die darüber hinaus reich an Obst und Gemüse sowie arm an gesättigten und totalen Fetten ist, führt zu einer Senkung des Blutdrucks und zu einer Reduktion des Schlaganfallrisikos⁶⁶.

6.2. Metabolisches Syndrom

In den letzten Jahren hat sich der Begriff des metabolischen Syndroms als zusätzlicher Atherosklerose-Risikofaktor etabliert, wobei zumindest 3 Definitionen des metabolischen Syndroms vorliegen: a) eine Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO⁶⁷, die aber die Bestimmung der Insulinresistenz erfordert und damit in der praktischen Durchführbarkeit eingeschränkt ist, b) eine Empfehlung des National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III)⁶⁸, die mit den Parametern Bauchumfang, Nüchternblutglukose, HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Blutdruck das Auslangen findet und daher in der klinischen Routine gut einsetzbar ist, sowie c) die aktuellste Definition, die von der International Diabetes Federation (IDF)⁶⁹ vorgeschlagen

wurde und sich von den NCEP-Kriterien im Wesentlichen durch unterschiedliche Cut-off-Werte für den Bauchumfang in verschiedenen ethnischen Gruppen unterscheidet.

Grundsätzlich umfasst das metabolische Syndrom Abnormalitäten des Glukosestoffwechsels (Typ-II-Diabetes, gestörte Glukosetoleranz oder gestörter Nüchternblutzucker, Insulinresistenz), abdominale Adipositas, milde Dyslipidämie und arterielle Hypertonie. Sämtliche Komponenten des metabolischen Syndroms sind als Atherosklerose-Risikofaktoren etabliert, allerdings findet sich das Zusammentreffen als metabolisches Syndrom im Einzelindividuum häufiger, als es der statistischen Verteilung der Komponenten entspricht. Die Kombination der Einzelfaktoren ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen behaftet⁷⁰. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms in einer gesunden österreichischen Population mittleren Alters ist für Männer mit 17,9 % und für Frauen mit 15,3 % anzunehmen⁷¹.

Grundsätzlich wird das metabolische Syndrom als Folge bewegungsarmen Lebensstils in Kombination mit diätetischen und genetischen Faktoren angesehen. Der entscheidende pathophysiologische Mechanismus scheint die Insulinresistenz zu sein, die mit viszeraler Adipositas, Entzündung, Diabetes und anderen Abnormalitäten vergesellschaftet ist: Die viszeralen Adipozyten produzieren Insulinresistenz durch extensive Lipolyse und Ausschüt-

tung von Fettsäuren, inflammatorische Prozesse werden ebenfalls durch Zytokine stimuliert, was wiederum zu pathologischen Veränderungen des Lipidstoffwechsels, des thrombolytischen Systems, der Nierenfunktion sowie der Blutdruckregulation führt. Ein Review über 5 prospektive und 4 Case-Control-Studien kommt zum Schluss, dass die Insulinresistenz ein Risikofaktor für Schlaganfall sein kann und potenziell auch ein Ansatzpunkt für präventive Strategien ist⁷². Daneben ist die Assoziation der anderen Komponenten des metabolischen Syndroms mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko hinreichend belegt. Die klinische Bedeutung des metabolischen Syndroms für ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (koronare Herzkrankheit und Schlaganfall) und Gesamtmortalität ist zwar belegt⁷⁰, allerdings gibt es keine klaren Assoziations- oder Korrelationsstudien bezüglich des Zusammenhangs zwischen metabolischem Syndrom und Schlaganfallrisiko. Studien mit Surrogat-Parametern geben Hinweise, dass das metabolische Syndrom bei Frauen möglicherweise ein bedeutsamerer Risikofaktor als bei Männern ist⁷¹. Der Cannabinoidrezeptor-Antagonist Rimonabant führt bei geringem Nebenwirkungsrisiko zu einer Reduktion des Körpergewichts und zu einer signifikanten Verbesserung des metabolischen Profils, Endpunktstudien für vaskuläre Ereignisse liegen derzeit nicht vor⁷³.

6.3. Homocystein und Vitaminsupplemente

Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang zwischen erhöhten Homocystein-Spiegeln, Atherosklerose, KHK und Schlaganfall^{74, 75}. Menschen in der obersten Quartile des Serumhomocysteins zeigen eine adjustierte OR für Schlaganfall von 2,3 (95%-CI: 1,2–2,6). Durch Zufuhr von B-Vitaminen (Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin B6) lassen sich Serum-Homocysteinspiegel deutlich reduzieren. Bis dato fehlt aber der Nachweis, ob diese Art der Intervention auch mit einer Reduktion der klinischen Endpunkte einhergeht. Der Nutzen einer Vitaminsubstitution konnte bisher weder im Rahmen der Primär- noch der Sekundärprävention bewiesen werden: Die VISP-Studie⁷⁶ – eine große placebokontrollierte Studie zum Einsatz von Vitamin B6, Folsäure und Vitamin B12 bei 3.680 Schlaganfallpatienten mit erhöhten Homocystein-Spiegeln verlief ebenso negativ wie eine kürzlich publizierte Metaanalyse aus 7 Studien mit insgesamt 81.788 Patienten zum Einsatz von Vitamin E und Betakarotin. Auch die Daten der NORVIT-Studie⁷⁷ an PatientInnen mit akutem Myokardinfarkt lassen keinen klinisch signifikanten Benefit der Vitamin-B-Substitution zur Sekundärprävention ableiten, ebenso wenig die Ergebnisse der HOPE-2-Studie an einem Hochrisikokollektiv⁷⁸.

Tabelle 6: Empfehlungen: Ernährung/metabolisches Syndrom/Homocystein und Vitaminsupplemente	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP) ⁴⁰
Zur Blutdrucksenkung empfehlen sich eine verminderte Natriumzufuhr und eine ausreichende Kaliumzufuhr. Die empfohlene Kochsalzaufnahme beträgt $\leq 2,3$ g/d (100 mmol/d) und die empfohlene Kaliumaufnahme $\geq 4,7$ g/d (120 mmol/d).	I, A
Obst- und gemüserreiche Diät kann als wirkungsvoll in der Schlaganfallprävention angesehen werden.	II, B
Grundsätzlich empfiehlt sich bei PatientInnen mit metabolischem Syndrom ein striktes Risikofaktoren-Management nach geltenden Guidelines, beispielsweise NCEP-ATP III. Lifestyle-Modifikation mit diätetischen Maßnahmen und regelmäßiger Bewegung erscheint obligat.	I, A
Aus der gegenwärtigen Studienlage kann man keine Empfehlung zur Substitution mit hochdosierten B-Vitaminen und/oder Folsäure zur Reduktion des Schlaganfallrisikos ableiten.	I, A

7. Karotisstenosen

7.1. Symptomatische Karotisstenose

7.1.1. Operation (Karotis-Endarteriektomie, CEA) symptomatischer Karotisstenosen

Unbestritten ist die Effektivität der CEA bei symptomatischer Karotisstenose (NASCET⁷⁹, ECST^{80, 81}, Veterans Affairs Cooperative Study Program⁸²). Bei Patienten mit TIA

oder ischämischen Insult und hochgradiger Karotisstenose zeigten alle 3 Studien eine eindruckliche relative und absolute Risikoreduktion bei den zur Operation randomisierten Patienten. Folgende Kriterien müssen erfüllt sein, bevor die CEA empfohlen werden kann:

7.1.1.1. Art des Ereignisses: Die stattgehabte TIA bzw. der stattgehabte ischämische Schlaganfall muss dem Versorgungsbereich der betroffenen Karotisarterie zuordenbar sein. Die Karotisstenose muss wahrscheinlichste Ursache des Ereignisses sein. Das Ausmaß der Behinderung nach Schlaganfall wurde in rezenten Studien (z. B. SPACE) auf Werte ≤ 3 der Rankin-Skala begrenzt. Die Rationale für eine Begrenzung des Ausmaßes der Behinderung ist, dass noch ein Risiko für eine bedeutsame (zusätzliche) Behinderung bei einem weiteren Ereignis vorhanden sein sollte, um das Risiko einer Operation rechtfertigen zu können.

7.1.1.2. Ausmaß der Karotisstenose: Das Ausmaß der Stenose im Bereich der Karotidbifurkation oder in der Arteria carotis interna soll mindestens 70 % in der Duplexsonographie nach den Kriterien des „European Carotid Surgery Trial“ (ECST) oder mehr als 50 % in der Duplexsonographie oder Angiographie nach den Kriterien des „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“ (NASCET) betragen. Der ECST-Wert („E-Wert“) beschreibt die prozentuale Diameter-Reduktion im Bereich der maximalen Engstelle. Der NASCET-Wert („N-Wert“) bezieht den Durchmesser an der engsten Stelle auf den Durchmesser der Arteria carotis interna distal der Stenose. Der Nutzen der CEA nimmt mit dem Stenosegrad zu. In einer gemeinsamen Analyse beider Studien (NASCET, ECST)^{83, 84} ergab sich ein absoluter Nutzen der CEA von 4,6 % (über 5 Jahre) bei einem Stenosegrad von 50–69 % (N-Wert) bzw. ein absoluter Nutzen von 16 % (über 5 Jahre) bei einem Stenosegrad ≥ 70 % (N-Wert). Bei subtotalen Stenosen (angiographisch definiert über einen Kollaps im Gefäßabschnitt distal der Stenose und in erster Linie eine Füllung der intrakraniellen Gefäße über Kollateralen) ist der Nutzen der Operation nicht gesichert.

7.1.1.3. Stenose-Kriterien in der Duplexsonographie^{85, 85a}: Mit Hilfe der Bestimmung von Flusskriterien hat die Duplexsonographie eine ausgezeichnete Sensitivität für das Erkennen einer hochgradigen Karotisstenose > 70 %. Die Duplexsonographie vermag mit hoher Übereinstimmung zur Angiographie eine Karotisstenose als hochgradig zu klassifizieren. Wesentlicher Parameter ist die „Carotid Ratio“, CR. Sie wird berechnet aus der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit in

der Stenose durch die maximale systolische Flussgeschwindigkeit in der A. carotis communis, 3 cm vor der Bifurkation. Liegt der Wert über 4, kann eine hochgradige Carotid-interna-Stenose angenommen werden. Dieser Koeffizient wurde auch in der SPACE-Studie eingesetzt.

7.1.1.4. Zeitpunkt des qualifizierenden Ereignisses: Nach einem Ereignis (TIA/ischämischer Schlaganfall) als Folge einer Karotisstenose ist das Risiko, einen neuerlichen Schlaganfall zu erleiden, in den nachfolgenden Tagen am höchsten und nimmt innerhalb der nächsten Monate ab^{84, 86}. Nach Abschluss des zweiten Jahres gleicht sich das Risiko der symptomatischen Karotisstenose dem Risiko einer asymptomatischen Karotisstenose an. Innerhalb der ersten 7 Tage liegt das absolute Schlaganfall-Risiko bei 5 %⁸⁷. Auch andere Studien gehen von einem wöchentlichen Risiko bis zu 5 % in der Wartezeit auf eine Operation aus⁸⁸. Der potenzielle Nutzen der CEA nimmt daher mit der Zeit ab^{84, 86}. Dies zeigen auch Auswertungen von NASCET und ECST⁸⁴: Der Nutzen der CEA ist innerhalb der ersten beiden Wochen am größten und nimmt über die nächsten 3 Monate ab. Ziel ist somit die frühzeitige Operation. Einschränkend ist hier aber zu berücksichtigen, dass in NASCET und ECST nur Personen mit TIA bzw. ischämischem Schlaganfall ohne Behinderung eingeschlossen waren. Ob bei ausgedehnten Infarkten mit Behinderung ein höheres operatives Risiko den Nutzen einer frühzeitigen Operation reduziert, ist nicht untersucht. Unter Berücksichtigung des hohen Stellenwerts einer frühzeitigen Operation bleibt das Zeitintervall, in dem eine Karotisstenose als „symptomatisch“ klassifiziert wird, bei 180 Tagen.

7.1.1.5. Faktoren, welche die Nutzen-Risiko-Relation einer Operation beeinflussen:

a) Faktoren, die den Nutzen einer CEA reduzieren können, sind weibliches Geschlecht und okuläre TIA (Amaurosis fugax) als Manifestation der symptomatischen Karotisstenose⁸⁴. Diese Faktoren sind insofern relevant, als dass bei einer 50–69%igen Stenose (N-Wert) der Nutzen der CEA bei Frauen bzw. bei okulärer TIA nicht nachgewiesen ist. Bei diesem Stenosegrad hat auch der Zeitfaktor eine Bedeutung: Der Nutzen der CEA ist nur innerhalb der ersten beiden Wochen nach dem Ereignis auch bei Frauen gesichert⁸⁴.

b) Bei kontralateralem Karotisverschluss ist das perioperative Risiko höher als bei offener kontralateraler Carotis interna. Es ist aber auch für diese Gruppe von Personen der Nutzen der Operation bei Vorliegen einer symptomatischen Karotisstenose > 70 % (N-Wert) nachgewiesen^{88, 89}.

c) Der Nutzen der Operation nimmt mit dem Alter zu und ist in der Gruppe der Personen über 75 Jahre am größten. Wenn keine interistische Kontraindikation vorliegt, gibt es für die symptomatische Karotisstenose keine Altersbegrenzung⁸⁴.

7.1.1.6. Aufklärung/Einwilligung des Patienten, Expertise der Abteilung: Das perioperative Risiko der CEA für Tod und Schlaganfall betrug in den Zulassungsstudien (NASCET und ECST) 7,1 %, in der rezenten SPACE-Studie⁹⁰ (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) 6,34 %. In SPACE betrug das perioperative Risiko für Tod und Schlaganfall mit bleibender Symptomatik bzw. Behinderung 3,77 %. In allen erwähnten Studien wurden nur qualifizierte Zentren bzw. Operateure zugelassen. Bei der Aufklärung der Patienten muss auch auf die Expertise der ausführenden Abteilung/des Operateurs eingegangen werden. Die Qualitätssicherung sollte in Zusammenarbeit mit der Neurologie durchgeführt werden, da das Erkennen und die Klassifikation perioperativer neurologischer Defizite/Schlaganfälle eine entsprechende Kompetenz voraussetzt.

7.1.2. Karotis-Endarteriektomie versus Stent-PTA bei symptomatischen Karotisstenosen

In SPACE^{90, 91} wurden PatientInnen mit symptomatischer Karotisstenose randomisiert entweder operiert (Karotis-Endarteriektomie, CEA) oder mittels Stent-PTA (CAS) behandelt. Gegenwärtig liegen die perioperativen bzw. periinterventionellen Ergebnisse vor. Verglichen wurde der kombinierte Ergebnis-Parameter zusammengesetzt aus den Ereignissen Tod und Schlaganfall in der Zeit zwischen Randomisierung und Tag 30 nach dem Eingriff. Bei einer Zahl von 599 Patienten im CAS-Therapie-Arm und 584 Patienten im CEA-Therapie-Arm bestand kein Unterschied in der Komplikationsrate: 6,84 % versus 6,34 % (Unterschied: 0,51 %). Die Fallzahl war zu gering, um einen möglichen Unter-

schied in dieser Dimension zuverlässig feststellen zu können. Dazu wäre eine Zahl von 2.500 Patienten erforderlich gewesen. In Untergruppen waren die Ergebnisse der CEA tendenziell günstiger: Beim Parameter „Tod und Schlaganfall mit persistierender Symptomatik/ Behinderung“ waren die Ergebnisse 4,67 % (CAS) versus 3,77 % (CEA). In einer „Per-Protokoll“-Auswertung wurden Personen ausgeschlossen, die entweder nicht behandelt wurden, die Therapie-Gruppe wechselten oder erst später als 14 Tagen nach Randomisierung behandelt wurden. Hier war der Unterschied im primären Ergebnis-Parameter zwischen den Gruppen größer: 6,95 % (CAS) versus 5,64 % (CEA). Tendenzuell besteht eine geringe Überlegenheit der CEA, in Subgruppen-Analysen von SPACE war bei älteren Menschen (> 75 Jahre) die CEA das risikoärmere Verfahren (CAS mit einem periinterventionellen Risiko von 11,01 % versus CEA mit 7,53 %).

Wie sehr nicht nur die Methode an sich, sondern auch die Auswahl der Zentren eine Rolle für das Ergebnis spielt, zeigt auch die EVA-3S-Studie⁹², die vorzeitig abgebrochen wurde, weil die Stent-PTA mit einem erhöhten Risiko assoziiert war. Ausschlaggebend für das Ergebnis war jedoch nicht nur das relativ hohe Risiko der Stent-PTA (9,6 %; 95%-CI: 6,4–14,0), sondern das – im Vergleich zu allen anderen Studien – auch niedrige Risiko bei der CEA (3,9 %; 95%-CI: 2,0–7,2).

7.2. Asymptomatische Karotisstenose

7.2.1. CEA asymptomatischer Karotisstenosen
Nutzen und Risiko der CEA einer asymptomatischen Karotisstenose wurde in 2 randomi-

sierten Studien untersucht (ACAS⁹³, ACST⁹⁴). Bei einer hochgradigen (> 60 %; N-Wert in ACAS, E-Wert in ACST) asymptomatischen Karotisstenose besteht über einen Zeitraum von 5 Jahren ein ipsilaterales Schlaganfall-Risiko von 11 % bzw. 11,8 %. Nach erfolgreicher Operation (CEA) kann dieses 5-Jahres-Risiko auf ca. 3 % reduziert werden. Allerdings muss ein perioperatives Risiko von ca. 3 % in Kauf genommen werden. Der „Netto“-Nutzen (absolute Reduktion des Schlaganfall-Risikos) der CEA beträgt damit ca. 5 % über einen Zeitraum von 5 Jahren (1 % pro Jahr). Die Möglichkeit der CEA, einen Schlaganfall mit Tod oder Behinderung zu verhindern, beträgt ca. 2,5 % über einen Zeitraum von 5 Jahren. Insgesamt zeigen die Daten aus ACST und ACAS einen knappen statistisch nachweisbaren Vorteil der CEA im Vergleich zum konservativen Management. In internationalen Richtlinien wurde deshalb empfohlen, die CEA in dieser Indikation „in Erwägung zu ziehen“⁹⁵.

Folgende Gesichtspunkte müssen bei der Indikationsstellung zusätzlich berücksichtigt werden: a) Der Nutzen einer prophylaktischen Operation kann erst nach 2 Jahren erwartet werden und erreicht erst nach 5 Jahren das angegebene Ausmaß. Bei einem operativen Risiko > 4 % ist kein Effekt mehr gegeben bzw. ein Schaden für den Patienten durch die CEA zu erwarten. b) In beiden Studien (ACAS und ACST) fehlte eine konsequente konservative (medikamentöse) Therapie, sodass bei entsprechender medikamentöser Behandlung (Statine etc.) der Nutzen der CEA entsprechend geringer ausgefallen wäre. c) Andere Risiken einer CEA (kardiale Komplikationen, lokale Probleme, Schädigungen von Hirnnerven, Komplikationen der Beatmung oder

respiratorische Probleme) wurden nicht berücksichtigt. Sie haben aber bei der geringen Nutzen-Risiko-Relation sicherlich auch ihre Bedeutung. d) In der rezenten ACST-Studie war der Nutzen der CEA geringer, wenn ausschließlich der ipsilaterale Schlaganfall betrachtet wurde. e) In ACAS war der Nutzen im Hinblick auf die Verhinderung eines klinisch relevanten Ereignisses (Tod oder Schlaganfall mit Behinderung) nicht signifikant vorhanden. f) Das Schlaganfall-Risiko ist bei hochgradigen, progressiven Karotisstenosen höher als bei Karotisstenosen, die über Monate/Jahre stabil sind. Nimmt das Ausmaß einer Karotisstenose trotz optimaler konservativer Therapie zu, wäre eine CEA zu erwägen. g) In einer Subgruppen-Analyse von ACST wurde ein Nutzen der CEA für Altersgruppen bis 75 Jahre nachgewiesen. Bei Personen, die älter als 75 Jahre sind, ist der Nutzen unsicher. h) Ob das Ausmaß der Karotisstenose (z. B. < 80 % versus ≥ 80 %) die Relation von Nutzen und Risiko der CEA/Intervention beeinflusst, ist unklar. In der ACST-Studie war der Nutzen der CEA in beiden Gruppen gleich groß.

7.2.2. Stent-PTA asymptomatischer Karotisstenosen

Zur Stent-PTA asymptomatischer Karotisstenosen liegen Ergebnisse von Fallserien vor. In den USA werden in CREST (Carotid Revascularisation Endarterectomy vs. Stenting Trial) seit dem Jahr 2006 nicht nur Personen mit symptomatischen, sondern auch mit asymptomatischen Karotisstenosen randomisiert. Als Fortsetzung von SPACE ist eine multizentrische SPACE-II-Studie in Deutschland, Österreich und der Schweiz geplant. Die Anwendung der Stent-PTA bei asymptomatischen Karotisstenosen sollte derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.

Tabelle 7: Empfehlungen: Symptomatische und asymptomatische Karotisstenosen	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP) ¹⁴⁰
Symptomatische Karotisstenosen	
Die Karotisendarterektomie (CEA) stellt die Standardbehandlung der symptomatischen hochgradigen Karotisstenose dar.	I, A
Die Indikation zur CEA ist gegeben bei PatientInnen mit TIA und ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 180 Tage und einer (duplexsonographisch ermittelten) ipsilateralen hochgradigen Karotisstenose (NNT 1:6).	I, A
Das präoperative neurologische Defizit soll nach Rankin-Skala ≤ 3 betragen.	IV, GCP
Die CEA sollte innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Ereignis angestrebt werden (Abnahme des Nutzens mit zeitlichem Abstand zum Ereignis).	III, C

Qualitätssicherung des Zentrums unter Einbeziehung des/der Neurologen/-in (prä- und postoperativ), perioperatives Risiko (Tod/Schlaganfall) < 6 %.	IV, GCP
Eine randomisierte Studie zeigt, dass die Stent-PTA in Bezug auf das periinterventionelle Risiko (Tod/Schlaganfall) vergleichbare Ergebnisse erzielen kann. Die Fallzahl der in randomisierten Studien eingeschlossenen Patienten ist derzeit noch gering. Die Stent-PTA kann den Patienten nicht als weniger invasives und damit sichereres Verfahren angeboten werden.	II, B
Mögliche Indikationen für Stent-PTA sind Rezidivstenosen nach CEA, strahleninduzierte und operativ nicht zugängliche Karotisstenosen.	III, C
Asymptomatische Karotisstenosen	
Die CEA einer hochgradigen, asymptomatischen Karotisstenose reduziert das Schlaganfall-Risiko. Voraussetzung ist eine unter 3 % liegende perioperative Morbidität und Mortalität und eine Lebenserwartung des/der Patienten/in von > 5 Jahren (NNT 1:100).	I, A
Aufgrund des unmittelbaren Risikos der Operation, des relativ geringen langfristigen Nutzens (erreichbar nur bei sehr niedrigem perioperativen Risiko von < 3 %) und der Tatsache, dass die bestmögliche konservative Therapie in den 2 Studien nicht dem heutigen Standard entspricht, ist eine generelle Indikation zur CEA nicht gegeben.	III, C
Mögliche Indikationen zur CEA einer asymptomatischen hochgradigen Karotisstenose (Duplexsonographie: CR > 4) sind: 1) die progrediente Stenose trotz optimaler konservativer Therapie (Statine, Blutdruck-Management, TFH), 2) die hochgradige Stenose (> 90 %), 3) die hochgradige Stenose bei kontralateralem Verschluss und 4) das Vorliegen einer klinisch asymptomatischen Embolie (Klinik, CT) unter folgenden Voraussetzungen: a) Alter < 75 Jahre und Lebenserwartung > 5 Jahre, b) Komorbidität ausreichend behandelt, c) perioperatives Risiko des behandelnden Zentrums < 3 % (Dokumentation durch unabhängige[n] Neurologen/-in), d) ausführliche Aufklärung des Patienten über Risiko und Alternativen.	IV, GCP
Es gibt keine gesicherte Evidenz, eine Stent-PTA bei asymptomatischen Karotisstenosen durchzuführen. Dies sollte nur im Rahmen randomisierter Studien erfolgen.	IV, GCP

8. Persistierendes Foramen ovale (PFO)

Ein PFO wird bei 15–25 % der Gesamtbevölkerung gefunden und bleibt als anlagebedingte Normvariante meist lebenslang ohne Krankheitswert. Allerdings wird es neben kardiologisch-internistischen Krankheiten, welche in dieser Übersichtsarbeit nicht abgehandelt werden, auch mit einigen neurologischen Krankheitsbildern in Zusammenhang gebracht wie zum Beispiel embolisch-ischämischen Schlaganfällen aufgrund einer paradoxen zerebralen Embolie und der zerebralen Dekompressionskrankheit. Seit einigen Jahren wird auch ein Zusammenhang zwischen PatientInnen mit Migräne und PFO postuliert. Daneben werden spezifische Risikofaktoren und Konditionen vermutet, welche über ein PFO ursächlich für eine paradoxe Embolie wirken sollen: Gerinnungsstörungen, thrombotische Erkrankungen einschließlich der Beinvenenthrombose, längere Immobilisation, großer Shunt, permanenter Shunt, Druckerhöhung im rechten Kreislauf, Koinzidenz mit anderen Anomalien wie atrialem Septumaneurysma (ASA) oder hypermobilem Vorhofseptum.

Die Relevanz des PFO als primärer Schlagan-

fallrisikofaktor ist vor allem in Hinblick auf die Wertigkeit additiver Risikofaktoren nicht endgültig geklärt. Nach einer vor 6 Jahren vorgestellten Metaanalyse von Overell⁹⁶ ließ sich anhand einer 3-fach erhöhten Prävalenz für den Schlaganfall mit PFO im Vergleich mit zerebrovaskulär asymptomatischen Personen vor allem im Lebensalter von < 55 Jahren (OR 3,1; 95%-CI: 2,29–4,21) eine Korrelation zwischen PFO und erstmaligem Schlaganfall vermuten (OR für jedes Lebensalter: 1,83; 95%-CI: 1,25–2,66). Die 2006 publizierte SPARC-Studie⁹⁷ zur Erhebung potenzieller Schlaganfallrisikofaktoren beschreibt die bislang größte mittels transösophagealer Echokardiographie untersuchte Kohorte. Dabei war das PFO auch nach Alters- und Komorbiditätskorrektur kein signifikant unabhängiger Prädiktor für den Schlaganfall (RR 1,46; 95%-CI: 0,74–2,88, p = 0,28). Die errechnete Kaplan-Meier-Kurve für das Erreichen eines zerebrovaskulär freien Verlaufs innerhalb von 5 Jahren betrug 81 % für Personen mit PFO versus 93 % ohne (n. s.). Interessant war auch, dass in dieser Studie sowohl die Größe des PFO als auch die venöse Thromboembolie

nicht signifikant mit einem erhöhten zerebrovaskulären Risiko assoziiert waren. Ein erhöhtes Risiko scheint allerdings bei gleichzeitigem Vorliegen eines ASA zu bestehen. Nach der Metaanalyse von Overell⁹⁶ besteht mit einem generell 5-fach erhöhten Risiko eine signifikante Korrelation zwischen PFO + ASA und erstmaligem Schlaganfall (OR 4,96; 95%-CI, 2,37–10,39). Im Alter von < 55 Jahren wurde sogar ein 16-fach erhöhtes Risiko (OR 15,59; 95%-CI: 2,83–85,87) erhoben. Die Assoziation PFO + ASA als erhöhtes Schlaganfallrisiko, im Vergleich mit einem PFO ohne ASA, wurde auch 1999 in einer weiteren Analyse erhoben, wobei die Prävalenz eines ASA in der Normalbevölkerung mit 2,2 % signifikant niedriger war als bei PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall (7,9 %)⁹⁸. Auch im Rahmen der SPARC-Studie war das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis bei Personen mit ASA nahezu 4-mal höher als das bei Personen ohne diese Septumabnormität (RR 3,72; 95%-CI: 0,88 bis 15,71, p = 0,074)⁹⁷.

8.1. Sekundärprävention

Das Risiko eines Zweitereignisses nach erfolgtem kryptogenem Schlaganfall ist bei PatientInnen mit alleinigem PFO generell sehr

gering. Nach der ersten großen multizentrischen Studie von Mas 2001 (PFO-ASA-Studie)⁹⁸ betrug das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv bei PatientInnen im Alter < 55 Jahren unter ASS-Therapie mit 300 mg nach 4 Jahren und bei alleinigem PFO 2,3 % (95%-CI: 0,3 bis 4,3), bei Koinzidenz mit einem ASA 15,2 % (95%-CI: 1,8–28,6). Im Vergleich mit den PatientInnen mit PFO fand sich bei intaktem Vorhofseptum sogar ein höheres Rezidivrisiko von 4,2 % (95%-CI: 1,8–6,6). In dieser Studie waren sowohl das Vorliegen eines isolierten PFO als auch eines isolierten ASA kein Prädiktor für ein erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko, dagegen führte die Kombination beider Septumanomalien zu einem signifikant höherem Risiko (HR 4,17; 95%-CI: 1,47–11,84). Die sekundärprophylaktische ASS-Therapie zeigte sich in dieser Studie bei PatientInnen mit isoliertem PFO gleich wirksam wie die Anwendung einer oralen Antikoagulation (OAK)⁹⁸.

Dass die Koinzidenz mit dem ASA ein erhöhtes Risiko für ein Schlaganfallrezidiv darstellt, lässt sich auch nach den Ergebnissen einer MRT-DWI-Studie annehmen, welche eine statistisch signifikant höhere Inzidenz embolischer Läsionen bei kryptogenen SchlaganfallpatientInnen mit PFO und ASA im Vergleich zu isoliertem PFO zeigte (OR 7,27; 95%-CI: 1,5–35,22, $p = 0,014$)⁹⁹.

Die zweite große und einzige randomisierte Studie, die so genannte PICSS-Studie¹⁰⁰ (eine Substudie der WARSS-Studie) zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des 2-Jahres-Rezidivrisikos bei PatientInnen mit krypto-

genem Schlaganfall mit und ohne PFO ($p = 0,65$; HR 1,17; 95%-CI: 0,60–2,37, Ereignisrate 14,3 % vs. 12,7 %). Auch die Wahl der Sekundärprävention (Warfarin, durchschnittliche INR 2,04 oder ASS 325 mg/Tag) führte zu keiner signifikanten Beeinflussung der 2-Jahres-Schlaganfallrezidivrate ($p = 0,49$, HR 1,29; 95%-CI: 0,63–2,64, Ereignisrate 16,5 % vs. 13,2 %). Interessant ist ebenfalls, dass in dieser Studie weder die Größe des PFO noch die Kombination aus PFO mit ASA einen Risikofaktor für ein Schlaganfallrezidiv darstellten ($p = 0,84$). Die Ergebnisse der PFO-ASA- und der PICSS-Studie wurden in der Folge im Rahmen einer Metaanalyse zusammengefasst. Das relative Risiko für Schlaganfall oder Tod bei PatientInnen mit PFO, verglichen mit jenen ohne PFO, war nicht signifikant erhöht (RR 0,95; 95%-CI: 0,62–1,44)¹⁰¹.

8.2. Therapeutische Prinzipien

Generell kann eine medikamentöse Veränderung der Gerinnungs- oder Thrombozytenfunktion mittels Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) oder einer OAK durchgeführt werden. Daneben bieten interventionelle Therapieformen (chirurgischer Verschluss oder, in den letzten Jahren bevorzugt eingesetzt, katheterinterventioneller Schirmverschluss) die Möglichkeit, das PFO als modifizierbaren Risikofaktor für den Schlaganfall zu behandeln. Bisher existieren allerdings keine großen randomisierten Studienergebnisse zum Vergleich konservativ-medikamentöser und interventioneller Therapien beziehungsweise

sind diese Studien wie zum Beispiel der europäische PC-Trial noch nicht abgeschlossen¹⁰². Nach der gepoolten Analyse von Khairy, in welcher 10 katheterinterventionelle mit 6 medikamentösen Studien verglichen wurden, war die 1-Jahres-Rezidivrate für das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA unter der medikamentösen Sekundärprophylaxe mit 3,8–12 % zwar höher als mit 0–4,9 % nach der interventioneller Therapie, bei letzterer wurde dafür eine interventionelle Komplikationsrate von 1,5–7,9 % dokumentiert¹⁰³.

Sowohl die FDA als auch europäische kardiologische und neurologische Gesellschaften haben in den letzten Jahren Behandlungsalgorithmen hinsichtlich des medikamentösen und interventionellen Vorgehens in der Primärprävention und Sekundärprävention bei PatientInnen mit TIA oder Schlaganfall und PFO publiziert^{19, 104–106}. Gemeinsamer Tenor dieser Expertengremien ist, dass bei zerebrovaskulär asymptomatischen Personen mit PFO generell und insbesondere in Hinblick auf den Einsatz einer OAK oder interventioneller Therapie keine Behandlungsbedürftigkeit besteht. Nach den publizierten Schlaganfallrichtlinien sollten PFO-PatientInnen mit erstmaligem Schlaganfall oder erstmaliger TIA und PFO medikamentös mit TFH behandelt werden. Erst bei Schlaganfallrezidiv(en) können weitere Therapieformen wie die OAK oder der interventionelle Verschluss zum Einsatz kommen. Zur Erweiterung der Datenlage und in Hinblick auf die möglichen Konsequenzen sind weitere prospektive Studien

Tabelle 8:

Empfehlungen: Persistierendes Foramen ovale (PFO)

Evidenzgrad (Klasse I–IV)
Empfehlungen (Level A–C, GCP)¹⁴⁰

Die Behandlung eines PFO (ohne oder mit ASA [Vorhofseptumaneurysma]) bei zerebrovaskulär asymptomatischen Personen ist nicht indiziert. Ausnahme: kardiologische Indikation. Prothrombotische Risikofaktoren (z. B. hormonelle Kontrazeptiva, Nikotinabusus) und Konditionen, die das Risiko einer paradoxen zerebralen Embolie erhöhen können (z. B. Thromboseprophylaxe bei längerer Immobilisation), sollen vermieden werden.

Für PatientInnen mit alleinigem PFO und erstem zerebrovaskulär-ischämischen Ereignis ist die Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers (ASS 100–300 mg) zu empfehlen.

Kommt es unter Thrombozytenfunktionshemmern zu einem Rezidivereignis, ist eine orale Antikoagulation oder ein interventioneller Verschluss (Schirmverschluss) zu empfehlen.

Bei PatientInnen mit PFO plus ASA ist eine orale Antikoagulation (Ziel-INR 2,0–3,0) für mindestens 2 Jahre durchzuführen. Alternativ oder bei Kontraindikation für eine Antikoagulation interventioneller Verschluss (Schirmverschluss).

Die Voraussetzungen für einen katheterinterventionellen Verschluss sind: a) prä-interventionelle interdisziplinäre (kardiologisch-neurologische) PatientInnen-Auswahl, b) exakte Abklärung bezüglich „paradoxer zerebraler Embolie als wahrscheinlichster Schlaganfallursache“, c) Lebensalter (bevorzugt ≤ 55 Jahre), d) lebenslange Fortführung der Sekundärprophylaxe mit TFH auch nach erfolgreicher Intervention, e) als Therapieform nach Erstereignis nur im Rahmen prospektiver, randomisierter Studien oder standardisierter und kontrollierter Register mit nachweislicher Datendokumentation.

IV, GCP

III, C

IV, GCP

IV, GCP

IV, GCP

9. Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Demenz ist die zweithäufigste Ursache für demenzielle Erkrankungen im höheren Lebensalter. Die Ursachen vaskulärer Demenzen sind heterogen, unterschiedliche Subtypen können abgegrenzt werden. Diese Subtypen beinhalten:

- a) Post-Stroke-Demenz, charakterisiert durch plötzlichen Beginn fokaler neurologischer Symptome und Zeichen mit kortikalen kognitiven Beeinträchtigungen wie Apraxie, Aphasie oder Agnosie;
- b) Multiinfarktdemenz mit oft langsamer Entwicklung oder Assoziation zu stummen Infarkten mit langen Plateaus zwischen den Ereignissen und Fluktuationen in der Schwere¹⁰⁸;
- c) Strategische Infarktdemenz mit kleinen, aber strategisch lokalisierten Infarkten, welche akut eine vaskuläre Demenz auslösen können: Die klinischen Charakteristika dieser Demenzform variieren mit der Lokalisation der Läsionen in kortikaler oder subkortikaler Region. Neben kognitiven Defiziten sind auch Verhaltensauffälligkeiten wie Apathie, Spontaneitätsverlust und Perseveration möglich¹⁰⁸. Die subkortikale ischämische vaskuläre Demenz, die homogenste Form der vaskulären Demenzen wird verursacht durch eine Kleingefäßerkrankung des Gehirns mit Lakunen und ausgedehnten Marklagerhyperintensitäten des Gehirns im MRI¹⁰⁹. Klinisch entwickelt sich diese Demenzform oft langsam über Jahre mit exekutiver Dysfunktion als Leitsymptom. Gedächtnisdefizite sind weniger ausgeprägt als bei der Alzheimer-Demenz, geringe neurologische Zeichen, Gangstörungen, Miktionsstörungen und psychomotorische Verlangsamung werden häufig angetroffen.
- d) Mischformen der Alzheimer-Demenz mit zerebrovaskulärer Erkrankung¹¹⁰: Die zerebrovaskuläre Schädigung spielt bei dieser Form eine wichtige Rolle für die Ausprägung der klinischen Symptome, die gegenseitige Beeinflussung der beiden Pathologien ist möglich.

Therapiestudien zu den einzelnen Subformen der vaskulären Demenz liegen nur sehr vereinzelt vor und wenn, nur für die subkortikale vaskuläre Demenz. Alle anderen vaskulären Subtypen der Demenz sind trotz unterschied-

lichster zu Grunde liegender Mechanismen in Hinblick auf wirksame Therapien nicht untersucht. Diese Tatsache ist neben dem Fehlen des konsistenten Nachweises von Therapieeffekten auf den globalen klinischen Eindruck von PatientInnen einer der Gründe dafür, dass bisher keine medikamentöse Therapie für die vaskuläre Demenz zugelassen ist.

9.1. Therapiemöglichkeiten der vaskulären Demenz

Therapeutische Möglichkeiten umfassen die Primär- und Sekundärprävention (Behandlung der vaskulären Risikofaktoren, Behandlung der zerebrovaskulären Grunderkrankung, Sekundärprophylaxe vaskulärer Ereignisse) sowie die spezifische kognitive Pharmakotherapie mittels cholinerg und nicht-cholinerg Substanzen.

9.1.1. Primär-, Sekundärprävention

Reine vaskuläre Präventionsstudien gibt es nicht. Weitgehend konsistente Daten existieren bei Personen mit Hypertonie. Hier zeigt sich, dass mittels antihypertensiver Therapie kognitive Dysfunktionen reduziert werden können. Die Syst-Eur-Studie¹¹¹ (Systolic Hypertension in Europe) ergab, dass die Behandlung einer isolierten systolischen Hypertension bei älteren Personen ($n = 3.172$; Blutdruck systolisch > 160 mmHg, diastolisch < 90 mmHg, Alter > 60 Jahre, bei Einschluss keine Demenz) mit dem Kalziumkanal-Blocker Nitrendipin die Inzidenz von Demenz signifikant reduzierte. Die HOPE-Studie⁴¹ liefert ähnliche Ergebnisse. In der Sekundärprävention wurde im Rahmen der PROGRESS-Studie⁴⁷ eine Subgruppenanalyse bezüglich Entwicklung einer Demenz durchgeführt. Es zeigte sich ein positiver Trend in der Verum-Gruppe (Perindopril mit oder ohne Indapamid) gegenüber der Placebo-Gruppe (6,3 % versus 7,1 %). Bei Berücksichtigung nur jener PatientInnen, die einen Reinsult erlitten haben, ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Perindopril.

9.1.2. Spezifische Pharmakotherapie

9.1.2.1. Cholinesterasehemmer: Zur kognitiven medikamentösen Therapie gibt es bisher

2 publizierte Studien, welche mit Placebo-kontrolliertem, doppelblindem Design die Wirksamkeit des Cholinesterasehemmers Donepezil überprüften^{112, 113}. In der Studie 307¹¹² zeigte Donepezil eine statistisch signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion auf ADAS-Cog, gleiche Ergebnisse wurden bei Verwendung des MMSE gezeigt. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie 308¹¹³ erbracht. Ein signifikanter Effekt auf den globalen klinischen Eindruck bestand jedoch nur in der Studie 308. Ein Antrag auf Zulassung bei der FDA wurde zurückgezogen, nachdem die FDA als Hauptkritikpunkte an der Studie die Verwendung von nicht-validierten Skalen für vaskuläre Demenz und das Fehlen des konsistenten Effektes auf die globale Funktion und die kurze Laufzeit von 6 Monaten kritisierte. Eine noch nicht publizierte Studie zu Donepezil mit gleichem Design zeigte neuerlich kognitive Effektivität, aber wieder keine signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo in Hinblick auf globale Funktion der PatientInnen. In dieser Studie bestand eine erhöhte Mortalitätsrate in der Behandlungsgruppe, wobei jedoch die Mortalität vergleichbar mit den vorausgehenden Demenzstudien 307 und 308 war und es als sehr ungewöhnlich anzusehen ist, dass in der Placebo-Gruppe kein Todesfall aufgetreten ist. Bei Pooling aller 3 Donepezil-Studien ergab sich kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Mortalität.

Für Galantamin, einen anderen Acetylcholinesteraseinhibitor, gibt es eine Studie bei PatientInnen mit wahrscheinlicher vaskulärer Demenz oder mit Alzheimer-Erkrankung kombiniert mit zerebrovaskulärer Erkrankung. In dieser Untersuchung ergaben sich signifikante kognitive Effekte bei Alzheimer-Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und ein Trend bei Personen mit vaskulärer Demenz. Nur Personen mit Mischformen der Demenz zeigten auch signifikante Unterschiede bezüglich des globalen klinischen Eindrucks¹¹⁴.

Für Rivastigmin bestehen nur offene Studien mit kleinen Fallzahlen, die positive kognitive Effekte, aber auch Effekte in Hinblick auf Verhaltensstörungen erbrachten¹¹⁵. Eine Placebo-kontrollierte doppelblinde Untersuchung wurde im Vorjahr abgeschlossen, die Ergebnisse sind bisher nicht publiziert.

9.1.2.2. *NMDA-Antagonisten*: Für Memantin liegen 2 Studien mit nahezu gleichem Design im MMSE-Bereich 12–22 und Fallzahlen von 321 bzw. 579 PatientInnen vor^{116, 117}. Beide Studien brachten ähnliche Ergebnisse zu den Donepezil-Studien, da sie kognitive Effekte von Memantin ohne Einfluss auf die globale

kognitive Funktion der PatientInnen nachwiesen.

9.1.2.3. *Für alle anderen Substanzen wie Nimodipin, Pentoxifyllin, Oxiractam, Ginkgo biloba oder Naftidrofuryl* liegen Einzelstudien vor. Die Studien zeigen sämtlich Effekte in unterschiedlichen Bereichen kogni-

tiver Funktionen, die exakte Definition der vaskulären Demenz bleibt jedoch oft unklar, die PatientInnen-Gruppen sind klein, die Outcome-Maße sind sehr variabel und meist von Alzheimer-Studien abgeleitet. Für alle diese Präparate besteht derzeit kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis.

Tabelle 9: Empfehlungen: Vaskuläre Demenz	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP) ¹⁴⁰
Eine konsequente Primär-/Sekundärprävention (Behandlung der vaskulären Risikofaktoren, Behandlung der zerebrovaskulären Grunderkrankung, Sekundärprophylaxe vaskulärer Ereignisse) wird empfohlen, da die Rezidivrate neuerlicher Insulte reduziert wird.	I, A
Inwieweit die Behandlung von Risikofaktoren neben sekundärpräventiven Effekten auch direkte Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen der Patienten hat, ist unklar. Reine vaskuläre Präventionsstudien zur vaskulären Demenz gibt es nicht.	IV, GCP
Weitgehend konsistente Hinweise, dass mittels Risikofaktorkontrolle eine kognitive Dysfunktion reduziert werden kann, bestehen nur für die antihypertensive Therapie.	II, B
Daten in Hinblick auf Kognition liegen nur in Form von sekundären Outcome-Maßen und Post-hoc-Analysen vor. Analysiert wird kognitiver Abbau oder Demenz im Allgemeinen.	II, C
Donepezil und Memantin sind (neben der Sekundärprävention) bei vaskulären Demenzen Mittel der ersten Wahl. Der globale klinische Eindruck wird wahrscheinlich nicht beeinflusst.	I, B
Rivastigmin kann mit niedrigerer Zuverlässigkeit empfohlen werden.	II, C
Galantamin ist wahrscheinlich bei Mischformen der Demenz effektiv und kann empfohlen werden.	I, B
Für Rivastigmin besteht für Mischformen der Demenz geringere Evidenz.	II, C
Ginkgo biloba und Nimodipin können in Teilaspekten effektiv sein und sind bei Unwirksamkeit von Cholinesterase-Hemmern oder Memantin in Erwägung zu ziehen.	II, C
Für alle anderen Substanzen wie Hydergin, Pentoxifyllin, Piracetam oder Naftidrofuryl ist der Wirksamkeitsnachweis nur in Studien mit inakzeptablem Design erbracht worden.	III, C

10. Spontane intrazerebrale Hämatome (ICH)

Nicht-traumatische intrazerebrale Hämatome sind die zweitwichtigste Ursache und stellen 10–20 % aller Schlaganfälle dar. Alter, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, übermäßiger Alkoholkonsum sowie – in geringem Ausmaß – Nikotinabusus und Diabetes mellitus sind Risikofaktoren, eine intrazerebrale Blutung zu entwickeln^{118, 119}. Darüber hinaus haben sich in der MR-Untersuchung darstellbare Mikroblutungen ebenfalls als Risikofaktor, ein ICH-Rezidiv zu entwickeln, dargestellt^{120, 121}. Die zerebrale Bildgebung ist für die Diagnostik eines ICH unverzichtbar, in der Akutphase ist das cCT der Goldstandard, dieses sollte frühestmöglich durchgeführt und 6–12 Stunden nach der Erstuntersuchung wiederholt werden, um das bei über 70 %

der Patienten gesehene Größenwachstum des ICH objektivieren zu können¹²².

Hauptziele des therapeutischen Managements eines ICH sind die Verhinderung von Frühmortalität, die Verhinderung der Größenzunahme und damit Reduktion von neurologischer Langzeitmorbidity und die frühzeitige Rehabilitation. Da Patienten mit deutlich erhöhtem systolischen, diastolischen oder mittleren arteriellen Druck (MAP) bei ICH eine erhöhte Morbidity und Mortalität aufweisen¹²³ und eine exzessive Hypertonie zur Nachblutung bzw. Hämatomgrößenzunahme prädestiniert, andererseits eine ausgeprägte Hypotonie die Perihämatom-Ischämie fördert, muss ein invasives Blutdruckmanagement bei jedem Patienten mit einer hypertensiven Mas-

senblutung gefordert werden. Idealerweise sind MAP-Werte von um (<) 130 mmHg anzustreben. Bei erhöhtem Hirndruck sind alle intensivmedizinischen Maßnahmen angezeigt, frühzeitige mechanische Ventilation und Osmotherapie führen zu einer 3-Jahres-Überlebensrate von 57 %, wobei 42 % davon Selbstständigkeit erreichen¹²⁴.

Da ein Hämatomwachstum bei fast drei Viertel der Patienten mit einem spontanen ICH in den ersten 6 (bis 12 Stunden) zu beobachten ist und dieses Hämatomwachstum einen der wichtigsten isolierten prognostischen Faktoren für Mortalität darstellt¹²², wird derzeit die in einer Phase-IIb-Studie gefundene Wirksamkeit eines rekombinanten Faktors VIIa, nämlich das Hämatomwachstum zu reduzieren und die Sterblichkeit und Langzeitfolgen signifikant zu reduzieren (90-Tage-Mortalität 18 % vs. 29 %), in einer großen Phase-III-Stu-

die, deren Rekrutierung im November 2006 abgeschlossen wurde, überprüft. Dabei kommen geänderte Dosierungen zum Einsatz mit dem Ziel, die in der Phase-IIb-Studie¹²⁵ gefundenen leicht erhöhten thromboembolischen Komplikationen zu reduzieren.

In der STICH-Studie¹²⁶ (International Surgery Trial in Intracerebral Hemorrhage) wurde klar gezeigt, dass eine ultrafrühe, offene neurochirurgische Therapie keine Verbesserung des kurzfristigen und mittelfristigen Outcomes gegenüber konservativem Vorgehen erzielt. Konsensus herrscht derzeit, dass eine neurochirurgische Intervention bei zerebellären Hämatomen mit einem Durchmes-

ser von > 3 cm bzw. 40 ml Hämatomvolumen und einer Kompression des 4. Ventrikels indiziert ist, ebenso bei einer intraventrikulären Blutung eine externe Ventrikeldrainage erfolgen soll. Mehrere kleine Studien konnten zeigen, dass die Instillation von Fibrinolytika (Urokinase oder rt-PA) zumindest die Resorption des intraventrikulären Blutes, und damit möglicherweise die Hydrozephalusentwicklung, reduziert^{127–129}. Allerdings wurde von der FDA Urokinase zur intraventrikulären Applikation wegen der potenziellen Gefahr einer Cytomegalievirus-Kontamination zurückgezogen.

Die eingangs festgestellte Forderung, Patien-

ten mit einem ICH intensivmedizinisch zu überwachen, wird durch die jüngste Arbeit von Maramatton et al.¹³⁰ bestätigt. Pulmonale Komplikationen nach spontaner intrazerebraler Blutung sind häufig (28 %), sie erhöhen Mortalität und ICU- bzw. Krankenhaus-Aufenthaltsdauer und können durch frühe Diagnostik, bestmögliches (invasives) Monitoring und frühzeitige (invasive) Therapie auch ausreichend verhindert bzw. rechtzeitig therapiert werden. Prognostisch entscheidend für Morbidität und Mortalität sind Alter, Größe des intrazerebralen Hämatoms, Lokalisation und möglicherweise Plasma-S100B-Spiegel¹³¹.

Tabelle 10:

Empfehlungen: Spontane intrazerebrale Hämatome

Evidenzgrad (Klasse I–IV)
Empfehlungen (Level A–C, GCP)¹⁴⁰

Die Operation ist in der Akutphase bei supratentoriellen Hämatomen dem konservativen Management nicht überlegen (Ausnahme: zerebelläre Hämatome).

I, A

Bei intraventrikulärer Blutung und Ausbildung eines Hydrozephalus ist die Anlage einer Überlaufdrainage als Therapieoption anzustreben.

III, C

Bei einer intrazerebralen Blutung unter oraler Antikoagulation ist ein sofortiger Ausgleich (Prothrombin-Komplex/Frischplasma + Vitamin K) notwendig.

IV, GCP

Die zerebrale Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind im Nachweis einer intrazerebralen Blutung gleichwertig. Die Computertomographie ist aufgrund von Verfügbarkeit und kurzer Untersuchungsdauer vorzuziehen.

IV, GCP

Das konservative Management sollte auf neurologischen Intensivstationen/Stroke-Units erfolgen. Allgemeine Maßnahmen betreffen u. a. das Temperatur- und Blutdruckmanagement (Zielblutdruck-Wert: mittlerer arterieller Blutdruck < 130 mmHg) sowie die konsequente Aspirationsprophylaxe.

IV, GCP

Die Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin ist nicht mit einer höheren Rezidivblutungsrate assoziiert.

II, B

Frühmobilisation ist möglich, wenn keine Hirndruckzeichen vorliegen.

IV, GCP

11. Dekompressive Kraniotomie bei raumfordernden Hirninfarkten

11.1. Dekompressive Kraniotomie bei raumfordernden Kleinhirnininfarkten

Raumfordernde Kleinhirnininfarkte können zur Kompression des Hirnstamms, Entwicklung eines Hydrozephalus und zur Einklemmung führen. Liegt ein akuter Verschlusshydrozephalus vor, ist es möglich, durch die Anlage eines intraventrikulären Katheters den intrakraniellen Druck rasch zu senken, jedoch bleibt die Gefahr der Aufwärts-Herniation bestehen. Die subokzipitale Kraniotomie kann sowohl die Kompression auf den Hirnstamm als auch den Hydrozephalus bei großen raumfordernden Kleinhirnininfarkten behe-

ben und wird deshalb als Methode der Wahl gesehen. Anzuführen ist, dass keine Daten aus kontrollierten und randomisierten Studien vorliegen, es ist aber unbestritten, dass bei raumfordernden Kleinhirnininfarkten durch die dekompressive Kraniotomie die Letalität gesenkt und meist auch ein gutes funktionelle Ergebnis mit oft nur minimalen Restsymptomen erwartet werden kann¹³².

11.2. Dekompressive Kraniotomie bei supratentoriellen raumfordernden Hemisphäreninfarkten

In einer kürzlich im „Lancet“ erschienenen Publikation aus 3 prospektiven randomisier-

ten Studien (DECIMAL, DESTINY, HAMLET)¹³³, die insgesamt 93 Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren inkludierten, wurde gezeigt, dass eine dekompressive Kraniotomie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptome des malignen raumfordernden Mediainfarktes die Mortalität signifikant senkt und die Zahl der Patienten mit einem günstigen funktionellen Outcome erhöht. Der primäre Endpunkt basierte auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) nach 1 Jahr dichotomisiert in Rankin-Skala 0–4 (günstiges Outcome) und 5–6 (ungünstiges Outcome). Sekundäre Endpunkte waren die „Case Fatality“-Rate nach 1 Jahr und die Unterteilung mRS 0–3 versus mRS 4–6. Die Überlebensrate (mRS < 6) lag in der operierten Gruppe bei 78 % (mRS 2: 14 %, mRS 3: 29 %, mRS 4: 31 %, mRS 5: 4 %), in

der nicht-operierten Patientengruppe bei 29 % (mRS 2: 2,5 %, mRS 3: 19 %, mRS 4: 2,5 %, mRS 5: 5 %). Signifikant mehr Patienten überlebten mit einem mRS \leq 4: 75 % versus 24 % (wobei allerdings der Anteil der Patienten mit einem mRS von 4 in der operierten Gruppe 31 % betrug) und mit einem mRS \leq 3: 43 % versus 21 %. Der Effekt der Dekompressionskraniotomie war in allen 3 Studien gleichermaßen konsistent vorhanden. Ein offenes Problem ist die Frage nach dem Gewinn an Lebensqualität durch die Operati-

on und inwieweit diese davon beeinflusst wird, ob die Dekompression die dominante oder die nicht-dominante Hemisphäre betrifft. Die Autoren empfehlen deshalb trotz dieser Ergebnisse, die Indikation zur dekompressiven Kraniotomie auf einer individuellen Basis bei jedem einzelnen Patienten zu entscheiden, wobei Alter, Aphasie und Komorbidität die wichtigen Prädiktoren für das Outcome darstellen. Mit zunehmendem Alter (> 60 Jahre) ist mit einer schlechteren Prognose zu rechnen^{133,134}. Bei Patienten mit klinischen Zeichen der transtentoriellen Einklem-

mung und komatöser Bewusstseinslage kommt die osteoklastische Trepanation in der Regel zu spät und sollte nicht mehr durchgeführt werden.

Die publizierten Ergebnisse stellen eine wichtige wissenschaftliche Basis für die Information und Aufklärung der Patienten bzw. derer Angehörigen dar, wobei das mögliche Outcome, insbesondere das Überleben mit einem schweren Defizit, besprochen werden soll. Das Vorgehen ist in den Zentren zwischen Neurologie und Neurochirurgie zu akkordieren.

Tabelle 11: Empfehlungen: Dekompressive Kraniotomie bei raumfordernden Hirninfarkten	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP) ¹⁴⁰
Die dekompressive subokzipitale Kraniotomie stellt bei raumfordernden Kleinhirninfarkten eine mögliche lebensrettende Maßnahme dar und ist oft mit einem guten funktionellen Outcome verbunden. Obwohl Daten aus kontrollierten und randomisierten Studien nicht vorliegen, wird diese Maßnahme bei großen raumfordernden Infarkten empfohlen.	III, A
Die dekompressive Kraniotomie beim malignen raumfordernden Mediainfarkt innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik senkt die Mortalität signifikant und erhöht die Zahl der Patienten mit einem günstigen funktionellen Outcome. Das Alter der Patienten und die Seite des hemisphäriellen Infarktes sollten als wichtige Parameter in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden. In der Information und Aufklärung der Patienten bzw. derer Angehörigen ist das mögliche Outcome, insbesondere auch das Überleben mit einem schweren Defizit, zu besprechen.	II, B

12. Diagnosestandards beim akuten Schlaganfall

SchlaganfallpatientInnen sind immer als medizinischer Notfall zu betrachten.

12.1. Prähospitaldiagnostik

Diese umfasst folgende Maßnahmen: a) neurologisch-internistisches Assessment, b) Blutzuckerbestimmung, c) Blutdruckmessung, d) EKG, e) Pulsoximetrie, f) Kontaktaufnahme mit nächstgelegener Stroke-Unit. Nach dem prähospitalen Management mit klinischem Check-up inklusive EKG, Blutdruck- und Blutzuckerbestimmung, intravenöser Leitung und Gabe von Ringerlaktat, Absaugen und Intubationsbereitschaft muss das Krankenhaus bzw. die Stroke-Unit anvisiert werden^{135–137}.

12.2. Intrahospitale Diagnostik

12.2.1. Klinisches Assessment

Das klinische Assessment umfasst einen internistischen und neurologischen Status mit einer NIH-Stroke-Skala, Erhebung der Bewusstseinsstörung mit der Glasgow-Coma-Skala sowie eine Erfassung des Barthel-Index und der Rankin-Skala.

12.2.2. Differenzialdiagnostisches Assessment

Das differenzialdiagnostische Assessment muss 4 wesentliche Entscheidungen treffen: a) Differenzierung des „Schlaganfalls“ von anderen akuten Gefäßerkrankungen wie Myokardinfarkt, Aortendissektion, Pulmonalembolie, b) Differenzierung des „Schlaganfalls“ von anderen neurologischen Erkrankungen wie Enzephalitis, Epiduralhämatom, Subduralhämatom, Abszess, Hirntumor, c) Differenzialdiagnose des Schlaganfalls in Hinblick auf die Morphologie wie ischämischer Infarkt, intrazerebrales Hämatom, Subarachnoidalblutung, venöser Infarkt, d) Differenzierung der Ätiologie und Mechanismen des Schlaganfalls: Veränderungen der großen und kleinen hirnversorgenden Gefäße (Atherosklerose und Arteriosklerose, Dissektion, Angiopathien, Vaskulitis) mit Thrombembolien, Stenosen, Verschlüssen, kardiogene Ursachen und paradoxe Embolien, Gefäßmissbildungen, Thrombosen venöser Blutleiter, Störungen des Blutes und der Gerinnung etc.

12.2.3. Notfalldiagnostik im Krankenhaus

Um eine Differenzierung der Ätiopathogenese vorzunehmen zu können und die Lyse-Entscheidung herbeizuführen, ist eine Notfalldiagnostik im Krankenhaus erforderlich: a) neurologischer Status inklusive NIHSS, b) Akutlabor (Blutbild und Gerinnung etc.), c) CT und CTA (fakultativ), alternativ MRT und MRA (fakultativ) des Gehirns inklusive Diffusion und Perfusion (fakultativ), d) Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Thrombolyse^{135–138}.

Das Armamentarium der Zusatzuntersuchungen enthält Hämatologie, Gerinnungsfaktoren, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Herzenzyme, CRP und Blutsenkung, EKG, Duplexsonographie der Hals- und Hirngefäße, Computertomographie oder MR-Tomographie inklusive Computerangiographie oder MR-Angiographie sowie ergänzende Zusatzdiagnostik mit Echokardiographie, Langzeit-EKG und spezielle Gerinnungsuntersuchungen.

Die cCT ist noch immer die wichtigste apparative Untersuchung bei Schlaganfallpatienten (einfache Durchführung und Verfügbarkeit), die unverzüglich durchgeführt werden muss^{138, 139}. Dabei kann zwischen hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen

unterschieden werden. Die CT-Angiographie gibt Informationen über die großen extra- und intrakraniellen Arterien und venösen Blutleiter. Die CT-Perfusion liefert aufgrund der reduzierten Schichtanzahl eingeschränkt Informationen über die regionale Durchblutung und ist derzeit nur fakultativ in Therapieentscheidungen einzubeziehen. Die MRT kann die CT ersetzen, wenn sie rasch zur Verfügung steht und als multimodales Schlaganfall-MRT zum Einsatz kommt. Diffusions- und perfusionsgewichtete MRT-Sequenzen liefern zusätzlich Informationen zur Risiko-Nutzen-Abschätzung einer revaskulierenden Therapie^{138, 139}. Bei ischämischen Läsionen in der hinteren Schädelgrube ist die MRT der CT eindeutig überlegen. Die MR-Angiographie des supraaortalen Gefäßsystems sollte im Idealfall bei der akuten MR-Untersuchung integraler Teil des Protokolls sein, weil sie eine hohe Sensitivität und Spezifität im Nachweis von Stenosen und Verschlüssen liefert. Voraussetzung dafür ist Erfahrung in der Durchführung und Interpretation der MRA. Ist diese nicht

gegeben und würde die MRA zur Verzögerung der allenfalls anschließenden Thrombolysen führen, sollte auf die MRA verzichtet werden.

Ultraschalluntersuchungen der extra- und intrakraniellen Gefäße und des Herzens dienen der Ursachenfindung des Schlaganfalls und sollten so früh wie möglich nach Symptombeginn durchgeführt werden, ohne allerdings allgemeine oder spezifische Therapiemaßnahmen zu verzögern (innerhalb von 24 Stunden).

Das EKG gehört zu den Standarduntersuchungen in der Notfallsituation und dient zur Diagnostik von Herzrhythmusstörungen und ischämischen Veränderungen des Myokards. Transthorakale und transösophageale Echokardiographieuntersuchungen detektieren kardiale Emboliequellen.

12.2.4. Weiterführende Schlaganfalldiagnostik

Jeder Schlaganfallpatient muss nach einem diagnostischen Standard untersucht werden.

Nach allfälliger Thrombolysen-Entscheidung ist eine weiterführende Schlaganfalldiagnostik durchzuführen.

12.2.4.1. Stufe 1 bzw. obligate Untersuchungen: a) EKG, b) Labor (Blutbild, Glukose, Cholesterin, Gerinnung [PZ, aPTT, Fibrinogen, D-Dimer], Leberfunktionswerte, Nierenwerte, Elektrolyte, CRP, BSG, TSH, CK, Troponin T/I), c) Sonographie der intra- und extrakraniellen Hirnarterien, d) CT (ev. + CTA) oder MRT inklusive Diffusionsgewichtung (ev. + MRA und Perfusion).

12.2.4.2. Stufe 2 bzw. fakultative Untersuchungen: a) Echokardiographie (vor allem bei Endokarditis-Verdacht, PFO-Verdacht, Rhythmusstörungen und bei Patienten unter 60 Jahren) b) MRA (Kontrastmittel-unterstützt zur Beurteilung der extrakraniellen hirnvorsorgenden Gefäße), c) digitale Subtraktionsangiographie, d) Labor: Vaskulitisparameter (ANA, ANCA, Antiphospholipid-AK, C3, C4 etc.), Gerinnungsparameter (AT III, Protein-C-Pathway etc.), Schwangerschaftstest, e) Lumbalpunktion mit Liquoranalyse, f) EEG.

Tabelle 12:

Empfehlungen: Diagnosestandards beim akuten Schlaganfall

Evidenzgrad (Klasse I–IV)
Empfehlungen (Level A–C, GCP)¹⁴⁰

Prähospitalphase: a) Neurologisch-internistisches Assessment, b) Blutdruckmessung, c) Blutzuckerbestimmung, d) EKG, e) Pulsoximetrie, f) Kontaktaufnahme mit nächstgelegener Stroke-Unit.

IV, GCP

Notfalldiagnostik im Krankenhaus: a) Neurologischer Status inklusive NIHSS, b) Akutlabor (Blutbild und Gerinnung), c) CCT – alternativ MRT des Gehirns inklusive Diffusion und Perfusion, d) Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Thrombolysen.

IV, GCP

Obligate Untersuchungen im Krankenhaus: a) EKG, b) Labor (Blutbild, Glukose, Cholesterin, Gerinnung [PZ, aPTT, Fibrinogen, D-Dimer], LFP, Nierenwerte, Elektrolyte, CRP, BSG, TSH, CK, Troponin T/I), c) Sonographie der internen und externen Hirnarterien, d) CCT.

IV, GCP

Fakultative Untersuchungen im Krankenhaus: a) Echokardiographie (vor allem bei Endokarditis-Verdacht, PFO-Diagnostik, Rhythmusstörungen und bei Patienten unter 60 Jahren), b) MR-Angiographie des supraaortalen Gefäßsystems mit Kontrastmittel, Perfusion, c) digitale Subtraktionsangiographie, d) Labor: Vaskulitisparameter wie ANA, ANCA, Antiphospholipid-AK, C3, C4, Gerinnungsparameter (AT III, Protein-C-Pathway u. a.), Schwangerschaftstest, e) Lumbalpunktion mit Liquoranalyse, f) EEG

IV, GCP

Literatur

- 1 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick J,rott T, Frankel M, Grotta J, Haley EJ, Kwiatkowski T, Levine S, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler J, Patel S, Tilley B, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768-774.
- 2 Effect of intravenous recombinant tissue plasminogen activator on ischemic stroke lesion size measured by computed tomography. NINDS; The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 2000; 31:2912-2919.
- 3 Hill M, Buchan A, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172:1307-1312.
- 4 Graham G. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34:2847-2850.
- 5 N. Wahlgren, N. Ahmed, A. Dávalos, G. Ford, M. Grund, W. Hacke, M. Hennerici, M. Kaste, S. Kuelkens, V. Larrue. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet* 2007; 369:275-282.
- 6 Adams HP, Del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007 May; 38(5):1655-711.
- 7 Kohrman MJ, Juttler E, Fiebich J, Huttner H, Siebert S, Schwark C, Ringleb P, Schellinger P, Hacke W. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5:661-667.
- 8 Kulkens S, Ringleb P, Hacke W. Empfehlungen der European Stroke Initiative (EUSI) zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls – Aktualisierung 2003. *Nervenarzt* 2004; 75:368-379.
- 9 Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, Mair A, Wille G, Schmidauer C, Gautsch K, Gotwald TF, S. Felber S, Poewe W, Willeit J. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology* 2007; 68:39-44.
- 10 Del Zoppo G, Higashida R, Furlan A, Pessin M, Rowley H, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke* 1998; 29:4-11.
- 11 Alexandrov A, Molina C, Grotta J, Garami Z, Ford S, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk A, Moya L, Hill M, Wojner A, CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351:2170-2178.
- 12 Daflershofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzer M, Sliwka U, Els T, Sedlaczek O, Koroshetz W, Hennerici M. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005; 36:1441-1446.
- 13 Smith W. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi-Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERC) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1177-1182.
- 14 Gralla J, Schroth G, Remonda L, Nedeltchev K, Slotboom J, Brekenfeld C. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: thrombus-device interaction, efficiency, and complications in vivo. *Stroke* 2006; 37:3019-3024.
- 15 Lees K, Zivin J, Ashwood TD, A, Davis S, Diener H, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hardemark H, Wasiewski W, Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354:588-600.
- 16 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
- 17 Algra A, Van Gijn J, Algra A, Koudstaal PJ. Secondary prevention after cerebral ischaemia of presumed arterial origin: is aspirin still the touchstone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:557-9.
- 18 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—II: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ* 1994; 308:81-106.
- 19 Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T, American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37:577-617.
- 20 Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener H-C, Kaste M, Sivenius J, Hennerici MG, Hacke W: Prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:15-29.
- 21 Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B, Eagle C, Hawk E, Lechuga M, Zauber AG, Bertagnolli MM, Arber N, Wittes T, APC and PreSAP Trial Investigators. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006; 114:1028-1035.
- 22 Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302-1308.
- 23 Frelinger AL III, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, Michelson AD. Residual Arachidonic Acid-Induced Platelet Activation via an Adenosine Diphosphate-Dependent but Cyclooxygenase-1- and Cyclooxygenase-2-Independent Pathway: A 700-Patient Study of Aspirin Resistance. *Circulation* 2006; 113:2888-2896.
- 24 Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352:238-244.
- 25 The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group*. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
- 26 CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1641-1649.
- 27 Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
- 28 ESPRIT Study Group; Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1665-1673.
- 29 A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
- 30 Bennett CL, Connors JM, Carville JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, McCarthy LJ, Sarode R, Hatfield AJ, Feldman MD, Davidson CJ, Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342:1773-1777.
- 31 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. 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; 364:331-337.
- 32 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Caffou P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilb SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-1717.
- 32a Batt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007 May 15; 49:1982-8.
- 33 Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz M, Frankel MR, Howlett-Smith H, Hertzberg VS, Chaturvedi S, Levine SR, Stern BJ, Benesch CG, Jovin TG, Sila CA, Romano JG; Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Warfarin vs. aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology* 2006; 67:1275-1278.
- 34 Berkefeld J, Hamann GF, du Mesnil R, Kurre W, Steinmetz H, Zanella FE, Sitzer M. Endovascular treatment for intracranial stenoses: a common statement by neurologists and neuro-radiologists. *Nervenarzt* 2006; 77:1444-1455.
- 34a ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 10:367(9526):1903-12.
- 35 Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 26:6275-6445.
- 36 Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *The Lancet* 1993; 342:1255-1262.
- 37 Halperin JL, for the Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146:431-438.
- 38 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Stewart DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr, for the American College of Cardiology, American Heart Association, Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366-1374.
- 39 Bonow RO, Carabello B, De Leon AC, Jr., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486-1588.
- 40 Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ* 1996; 313:147.
- 41 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
- 42 Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke—An overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35:1024-1033.
- 43 Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke—A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34:1056-1083.
- 44 Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet* 2003; 362:1527-35.
- 45 Gueyffler F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793-796.
- 46 Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events—A systematic review. *Stroke* 2003; 34:2741-2748.
- 47 PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41.
- 48 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure—The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
- 49 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention—Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36:1218-1224.
- 50 Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, et al. The Intravenous Nimodipine West European Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4:204-210.
- 51 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS study—Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34:1699-1703.
- 52 Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraja TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL, American Heart, Association/American Stroke Association Stroke Council, Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing, Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition; Physical Activity and Metabolism Council; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, American Academy of Neurology Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37(6):1583-633.
- 53 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy

- and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1567-78.
- 54 Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2902-2909.
- 55 Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720-32.
- 56 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med*. 2006; 355:549-559.
- 57 Berge KG, Canner PL. Coronary Drug Project: experience with niacin. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40 (suppl 1) 49-51.
- 58 Brown BG, Zhao X-Q, Alan Chait, A, et al. Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins, or the Combination for the Prevention of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583-1592.
- 59 Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110:3512-3517.
- 60 Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(6):410-418.
- 61 Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolemia. *International Journal of Clinical Practice* 2004; 58:653-658.
- 62 Brousseau ME, Schäfer EJ, Wolfe ML, Effects of an inhibitor of cholesterol ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350:1505-1515.
- 63 Tanne JH. Pfizer stops clinical trials of heart drug. *BMJ* 2006; 333:1237.
- 64 Steffen LM, Jacobs DR, Stevens J, Shahar E, Carithers T, Folsom AR. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 78(3):383-390.
- 65 Josphipura KJ, Ascherio A, Manson JE et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282:1233-1239.
- 66 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 4:344:3-10.
- 67 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
- 68 Cleeman JJ, Grundy SM, Becker D et al. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 16:285:2486-2497.
- 69 Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
- 70 Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
- 71 Iglseider B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005; 36:1212-1217.
- 72 Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RJ. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002; 59:809-815.
- 73 Patel PN, Pathak R. Rimonabant: a novel selective cannabinoid-1-receptor antagonist for treatment of obesity. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64:481-489.
- 74 Tanne D, Haim M, Goldbourt U et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003; 34:632-636.
- 75 Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Total homocysteine concentration and the likelihood of nonfatal stroke—Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Stroke* 1998; 29:2473-477.
- 76 Toole JF, Malinow MR, Chambless LE. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:565-575.
- 77 Bona KH, Njolstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *NEJM* 2006; 354:1578-1588.
- 78 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-1577.
- 79 Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991; 325:445-453.
- 80 MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis: European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337:1235-1243.
- 81 Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379-1387.
- 82 Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J, Deykin D, Winn HR. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis: Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991; 266:3289-3294.
- 83 Rothwell PM, Eliasziw M, Fox AJ et al. for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361:107-116.
- 84 Rothwell PM, Eliasziw W, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363:915-924.
- 85 Nicolaidis AN, Shifrin EG, Bradbury A, Dhanil S, Griffin M, Belcaro G, Williams M, Angiographic and Duplex Grading of Internal Carotid Stenosis: Can We Overcome the Confusion? *Journal of Endovascular Surgery* 1996; 3:158-165.
- 85a De Bray JM, Glatt B. Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5:414-426.
- 86 Rantner B, Pavelka M, Posch L, Schmidauer C, Frædrich G. Carotid endarterectomy after ischemic stroke—is there a justification for delayed surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30:36-40.
- 87 Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62:569-573.
- 88 Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberg O, Wallesch CW, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002; 33:1057-1062.
- 89 Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG et al. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. *J Neurosurg* 1995; 83:778-782.
- 90 The SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368:1239-1247.
- 91 Kern R, Ringleb PA, Hacke W, Mas JL, Hennerici MG. Stenting for carotid artery stenosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3(4):212-220.
- 92 Jean-Louis Mas JL, Chatellier G, Beyssens B, et al. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355:1660-1671.
- 93 Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273:1421-1428.
- 94 Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1491-1502.
- 95 Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, Cote R, Hess D, Saver J, Spence JD, Stern B, Wilterdink J. Carotid endarterectomy—an evidence-based review. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65:794-801.
- 96 Overall JR, Bone I, Lees KR. Intracranial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-1179.
- 97 Meissner I et al. SPARC-Studie (The stroke prevention: Assessment of risk in a community study). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:440-445.
- 98 Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999; 99:1942-1924.
- 98 Mas JL et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740-1746.
- 99 Santamarina E, Gonzalez-Alijuas MT, Munoz V, Rovira A, Rubiera M, Ribo M, Alvarez-Sabin J, Molina CA. Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging* 2006; 16:334-340.
- 100 Homma S, Sacco RL, DiTullio MR et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002; 105:2625-2631.
- 101 Messe S, Siverman I, Kizer J et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62:1042-1050.
- 102 The Internet Stroke Center Web site. Stroke trials directory. Trial PC: patent foramen ovale and cryptogenic embolism. <http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=522>.
- 103 Khairy P, O'Donnell CP, Landberg MJ: Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systemic review. *Ann Intern Med* 2003; 139:753-760.
- 104 Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG). Diener HC, Allenberg J-R, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haber RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond M, Ringelstein B, Ringleb PA. Thiemeverlag, 2005.
- 105 SPREAD, Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion. Italian guidelines for stroke prevention and management: syntheses and recommendations. Milan, Italy: Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion. 2003; 38.
- 106 U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). CardioSEAL® Septal Occlusion System Transcatheter Cardiac Occlusion Device. Summary of Safety and Probable Benefit. Humanitarian Device Exemption (HDE) No. H990011. Rockville, MD: FDA; February 1, 2000. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/h990011b.pdf>. May 17, 2004.
- 107 TACET—The Austrian paradoxical Cerebral Embolism Trial. <http://www.meduni-graz.at/neurologie/TACETHome.htm>
- 108 Erkinjuntti T. Cerebrovascular dementia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 1999; 12:35-48.
- 109 Romàn GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1:426-436.
- 110 Zekry D; Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50:1431-1438.
- 111 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. The prevention of dementia with treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2046-2052.
- 112 Black S, Romàn GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, Perdomo C, Kumar D, Pratt R, Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34:2323-2332.
- 113 Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubmann K, Minzer J, Kerztesz A, Pratt R. Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61:479-486.
- 114 Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359:1283-1290.
- 115 Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci* 2002; 203:141-146.
- 116 Orgogozo J-M, Rigaud A-S, Stöffer A, Möbius H-J, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33:1834-1839.
- 117 Wilcock G, Möbius HJ, Stöffer A, on behalf of the MMM 500 group. A double-blind, placebo controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Internat Clin Psychopharmacol* 2002; 17:297-305.
- 118 Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population. A systematic review. *Stroke* 2003; 34:2060-2066.
- 119 Ferro JM. Update on intracerebral haemorrhage. *J Neurol* 2006; 253:985-999. Epub 2006 May 6. Review.
- 120 Roob G, Lechner A, Schmidt R, Flooh E, Hartung HP, Fazekas F. Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 31:2665-2669.
- 121 Jeong SW, Jung KH, Chu K, Bae HJ, Lee SH, Roh JK. Clinical and radiologic differences between primary intracerebral hemorrhage with and without microbleeds on gradient-echo magnetic resonance images. *Arch Neurol* 2004; 61:905-906.
- 122 Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66:1175-1181.
- 123 Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43:18-24.
- 124 Rochs et al., Longterm outcome in intensive care unit survivors after mechanical ventilation for intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2004; 31:2651-2656.
- 125 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer

MN, Skolnick BE, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352:777-85.

126 Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet* 2005; 365:387-397.

127 Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel FT. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol* 2003; 60:15-22.

128 Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, Bullock R, Schmutzhard E, Pfausler B, Keyl PM, Tuhim S, Hanley DF. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase. Effect on 30-day survival. *Stroke* 2000; 31:841-847.

129 Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, Bullock R, Mayer SA, Schmutzhard E. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery* 2004; 54:577-584.

130 Maramattom BV, Weigand S, Reinalda M, Wijdicks EF, Manno EM. Pulmonary complications after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 5:115-119.

131 Delgado P, Alvarez Sabin J, Santamarina E, Molina CA, Quintana M, Rosell A, Montaner J. Plasma S100 B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37:2837-2839.

132 Hornig CR, Rust DS, Busse O, Jauss M, Laun A. Space-occupying cerebellar infarction. Clinical course and prognosis. *Stroke*. 1994 Feb; 25(2):372-4.

133 Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedek P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6:215-22.

134 Uhl E, Kreth FW, Elias B, Goldammer A, Hempelmann RG, Liefner M, Nowak G, Oertel M, Schmieder K, Schneider GH. Outcome and prognostic factors of hemicraniectomy for space occupying cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:270-4.

135 Aichner FT. Diagnostik des Schlaganfalls – ein Update. *WMW* 2003; 153:14-20.

136 Brainin M, Olsen TS, Chamorro A, et al. EUSI Executive Committee; EUSI Writing Committee. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. *European Stroke Initiative. Cerebrovasc Dis* 2004; 17(Suppl 2):1-14.

137 Diener HC et al. Ischämischer Schlaganfall: Akuttherapie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 176-191. Thieme – Stuttgart – New York. 2005.

138 Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WJ, Ueda T, Sorensen AG, Sunshine JL, Biller J, Wechsler L, Higashida R, Hademenos G; Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. AHA Guidelines and Recommendations for Perfusion Imaging in Cerebral Ischemia. A Scientific Statement for Healthcare Professionals by the Writing Group on Perfusion Imaging, From the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 2003; 34:1084-1104.

139 Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, Bogousslavsky J, Brainin M, Chabriat H, Herholz K, Markus HS, Martínez-Vila E, Nierdkorn K, Schellinger PD, Seitz RJ; EFNS. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13:1271-83.

140 Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selma K, Waldemar G; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces—revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11(9):577-81.

ABB. 1 Evidence classification scheme for a therapeutic intervention according to the EFNS criteria¹⁴⁰

Evidence classification scheme for a therapeutic intervention	
CLASS I	An adequately powered, prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomized controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required: a) randomization concealment, b) primary outcome(s) is/are clearly defined, c) exclusion/inclusion criteria are clearly defined, d) adequate accounting for dropouts and crossovers with numbers sufficiently low to have a minimal potential for bias; and e) relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.
CLASS II	Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–e above or a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a–e.
CLASS III	All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment.
CLASS IV	Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.
Rating of recommendations	
LEVEL A	Established as effective, ineffective, or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing class I study or at least two consistent, convincing class II studies.
LEVEL B	Established as probably effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing class II study or overwhelming class III evidence.
LEVEL C	Established as possibly effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least two Class III studies.
Good Clinical Practice (GCP) points	Recommended best practice based on the experience of the guideline development group. Usually based on Class IV evidence indicating large clinical uncertainty, such GCP points can be useful for health workers.

Tabelle 1: Empfehlungen: Thrombolyse – intravenös, intraarteriell/Sonothrombolyse/mechanische Rekanalisierung/Neuroprotektion	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Thrombolyse i. v.	
Die intravenöse Gabe von rt-PA (0,9 mg/kg Körpergewicht; 10 % als Bolus, Rest als Infusion über 1 Stunde – Gesamtdosis höchstens 90 mg) ist eine empfohlene Behandlung des ischämischen Schlaganfalls (neurologisches Defizit NIHSS ≥ 4) innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn.	I, A
Jede Verzögerung in der Verabreichung von rt-PA sollte vermieden werden.	I, A
Ein- und Ausschlusskriterien sowie wichtige Kontraindikationen und Risikofaktoren müssen in der Auswahl von PatientInnen für eine systemische Behandlung mit rt-PA Beachtung finden (siehe Zulassungskriterien).	I, A
Der Benefit von rt-PA nach 3 Stunden ist kleiner, aber bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn vorhanden. Dementsprechend kann bei entsprechend kritischer Bewertung von Aus- und Einschlusskriterien und PatientInnenselektion (z. B. Perfusion-Diffusions-Mismatch) eine Behandlung mit rt-PA auch noch in diesem Zeitfenster als individueller Heilversuch durchgeführt werden. Dies sollte idealerweise im Rahmen lokal vordefinierter und bewilligter Studienprotokolle erfolgen.	III, C
Unterstützende antithrombotische Maßnahmen sollen erst 24 Stunden nach Verabreichung von rt-PA eingeleitet werden.	II, B
Eine Sonographie-unterstützte Thrombolyse kann derzeit für den klinischen Einsatz nicht empfohlen werden. Weitere kontrollierte Studien sind angezeigt.	IV, GCP
Thrombolyse i. a.	
Die intraarterielle Applikation von rt-PA erscheint in Situationen gerechtfertigt, wo eine systemische Lyse nicht möglich ist (z. B. Schlaganfall während Koronarangioplastie) oder vermutlich nicht erfolgreich angewendet werden kann, d. h. unter Umständen bei einem nachgewiesenen Verschluss von Gefäßhauptstämmen. Sie ist allerdings an entsprechende strukturelle und organisatorische Voraussetzungen gebunden und sollte nur anhand von festgelegten Protokollen durchgeführt werden.	IV, GCP
Mechanische Thrombusentfernung	
Die mechanische Rekanalisation stellt derzeit ein experimentelles Therapieverfahren im Frühstadium dar. Sie kann als individueller Heilversuch z. B. bei einer akuten Basilaris-Thrombose als Ultima Ratio an interventionell-angiographisch spezialisierten Zentren zum Einsatz kommen. Grundsätzlich sollten derartige Maßnahmen aber nur im Rahmen von klinischen Studien angewendet werden.	IV, GCP
Neuroprotektion	
Derzeit können weiterhin keine neuroprotektiven Substanzen für die Behandlung im Akutstadium des Schlaganfalls empfohlen werden.	I, A

Tabelle 2: Empfehlungen: Thrombozytenfunktionshemmer	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Bei PatientInnen mit fokaler zerebraler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam. Dies gilt für Acetylsalicylsäure (ASS) (50–300 mg), ASS (2 x 25 mg) plus Dipyridamol (2 x 200 mg in retardierter Form) und Clopidogrel (75 mg).	I, A
Jeder ischämische nicht-kardialembolische Schlaganfall bedarf einer Sekundärprävention mit einem Thrombozytenfunktionshemmer.	I, A
Die Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmer sollte, wenn toleriert, lebenslang erfolgen.	IV, GCP
Die Therapie mit ASS sollte innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Auftreten eines akuten ischämischen Schlaganfalls begonnen werden (sofern von Seiten des Einblutungsrisiko vertretbar). In den ersten Tagen nach Schlaganfall ist ASS in einer Dosis von 160–300 mg getestet.	I, A
Die Kombinationstherapie von ASS plus Dipyridamol ist einer ASS-Monotherapie bei vergleichbarem Blutungsrisiko überlegen. Unter Berücksichtigung von Ko-Morbidität (u. a. Vorsicht bei schwerer KHK und akutem Koronarsyndrom) und Verträglichkeit (Kopfschmerzen) ist der Kombinationstherapie gegenüber ASS der Vorzug zu geben.	I, A
Anwendungsgebiete von Clopidogrel, das in einer Studie im Direktvergleich zu Acetylsalicylsäure effektiver war, sind die ASS-Unverträglichkeit und Hochrisikogruppen (insbesondere PatientInnen mit einer ko-existenten PAVK).	II, B
Zur bestmöglichen Therapie für PatientInnen, die unter Acetylsalicylsäure einen erneuten Schlaganfall erleiden, liegen keine validen Daten vor. Unbedingt sollte in jeden Fall die Ursache des Schlaganfalls neu evaluiert werden. Pragmatisch gesehen stellen alle diese PatientInnen HochrisikopatientInnen dar und sollten entsprechend mit Clopidogrel oder der ASS+Dipyridamol-Kombination behandelt werden.	IV, GCP

Fortsetzung zu Tabelle 2	
Kommt es unter ASS-Therapie zu einer Ulkuserkrankung, kann nach einer Karenzzeit die ASS-Gabe in Kombination mit Protonenpumpen-Hemmern (PPI) fortgesetzt werden. Die Kombination von ASS und PPI (nach kurzer Medikamentenpause) führt zu weniger Blutungskomplikationen wie eine Clopidogrel-Therapie ohne PPI.	I, A
Für eine Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel gibt es derzeit nach ischämischem Schlaganfall keine gesicherten Indikationen (Ausnahmen: PatientInnen mit ko-existentem akuten Koronarsyndrom oder Stent-Anlage).	I, A
Beim ischämischen nicht-kardialembolischen Schlaganfall ist eine Antikoagulationstherapie bei höherem Nebenwirkungsrisiko einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmer nicht überlegen. Dies gilt auch für PatientInnen mit Anti-Phospholipid-Antikörpern und intrakraniellen symptomatischen Gefäßstenosen.	I, A
Muss die Therapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer für einen diagnostischen oder therapeutischen Eingriff abgesetzt werden, sollte stattdessen niedermolekulares Heparin verabreicht werden (empirische Empfehlung ohne gesicherte Datenlage).	IV, GCP
Im Falle einer Schwangerschaft sollte als Schlaganfallrezidivprophylaxe bei hohem thromboembolischen Risiko niedermolekulares Heparin oder unfractioniertes Heparin (Faktor-Xa-/aPTT-Monitoring) verabreicht werden. Bei PatientInnen mit niedrigem Schlaganfallrezidivrisiko kann nach dem ersten Trimenon von Heparin wieder auf ASS 100 mg umgestellt werden (siehe AHA/ACCP-Empfehlungen).	III, B

Tabelle 3: Empfehlungen: Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen Ereignissen	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Bei PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall und Vorliegen einer kardialen Emboliequelle, insbesondere intermittierendem oder chronischem Vorhofflimmern, wird eine orale Antikoagulation mit INR-Werten von 2,0–3,0 empfohlen.	I, A
Bei PatientInnen mit Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation ist die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) zu empfehlen.	I, A
Nach TIA und leichtem ischämischen Insult und Vorhofflimmern kann die orale Antikoagulation innerhalb von 3–14 Tagen begonnen werden. Bei großen Hirninfarkten und unkontrolliertem Hypertonus sollte mit der Einleitung einer Antikoagulation länger zugewartet werden.	IV, GCP
Bei SchlaganfallpatientInnen mit akutem Myokardinfarkt und echokardiographisch gesichertem muralen Thrombus ist neben der Gabe von ASS zur Prophylaxe eines Reinsults die Indikation zu einer oralen Antikoagulation mit INR 2,0–3,0 für die Dauer von 3–12 Monaten gegeben.	II, B
Bei PatientInnen mit rheumatischen Herzklappenerkrankungen (Mitralklappe) ist aufgrund des sehr hohen systemischen Re-Embolierisikos (Observationsstudien) eine Langzeitantikoagulation zu empfehlen, unabhängig davon, ob Vorhofflimmern vorliegt oder nicht.	III, B

Tabelle 4: Empfehlungen: Blutdruckmanagement in der Sekundärprävention	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Eine antihypertensive Therapie nach Schlaganfall ist wirksam und reduziert das Schlaganfall-Rezidivrisiko. Nach Abklingen der Akutphase sollte die antihypertensive Behandlung langfristig durchgeführt werden, wobei das Erreichen eines Zielwertes von < 140/90 mmHg bzw. 130/85 mmHg für Hochrisikogruppen entsprechend den aktuellen JNC-7-Empfehlungen anzustreben ist.	I, A
Bei der Festlegung des Zielblutdrucks sind individuelle Faktoren und Befunde zu berücksichtigen (z. B. Vorsicht bei Vorliegen bilateraler Karotisstenosen oder unzureichend kollateralisierter Karotisverschlüsse).	IV, GCP
Bei der Auswahl des Antihypertensivums ist auf Co-Morbiditäten Rücksicht zu nehmen.	IV, GCP
Wahrscheinlich sind alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam. Eine rezente Studie mit dem ARB Eprosartan zeigt im Direktvergleich zum Kalziumantagonisten Nitrendipin Zusatzeffekte, die über die Blutdrucksenkung hinausgehen.	II, B
Lebensstilmodifikationen tragen zur Blutdrucksenkung bei und sollten in der Blutdruckbehandlung ihren Niederschlag finden.	I, A
Für die Akutphase des Schlaganfalls liegen keine evidenzbasierten Daten für Therapieempfehlungen vor. Akute Blutdrucksenkungen sind zu vermeiden.	IV, GCP
Bei PatientInnen, die die Einschlusskriterien für die rt-PA-Lyse erfüllen, sollen die Blutdruckwerte vor Start der i. v. Thrombolyse unter 185/110 mmHg liegen und es sollte ein engmaschiges Blutdruckmonitoring innerhalb der ersten 24 Stunden durchgeführt werden.	II, A

Tabelle 5: Empfehlungen: Dyslipidämien	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
PatientInnen mit TIA oder ischämischem (arteriosklerotisch bedingtem) Schlaganfall und LDL-Werten > 100 mg/dl sollen entsprechend den NCEP-Guidelines behandelt werden. Dies inkludiert Lebensstilmodifikation, diätetische Maßnahmen und die Behandlung mit einem Statin unabhängig davon, ob eine koronare Herzerkrankung vorliegt oder nicht.	I, A
Ein optimaler Präventionseffekt ist bei Erreichen der Zielwerte (LDL < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl [HochrisikopatientInnen]) gegeben (NCEP). Entsprechend sollte bei Nicht-Erreichen der Zielwerte die Statin-Dosis gesteigert bzw. auf ein potenteres Statin umgestellt werden.	I, A
Eine vorbestehende Therapie mit Statinen sollte möglichst lückenlos fortgeführt bzw. modifiziert werden.	III, C
Nach Einleitung der Statin-Therapie sollen Lipidwerte, CK und Transaminasen kontrolliert werden.	II, B
Die gemeinsame Gabe von Statinen mit Ezetimib kann helfen, die Zielwerte bei PatientInnen mit Dyslipidämien zu erreichen. Einschränkend ist anzuführen, dass Endpunktstudien für Ezetimib fehlen.	III, C
Für PatientInnen mit KHK und niedrigen HDL-Werten kann neben Lebensstilmodifikationen (Gewichtabnahme, ausreichende körperliche Aktivität etc.) Gemfibrozil oder Niacin empfohlen werden. Die Evidenz bezieht sich auf Studien mit Schlaganfällen als sekundärem Endpunkt. Zu berücksichtigen ist das erhöhte Risiko einer Rhabdomyolyse unter der Kombination eines Statins mit Gemfibrozil/Niacin.	III, C
In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine Hochdosistherapie mit Atorvastatin bei Schlaganfall-PatientInnen ohne koronare Herzerkrankung zu einer signifikanten Reduktion von Rezidivinsulten führt.	I, A

Tabelle 6: Empfehlungen: Ernährung/metabolisches Syndrom/Homocystein und Vitaminsupplemente	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Zur Blutdrucksenkung empfehlen sich eine verminderte Natriumzufuhr und eine ausreichende Kaliumzufuhr. Die empfohlene Kochsalzaufnahme beträgt $\leq 2,3$ g/d (100 mmol/d) und die empfohlene Kaliumaufnahme $\geq 4,7$ g/d (120 mmol/d).	I, A
Obst- und gemüsereiche Diät kann als wirkungsvoll in der Schlaganfallprävention angesehen werden.	II, B
Grundsätzlich empfiehlt sich bei PatientInnen mit metabolischem Syndrom ein striktes Risikofaktoren-Management nach geltenden Guidelines, beispielsweise NCEP-ATP III. Lifestyle-Modifikation mit diätetischen Maßnahmen und regelmäßiger Bewegung erscheint obligat.	I, A
Aus der gegenwärtigen Studienlage kann man keine Empfehlung zur Substitution mit hoch dosierten B-Vitaminen und/oder Folsäure zur Reduktion des Schlaganfallrisikos ableiten.	I, A

Tabelle 7: Empfehlungen: Symptomatische und asymptomatische Karotisstenosen	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Symptomatische Karotisstenosen	
Die Karotisendarterektomie (CEA) stellt die Standardbehandlung der symptomatischen hochgradigen Karotisstenose dar.	I, A
Die Indikation zur CEA ist gegeben bei PatientInnen mit TIA und ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 180 Tage und einer (duplexsonographisch ermittelten) ipsilateralen hochgradigen Karotisstenose (NNT 1:6).	I, A
Das präoperative neurologische Defizit soll nach Rankin-Skala ≤ 3 betragen.	IV, GCP
Die CEA sollte innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Ereignis angestrebt werden (Abnahme des Nutzens mit zeitlichem Abstand zum Ereignis).	III, C
Qualitätssicherung des Zentrums unter Einbeziehung des/der Neurologen/-in (prä- und postoperativ), perioperatives Risiko (Tod/Schlaganfall) < 6 %.	IV, GCP
Eine randomisierte Studie zeigt, dass die Stent-PTA in Bezug auf das periinterventionelle Risiko (Tod/Schlaganfall) vergleichbare Ergebnisse erzielen kann. Die Fallzahl der in randomisierten Studien eingeschlossenen Patienten ist derzeit noch gering. Die Stent-PTA kann den Patienten nicht als weniger invasives und damit sichereres Verfahren angeboten werden.	II, B
Mögliche Indikationen für Stent-PTA sind Rezidivstenosen nach CEA, strahleninduzierte und operativ nicht zugängliche Karotisstenosen.	III, C

Fortsetzung zu Tabelle 7	
Asymptomatische Karotisstenosen	
Die CEA einer hochgradigen, asymptomatischen Karotisstenose reduziert das Schlaganfall-Risiko. Voraussetzung ist eine unter 3 % liegende perioperative Morbidität und Mortalität und eine Lebenserwartung des/der Patienten/in von > 5 Jahren (NNT 1:100).	I, A
Aufgrund des unmittelbaren Risikos der Operation, des relativ geringen langfristigen Nutzens (erreichbar nur bei sehr niedrigem perioperativen Risiko von < 3 %) und der Tatsache, dass die bestmögliche konservative Therapie in den 2 Studien nicht dem heutigen Standard entspricht, ist eine generelle Indikation zur CEA nicht gegeben.	III, C
Mögliche Indikationen zur CEA einer asymptomatischen hochgradigen Karotisstenose (Duplexsonographie: CR > 4) sind: 1) die progrediente Stenose trotz optimaler konservativer Therapie (Statine, Blutdruck-Management, TFH), 2) die höchstgradige Stenose (> 90 %), 3) die hochgradige Stenose bei kontralateralem Verschluss und 4) das Vorliegen einer klinisch asymptomatischen Embolie (Klinik, CT) unter folgenden Voraussetzungen: a) Alter < 75 Jahre und Lebenserwartung > 5 Jahre, b) Komorbidität ausreichend behandelt, c) perioperatives Risiko des behandelnden Zentrums < 3 % (Dokumentation durch unabhängige[n] Neurologen/-in), d) ausführliche Aufklärung des Patienten über Risiko und Alternativen.	IV, GCP
Es gibt keine gesicherte Evidenz, eine Stent-PTA bei asymptomatischen Karotisstenosen durchzuführen. Dies sollte nur im Rahmen randomisierter Studien erfolgen.	IV, GCP

Tabelle 8: Empfehlungen: Persistierendes Foramen ovale (PFO)	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Die Behandlung eines PFO (ohne oder mit ASA [Vorhofseptumaneurysma]) bei zerebrovaskulär asymptomatischen Personen ist nicht indiziert. Ausnahme: kardiologische Indikation. Prothrombotische Risikofaktoren (z. B. hormonelle Kontrazeptiva, Nikotinabusus) und Konditionen, die das Risiko einer paradoxen zerebralen Embolie erhöhen können (z. B. Thromboseprophylaxe bei längerer Immobilisation), sollen vermieden werden.	IV, GCP
Für PatientInnen mit alleinigem PFO und erstem zerebrovaskulär-ischämischen Ereignis ist die Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers (ASS 100–300 mg) zu empfehlen.	III, C
Kommt es unter Thrombozytenfunktionshemmern zu einem Rezidivereignis, ist eine orale Antikoagulation oder ein interventioneller Verschluss (Schirmverschluss) zu empfehlen.	IV, GCP
Bei PatientInnen mit PFO plus ASA ist eine orale Antikoagulation (Ziel-INR 2,0–3,0) für mindestens 2 Jahre durchzuführen. Alternativ oder bei Kontraindikation für eine Antikoagulation interventioneller Verschluss (Schirmverschluss).	IV, GCP
Die Voraussetzungen für einen katheterinterventionellen Verschluss sind: a) prä-interventionelle interdisziplinäre (kardiologisch-neurologische) PatientInnen-Auswahl, b) exakte Abklärung bezüglich „paradoxe zerebraler Embolie als wahrscheinlichster Schlaganfallursache“, c) Lebensalter (bevorzugt ≤ 55 Jahre), d) lebenslange Fortführung der Sekundärprophylaxe mit TFH auch nach erfolgreicher Intervention, e) als Therapieform nach Erstereignis nur im Rahmen prospektiver, randomisierter Studien oder standardisierter und kontrollierter Register mit nachweislicher Datendokumentation.	IV, GCP

Tabelle 9: Empfehlungen: Vaskuläre Demenz	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Eine konsequente Primär-/Sekundärprävention (Behandlung der vaskulären Risikofaktoren, Behandlung der zerebrovaskulären Grunderkrankung, Sekundärprophylaxe vaskulärer Ereignisse) wird empfohlen, da die Rezidivrate neuerlicher Insulte reduziert wird.	I, A
Inwieweit die Behandlung von Risikofaktoren neben sekundärpräventiven Effekten auch direkte Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen der Patienten hat, ist unklar. Reine vaskuläre Präventionsstudien zur vaskulären Demenz gibt es nicht.	IV, GCP
Weitgehend konsistente Hinweise, dass mittels Risikofaktorkontrolle eine kognitive Dysfunktion reduziert werden kann, bestehen nur für die antihypertensive Therapie.	II, B
Daten in Hinblick auf Kognition liegen nur in Form von sekundären Outcome-Maßen und Post-hoc-Analysen vor. Analysiert wird kognitiver Abbau oder Demenz im Allgemeinen.	II, C
Donepezil und Memantin sind (neben der Sekundärprävention) bei vaskulären Demenzen Mittel der ersten Wahl. Der globale klinische Eindruck wird wahrscheinlich nicht beeinflusst.	I, B
Rivastigmin kann mit niedrigerer Zuverlässigkeit empfohlen werden.	II, C
Galantamin ist wahrscheinlich bei Mischformen der Demenz effektiv und kann empfohlen werden.	I, B
Für Rivastigmin besteht für Mischformen der Demenz geringere Evidenz.	II, C

Ginkgo biloba und Nimodipin können in Teilaspekten effektiv sein und sind bei Unwirksamkeit von Cholinesterase-Hemmern oder Memantin in Erwägung zu ziehen.	II, C
Für alle anderen Substanzen wie Hydergin, Pentoxifyllin, Piracetam oder Naftidrofuryl ist der Wirksamkeitsnachweis nur in Studien mit inakzeptablem Design erbracht worden.	III, C

Tabelle 10: Empfehlungen: Spontane intrazerebrale Hämatome	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Die Operation ist in der Akutphase bei supratentoriellen Hämatomen dem konservativen Management nicht überlegen (Ausnahme: zerebelläre Hämatome).	I, A
Bei intraventrikulärer Blutung und Ausbildung eines Hydrocephalus ist die Anlage einer Überlaufdrainage als Therapieoption anzustreben.	III, C
Bei einer intrazerebralen Blutung unter oraler Antikoagulation ist ein sofortiger Ausgleich (Prothrombin-Komplex/Frischplasma + Vitamin K) notwendig.	IV, GCP
Die zerebrale Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind im Nachweis einer intrazerebralen Blutung gleichwertig. Die Computertomographie ist aufgrund von Verfügbarkeit und kurzer Untersuchungsdauer vorzuziehen.	IV, GCP
Das konservative Management sollte auf neurologischen Intensivstationen/Stroke-Units erfolgen. Allgemeine Maßnahmen betreffen u. a. das Temperatur- und Blutdruckmanagement (Zielblutdruck-Wert: mittlerer arterieller Blutdruck < 130 mmHg) sowie die konsequente Aspirationsprophylaxe.	IV, GCP
Die Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin ist nicht mit einer höheren Rezidivblutungsrate assoziiert.	II, B
Frühmobilisation ist möglich, wenn keine Hirndruckzeichen vorliegen.	IV, GCP

Tabelle 11: Empfehlungen: Dekompressive Kraniotomie bei raumfordernden Hirninfarkten	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Die dekompressive subokzipitale Kraniotomie stellt bei raumfordernden Kleinhirnininfarkten eine mögliche lebensrettende Maßnahme dar und ist oft mit einem guten funktionellen Outcome verbunden. Obwohl Daten aus kontrollierten und randomisierten Studien nicht vorliegen, wird diese Maßnahme bei großen raumfordernden Infarkten empfohlen.	III, A
Die dekompressive Kraniotomie beim malignen raumfordernden Mediainfarkt innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik senkt die Mortalität signifikant und erhöht die Zahl der Patienten mit einem günstigen funktionellen Outcome. Das Alter der Patienten und die Seite des hemisphärischen Infarktes sollten als wichtige Parameter in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden. In der Information und Aufklärung der Patienten bzw. derer Angehörigen ist das mögliche Outcome, insbesondere auch das Überleben mit einem schweren Defizit, zu besprechen.	II, B

Tabelle 12: Empfehlungen: Diagnosestandards beim akuten Schlaganfall	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)*
Prähospitalphase: a) Neurologisch-internistisches Assessment, b) Blutdruckmessung, c) Blutzuckerbestimmung, d) EKG, e) Pulsoximetrie, f) Kontaktaufnahme mit nächstgelegener Stroke-Unit.	IV, GCP
Notfalldiagnostik im Krankenhaus: a) Neurologischer Status inklusive NIHSS, b) Akutlabor (Blutbild und Gerinnung), c) CCT – alternativ MRT des Gehirns inklusive Diffusion und Perfusion, d) Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Thrombolysen.	IV, GCP
Obligate Untersuchungen im Krankenhaus: a) EKG, b) Labor (Blutbild, Glukose, Cholesterin, Gerinnung [PZ, aPTT, Fibrinogen, D-Dimer], LFP, Nierenwerte, Elektrolyte, CRP, BSG, TSH, CK, Troponin T/I), c) Sonographie der internen und externen Hirnarterien, d) CCT.	IV, GCP
Fakultative Untersuchungen im Krankenhaus: a) Echokardiographie (vor allem bei Endokarditis-Verdacht, PFO-Diagnostik, Rhythmusstörungen und bei Patienten unter 60 Jahren), b) MR-Angiographie des supraaortalen Gefäßsystems mit Kontrastmittel, Perfusion, c) digitale Subtraktionsangiographie, d) Labor: Vaskulitisparameter wie ANA, ANCA, Antiphospholipid-AK, C3, C4, Gerinnungsparameter (AT III, Protein-C-Pathway u. a.), Schwangerschaftstest, e) Lumbalpunktion mit Liquoranalyse, f) EEG	IV, GCP

* Evidenzklassifizierung nach: Brainin M., Barnes M., Baron J.-C., Gilhus N.E., Hughes R., Selmaj K., Waldemar G.: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Europ J Neurol* 2004; 11:577-581



MedMedia
Medical Opinion
Network