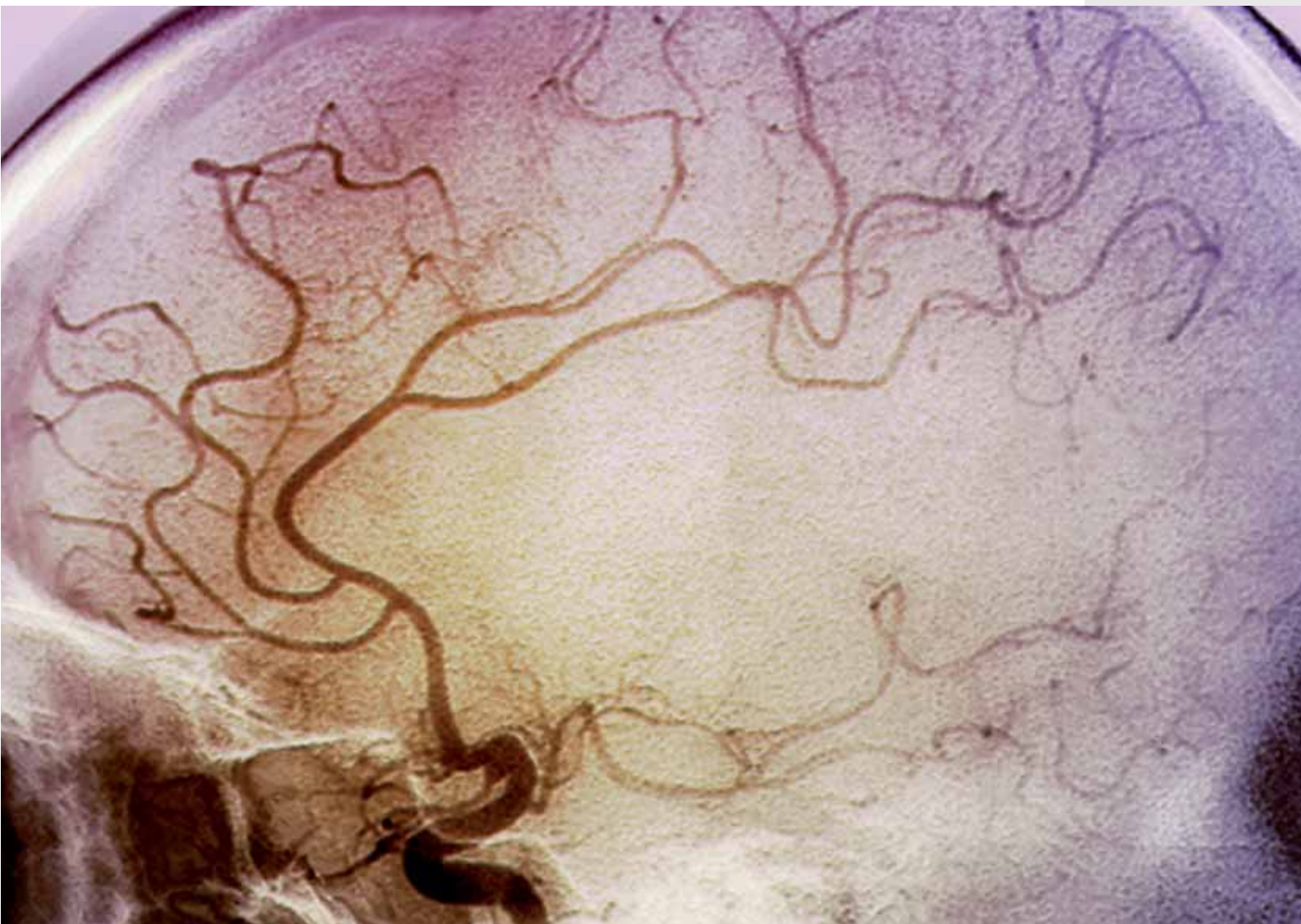




Offizielles Organ
der Österreichischen
Gesellschaft für
Neurologie



Positionspapier

Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls



Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung

Inhalt

KAPITEL 1		
Thrombolyse – intravenös, intraarteriell/Sonothrombolyse/ mechanische Rekanalisierung/Neuroprotektion	Seite 4	
KAPITEL 2		
Thrombozytenfunktionshemmung	Seite 6	
KAPITEL 3		
Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen Ereignissen	Seite 10	
KAPITEL 4		
Blutdruckmanagement in der Sekundärprävention	Seite 11	
KAPITEL 5		
Dyslipidämien	Seite 12	
KAPITEL 6		
Ernährung/metabolisches Syndrom/Homozystein/ Vitaminsupplement	Seite 14	
KAPITEL 7		
Karotisstenosen	Seite 15	
KAPITEL 8		
Persistierendes Foramen ovale (PFO)	Seite 18	
KAPITEL 9		
Vaskuläre Demenz	Seite 20	
KAPITEL 10		
Intrazerebrale Hämatomе		Seite 22
KAPITEL 11		
Dekompressive Kraniotomie bei raumfordernden Hirninfirmen		Seite 23
KAPITEL 12		
Diagnosestandards beim akuten Schlaganfall		Seite 24
KAPITEL 13		
Post-Stroke Depression		Seite 25
KAPITEL 14		
Rauchen, Raucherentwöhnung		Seite 27
KAPITEL 15		
Neurorehabilitation nach Schlaganfall		Seite 28
KAPITEL 16		
Prähospitalmanagement		Seite 30
KAPITEL 17		
Allgemeinmedizinische Aspekte der akuten Schlaganfallbehandlung		Seite 31
Literatur		Seite 34
Empfehlungen		Seite 40

KOORDINATION:

Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Kiechl S., 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., Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems und
Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Donauregion Tulln

Chemelli A., Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Fazekas F., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

Ferrari J., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien

Fischer P., Abteilung für Psychiatrie, Sozialmedizinisches Zentrum Ost –
Donauspital Wien,

Fraedrich G., Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Gefäßchirurgie,
Medizinische Universität Innsbruck

Furtner M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Haring H.P., Neurologische Abteilung der Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

Horner S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

Iglseder B., Universitätsklinik für Geriatrie, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

Kapeller P., Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Villach

Kiechl S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Lang W., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien

Lesch O., Universitätsklinik für Psychiatrie, AKH Wien

Matz K., Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems

und Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Donauregion Tulln

Minar E., Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin,
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

Schnider P., Landeskrankenhaus Thermenregion Hohegg, Grimmenstein

Serles W., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Wege H.W., Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

Werner P., Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Rankweil

Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Positionspapier der Österreichischen Gesellschaft für Schlaganfallforschung

Einleitung

Der Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste 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 2012 sollte das Ziel einer flächendeckenden Versorgung in ganz Österreich erreicht sein. In der Akuttherapie stehen mit der systemischen und lokalen Thrombolysen 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 das Positionspapier 2007 zu wichtigen Themen der Versorgung von SchlaganfallpatientInnen überarbeitet und um einige Bereiche erweitert. Die Daten wurden von Arbeitsgruppen in einem systematischen Review gesammelt

und im Expertengremium diskutiert, wobei für die Entwicklung des Positionspapiers die hierfür von der World Stroke Organisation herausgegebenen Guidelines ([http://www.](http://www.world-stroke.org/guidelines.asp)

[world-stroke.org/guidelines.asp](http://www.world-stroke.org/guidelines.asp)) beachtet und für die Einstufung in Evidenzgrad und Empfehlungsstärke die EFNS-Kriterien verwendet wurden (**Tabelle 1**)¹.

Tab. 1 Evidenzklassifikation für die therapeutische Intervention gemäß EFNS-Kriterien¹

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)	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.

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

1.1. Intravenöse Thrombolyse

Die Wirksamkeit einer sogenannten 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^{2,3} 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-PA² 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. Diese Wirksamkeit von rt-PA auch im Zeitfenster zwischen 3 bis 4,5 Stunden wurde jüngst durch eine von der EMA speziell für diesen Beleg geforderte randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie (ECASS III) abgesichert⁴. Ein sehr guter Behandlungserfolg (mRS 0–1) nach 90 Tagen wurde signifikant häufiger unter rt-PA-Behandlung (52 %) als unter Placebo (45 %; $p = 0,04$) erzielt. Nach Adjustierung der Ausgangsvariablen lag die Odds ratio (OR) für ein sehr gutes Ergebnis in der rt-PA-Gruppe bei 1,42 (95% CI: 1,02–1,98; $p = 0,04$). Die Mortalität war zwischen den Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich (7,7 % versus 8,4 %; $p = 0,68$). Intrakranielle Blutungen waren insgesamt unter rt-PA etwa 1,7-fach häufiger als unter Placebo, wobei symptomatische intrakranielle Blutungen (nach ECASS-III-Definition) bei 2,4 % der mit rt-PA behandelten und bei 0,2 % der mit Placebo behandelten PatientInnen beobachtet wurden. Nach der NINDS-Definition für symptomatische Blutungen (jedwede intrakranielle Blutung und Verschlechterung des neurologischen Befundes) lagen die Raten bei 7,9 % mit rt-PA und 3,5 % mit Placebo. Dies liegt auch etwa im Bereich der Blutungsrate der NINDS-Studie von 6,4 %². Allerdings wurde von den Zulassungsbehörden das Zeit-

fenster für die Thrombolysetherapie des akuten Infarktes offiziell noch nicht erweitert. Die Anwendung von rt-PA nach 3 Stunden stellt daher weiterhin einen „off label use“ dar. Außerdem wurden für ECASS III alle Ausschlusskriterien der europäischen Zulassung übernommen und nur wenige PatientInnen mit schweren Schlaganfällen eingeschlossen (NIH Stroke Scale > 16 bei 16 % der PatientInnen), sodass eine Generalisierung der Ergebnisse unzulässig ist. Die geringere Wirksamkeit von rt-PA nach 3 Stunden ist gleichzeitig auch ein neuerlicher Appell, möglichst jeden Zeitverlust bis zum Behandlungsbeginn zu vermeiden. Bei einem Behandlungsbeginn innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn ist die Chance auf ein sehr gutes Ergebnis nach 90 Tagen mit rt-PA 2,8-fach höher (Number needed to treat [NNT] = 4). Bei Behandlungsbeginn zwischen 90 und 180 Minuten nach Symptombeginn ist diese Chance noch 1,5-fach höher (NNT = 9) und sinkt zwischen 180 und 270 Minuten auf 1,4 (NNT = 21)⁵.

Mehrere Untersuchungen haben mittlerweile bestätigt, dass die Umsetzung der Studienergebnisse in den klinischen Alltag bei Einhaltung der Anwendungsrichtlinien gegeben ist^{6–8}. Eine Analyse des Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) – International Stroke Thrombolysis Registry (ISTR) – lässt auch kein erhöhtes Risiko für jene PatientInnen annehmen, die erst innerhalb von 3 bis 4,5 Stunden mit rt-PA behandelt werden⁹. Weitere Zusatzinformationen haben sich mittlerweile auch in Hinblick auf einige wichtige Ein- und Ausschlusskriterien sowie weitere mögliche Nebenwirkungen ergeben^{10–13}. Die Wirksamkeit einer intravenösen Lysetherapie ist nicht vom Subtyp des ischämischen Schlaganfalls abhängig. Die vorherige Anwendung von Acetylsalicylsäure erscheint das Risiko einer symptomatischen intrazerebralen Blutung nach systemischer Thrombolyse nur gering zu erhöhen. Die Gefahr einer symptomatischen hämorrhagischen Transformation steigt allerdings deutlich mit der Schwere des neurologischen Defizits (ins-

besondere NIHSS über 25) oder wenn im CT bereits Zeichen eines großen Infarktes wie verstrichene Sulci, Mittellinienverlagerung oder Ödembildung sichtbar sind. Der Versuch einer Abschätzung der zu erwartenden Infarktgröße innerhalb der ersten Stunden mittels CT wird dem gegenüber als wenig wichtig eingeschätzt. Im 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-Stromgebietes 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)¹⁴. Fortgeschrittenes Alter lässt ebenfalls ein schlechteres Ergebnis der Lysetherapie erwarten, allerdings wird keine scharfe Grenzziehung nach absoluten Jahren, sondern eine Berücksichtigung der Gesamtsituation befürwortet¹³. Als Prädiktoren für ein insgesamt schlechteres Behandlungsergebnis haben sich zuletzt auch in SITS-MOST die Faktoren höheres Alter, hoher Blutzucker, hoher NIHSS-Score und eine bereits nachweisbare Infarzierung bestätigt¹².

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 beobachtet. Möglicherweise begünstigt eine vorhergehende Einnahme von ACE-Hemmern (ACEI) das Auftreten dieser Nebenwirkung.

Dopplersonographische 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 wird derzeit die Empfehlung aufrechterhalten, 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 könnte^{7, 13}.

Bei PatientInnen außerhalb des therapeutischen Zeitfensters oder sonstiger unklarer Indikationsstellung kann die Entscheidungsfindung durch multimodale Bildgebung unterstützt werden. Allerdings wird diese in Hinblick auf mögliche Zeitverluste und notwendige Expertise für die tägliche Routine nicht empfohlen¹³. So berichteten zwei große multizentrische Studien über erfolgreiche PatientInnenselektion nach drei Stunden aufgrund des Nachweises eines Perfusions-Diffusions-Mismatch. Bei Betroffenen mit einem derartigen Mismatch und einer Ausdehnung der Läsion auf diffusionsgewichteten Bildern unter 50 % des Media-Stromgebietes wurden auch im Zeitraum von 4 bis 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 vor allem auch durch Ausschluss von PatientInnen mit großen Infarkten oder von Ursachen mit einem höheren Einblutungsrisiko, wie z. B. einem Neoplasma, gegeben war^{8, 15}. In kontrollierten Therapiestudien konnte dieses Konzept allerdings bisher noch keine ausreichende Bestätigung finden¹⁶.

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 ausgedehnte 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)¹⁷. 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 werden¹³.

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. Die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA ist daher auch bei Basilaristhrombose zumindest innerhalb von 3 Stunden eine akzeptierte Behandlungsmethode¹³. Bei fluktuierendem Beginn kann das Zeitfenster für die intraarterielle Lysetherapie im hinteren Kreislauf bis 12 Stunden betragen. Eine Vergleichsstudie hat zuletzt auch wieder auf den möglichen Beitrag eines Überbrückungskonzeptes (intravenöse Verabreichung von Abciximab) bis zur intraarteriellen Lyse hingewiesen¹⁸.

1.3. Sonothrombolyse

Durch gleichzeitige Verabreichung von rt-PA und Insonation wird eine Beschleunigung der Thrombolyse erwartet. Die randomisierte, kontrollierte CLOBUST-Studie¹⁹ zeigte einen signifikanten klinischen Benefit bei 63 PatientInnen, die mit intravenöser rt-PA und zusätzlicher 2-Megahertz-Insonation im 3-Stunden-Zeitfenster behandelt wurden. Ähnliche Ergeb-

nisse werden von einer Metaanalyse gemeinsam mit anderen kleineren Studien abgeleitet²⁰. In der THROMBI-TRIAL-Studie²¹ kam es allerdings – eventuell aufgrund des verwendeten Frequenzbereiches – zu einer hohen Blutungskomplikation, weshalb sie abgebrochen wurde. Dieser Therapieansatz befindet sich deshalb noch im Untersuchungsstadium.

1.4. Mechanische Thrombusentfernung

An kleinen Fallzahlen wurden bereits eine Reihe mechanischer Möglichkeiten untersucht, um ergänzend zur 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 Thrombektomiekathetern (Lasereinsatz, verschiedene Vorrichtungen zum Ansaugen oder Entfernen des Thrombus etc.)²². 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 derartige Therapieverfahren vor allem für jene PatientInnen untersucht und teilweise bereits angeboten, die für eine intravenöse rt-PA-Behandlung nicht in Frage kommen^{23–25}.

1.5. Neuroprotektion

Alle bisher in experimentellen Studien erfolgreichen 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. Eine Behandlung von HirninfarktpatientInnen mit Neuroprotektiva kann daher derzeit nicht empfohlen werden¹³.

Empfehlungen Kapitel 1: 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 innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn.	I, A
Jede Verzögerung in der Verabreichung von rt-PA sollte vermieden werden.	I, A

Empfehlungen Kapitel 1 (Fortsetzung)	
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. Dies wurde zuletzt in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie bestätigt (ECASS III). Daten des SITS-MOST-Registers belegen die Sicherheit der Thrombolysen in dem erweiterten Zeitfenster. Dementsprechend kann bei entsprechend kritischer Bewertung von Aus- und Einschlusskriterien und PatientInnenselektion die Behandlung mit rt-PA bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn empfohlen werden, ist aber in diesem Zeitfenster immer noch als individueller Heilversuch anzusehen.	I, A
Multimodale Bildgebung kann bei der Selektion von ThrombolysepatientInnen helfen, wird aber für die tägliche Routine nicht empfohlen.	III, C
Unterstützende antithrombotische Maßnahmen sollen erst 24 Stunden nach Verabreichung von rt-PA eingeleitet werden. Niedermolekulares Heparin zur Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose wurde in der ECASS-III-Studie unmittelbar verabreicht und hat zu keinem erhöhten Blutungsrisiko geführt.	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 Rekanalisation stellt derzeit ein experimentelles Therapieverfahren 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 oder standardisierten qualitätskontrollierten Registern zum Einsatz kommen.	IV, GCP
Neuroprotektion	
Derzeit können weiterhin keine neuroprotektiven Substanzen für die Behandlung im Akutstadium des Schlaganfalls empfohlen werden.	I, A

2. Thrombozytenfunktionshemmung

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 PatientInnen mit Schlaganfall oder TIA eine relative Risikoreduktion (RRR) von 25 % für Rezidivschlaganfall, Herzinfarkt und vaskulären Tod²⁶. Absolut gesehen wurden pro Jahr und 1.000 PatientInnen 18 Endpunkte verhindert. Diese Analyse berücksichtigte nicht weniger als 287 randomisierte TFH-Studien. Andere Metaanalysen kamen bezüglich der Effektivität von TFH zu etwas konservativeren Schätzungen²⁷.

2.1. Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (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^{26, 27}. Placebokontrollierte Studien, Dosisvergleichsstudien und Metaanalysen zeigten übereinstimmend eine vergleichbare Wirksamkeit von ASS-Dosierungen zwischen 50 und 1.300 mg pro Tag^{28, 29}. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate im oberen Dosisbereich wurde die empfohlene Höchstdosierung durch nahezu alle Fachgesellschaften mit 325 mg begrenzt^{29, 30}. 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 einer Tagesdosis von 100 mg ASS durchgesetzt. Zu den Problemen der ASS-The-

rapie zählen Blutungskomplikationen (immerhin sind rund ein Viertel aller durch Medikamente verursachten stationären Aufnahmen auf ASS zurückzuführen), die sogenannte Aspirinresistenz sowie mögliche Interferenzen mit COX-2-Inhibitoren und NSAR^{31, 32}. Als Aspirinresistenz wird eine unzureichende Hemmung der Produktion von Thromboxan-A₂ (TxA₂) durch ASS bezeichnet³³. Trotz intensiver Bemühungen ist es bislang nicht gelungen, die Aspirinresistenz labortechnisch verlässlich zu messen. Ergebnisse bislang verfügbarer Methoden sind auch in großen Patientenkollektiven nicht mit dem tatsächlichen Schlaganfallrisiko assoziiert (z. B. CHARISMA-Substudie). 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^{31, 32}. Kommt es unter ASS-Therapie zu einer Ulkuserkran-

kung, führt die Kombination von ASS und Protonenpumpenhemmern (PPI) – nach Medikamentenpause – zu weniger Blutungskomplikationen als eine Clopidogrel-Therapie ohne PPI³⁴. 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)^{35, 36}. Durch sehr frühe ASS-Verabreichung kann eine signifikante, wenn auch absolut gesehen geringe Risikoreduktion von 9 Ereignissen (Schlaganfall und Tod) pro 1.000 behandelten PatientInnen erreicht werden. Entsprechend sollte, sofern von Seiten des Einblutungsrisikos vertretbar, ASS in der angegebenen Dosis bereits innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden verabreicht werden. Ob hier wirklich eine etwas höhere Dosis als in der längerfristigen Sekundärprävention (z. B. durch zusätzliche TxA₂-Produktion durch Makrophagen in instabilen Plaques bzw. durch eine verstärkte Thrombozytenaktivierung) benötigt wird, 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 zwei unterschiedlichen, individuell wirksamen TFH vielversprechend. Zwei Phase-III-Studien (ESPS-2, ESPRIT^{37, 38}) belegen, dass bei Schlaganfall- und TIA-PatientInnen eine Kombinationstherapie von ASS und Dipyridamol signifikant wirksamer als eine ASS-Monotherapie ist (RRR für Rezidivschlaganfälle in ESPS-2: 23 %). Dies wird auch in einer Metaanalyse bestätigt³⁸ (RRR für Rezidivschlaganfälle, Herzinfarkt und vaskuläre Todesfälle: 18 %). Wichtig ist, dass das Blutungsrisiko nicht höher als 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-Studie bei ca. 8 % der PatientInnen zu einem Therapieabbruch führten³⁷. In ESPRIT betrug der Drop-out in der Kombinationsgruppe sogar 33 % und war meist durch Kopfschmerzen bedingt³⁸. Die derzeitige Datenlage bevorzugt die Kombination ASS und

Dipyridamol gegenüber ASS nach Erstmanifestation eines Schlaganfalls oder einer transienten ischämischen Attacke (TIA), wobei Komorbidität (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 PatientInnen über Alternativen im Falle von Kopfschmerzen aufklären.

2.3. Clopidogrel

Clopidogrel wurde hinsichtlich seiner präventiven Wirksamkeit in der CAPRIE-Studie bei PatientInnen mit Schlaganfall, Herzinfarkt und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) untersucht³⁹. 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 seltener³⁹. Schwere Neutropenien sind mit 0,1 % selten³⁹. Einzelne Fälle von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura wurden beschrieben⁴⁰, 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, HochrisikopatientInnen (z. B. Schlaganfall und PAVK) sowie PatientInnen 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. Direktvergleich Clopidogrel versus ASS/Dipyridamol

Die PROfESS-Studie verglich die Kombination

von ASS und Dipyridamol mit Clopidogrel in der Schlaganfallsekundärprävention bei 20.332 PatientInnen mit nicht kardioembolisch-ischämischem Insult⁴¹. Die PatientInnen erhielten entweder zweimal täglich Dipyridamol in retardierter Form (200 mg) plus Aspirin (25 mg) oder einmal täglich Clopidogrel (75 mg). Im Rahmen des 2 x 2-faktoriellen Studiendesigns fand gleichzeitig eine zweite Randomisierung auf Telmisartan (80 mg/Tag) oder Placebo statt. Der primäre Endpunkt bestand im ersten Reinsult bei einer vorselektierten Non-Inferiority-Schwelle.

Über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 2,5 Jahren war die Häufigkeit des ersten Folgeschlaganfalls bei beiden Behandlungen vergleichbar (9,0 % unter ASS/Dipyridamol versus 8,8 % unter Clopidogrel; Hazard Ratio [HR] = 1,01; 95% CI: 0,92–1,11; p = 0,783). Unter der dualen Plättchenhemmung mit ASS/Dipyridamol gab es 38 hämorrhagische Schlaganfälle mehr als unter Clopidogrel (0,8 % versus 0,4 %), Reinfarkte traten hingegen geringfügig häufiger unter Clopidogrel auf (7,7 % versus 7,9 %) mit einem absoluten Unterschied von 25 PatientInnen. Hinsichtlich des kombinierten sekundären Endpunktes Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskuläre Mortalität erzielten beide Medikationen dasselbe Ergebnis (13,1 % unter ASS/Dipyridamol, 13,1 % unter Clopidogrel; HR = 0,99; 95% CI: 0,92–1,07; p = 0,83). Obwohl die Ereignishäufigkeiten sowohl für das primäre als auch für das sekundäre Outcome so gut wie identisch waren, konnte die Studie den statistischen Nachweis der Nichtunterlegenheit von ASS/Dipyridamol nicht erbringen. Schwerwiegende und intrakranielle Blutungen wurden in der mit ASS/Dipyridamol versorgten Gruppe häufiger beobachtet, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (4,1 % gegenüber 3,6 %; HR = 1,15; 95% CI: 1,00–1,32; p = 0,06). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis, das als Kombination aus Reinsult und schwerer Blutung angegeben wurde, war zwischen den beiden Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich (11,7 % bei ASS/Dipyridamol, 11,4 % bei Clopidogrel; HR = 1,03; 95% CI: 0,95–1,11; p = 0,50). Probanden, die die Studie aufgrund von Nebenwirkungen (Kopfschmerzen) abbrachen, kamen häufiger unter der Medikation mit ASS/Dipyridamol vor als bei einer

Medikation mit Clopidogrel, aber deutlich seltener als in früheren Studien (ESPS-2, ESPRIT^{37, 38}).

2.5. 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 bis 6 (bis 12) Monate nach dem akuten Ereignis günstig.

Die Kombination von ASS und Clopidogrel versus ASS wurde in der FASTER-Studie beim akuten ischämischen Insult geprüft, wobei Daten der Pilotstudie kürzlich publiziert wurden⁴². Wegen ungenügender Rekrutierung wurde die Studie mit 396 eingeschlossenen PatientInnen abgebrochen. Es zeigte sich ein Trend zu einer Reduktion von Reinsulten unter der Kombinationstherapie (Anteil erneuter Schlaganfälle in der Gruppe, die ASS und Clopidogrel innerhalb von 24 Stunden nach dem Akutereignis erhielten, 14/198 versus 21/194 in der Gruppe mit ASS-Monotherapie). Ähnlich wie in der MATCH-Studie⁴³ fand sich eine leicht erhöhte Rate an Blutungskomplikationen.

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)^{43, 44}, wenngleich CHARISMA einen Vorteil für die Kombination bei PatientInnen mit Schlaganfall (und raschem Therapiebeginn) vermuten lässt⁴⁵.

Zusammengefasst sollte aufgrund der momentanen Datenlage eine ASS/Clopidogrel-Kombination bei SchlaganfallpatientInnen Ausnahmefällen vorbehalten sein.

2.6. 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)⁴⁶. TFH sind bei vergleichbarer Effektivität und geringerem Nebenwirkungsprofil generell der Vorzug zu geben⁴⁶. Bei einem Zweitereignis steigt das jährliche Schlaganfallrisiko auf bis zu 50 %⁴⁷. 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 ischämischem (kryptogenem) Schlaganfall und Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale ohne atrialem Septumaneurysma, für die Prävention nach Gefäßdissektion (nach einer 3- bis 9-monatigen Antikoagulationstherapie), bei SchlaganfallpatientInnen mit erhöhten Anti-Phospholipid-Antikörpern (Ausnahme: Antiphospholipid-Syndrom) und bei PatientInnen mit Mitralklappenprolaps, Mitralklappen- und Aortenklappensklerose²⁹. 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 PatientInnen mit kardial-embolischem Schlaganfall einer TFH-Therapie signifikant überlegen, dies gilt auch für die ASS/Clopidogrel-Kombination⁴⁸.

Tritt bei einer Patientin nach Schlaganfall eine Schwangerschaft ein und liegt ein hohes thromboembolisches Schlaganfallrezidivrisiko vor (u. a. bei Patientinnen mit Herzklappenerkrankung oder Koagulopathie), sollte niedermolekulares Heparin oder unfraktioniertes 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)^{29, 49}.

2.7. Ausblick

Der Analogieschluss, dass beim Schlaganfall wie beim akuten Koronarsyndrom eine passagere (3- bis 6-monatige) ASS/Clopidogrel-Kombination einer ASS-Therapie überlegen ist, ist weiterhin ein plausibles Konzept (siehe FASTER-Studie), bleibt aber unbewiesen und sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Die Drittgenerationssubstanzen der

Thienopyridine scheinen eine stärkere Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors am Thrombozyten zu bewirken. Erste klinische Ergebnisse beim akuten Myokardinfarkt zeigen, dass die Substanz Prasugrel effektiver als Clopidogrel ist⁵⁰. Ähnliche Trends zeichnen sich beim Einsatz zur Verhinderung der Stent-Thrombosen ab, wobei die Effekte besonders bei PatientInnen mit Diabetes mellitus nachzuweisen sind^{51, 52}. Daten bei SchlaganfallpatientInnen liegen noch keine vor.

Über die letzten Jahre sind zahlreiche Alternativen zu klassischen TFH und Heparinen verfügbar geworden, die derzeit in Phase-II- und Phase-III-Studien getestet werden (direkte Thrombinantagonisten, direkte Thromboxan-A₂-Inhibitoren, orale Heparinpräparate – Faktor-Xa-Inhibitoren, selektive Phosphodiesterase-3-Inhibitoren etc.): Erste Ergebnisse liegen zu Dabigatran, einem direkten Thrombinantagonisten, aus der PETRO-Studie vor⁵³. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran bei PatientInnen mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern wurde in einer Phase-III-Studie (Study of stroke prevention in atrial fibrillation; RE-LY) gegenüber Vitamin-K-Antagonisten in einer rezenten Publikation bestätigt⁵⁴. Die PERFORM-Studie vergleicht über einen mittleren Zeitraum von 3 Jahren (Event-driven trial) den Effekt eines direkten Thromboxan-A₂-Inhibitors (Terutroban) gegenüber ASS bei PatientInnen mit vorausgegangenem ischämischem Schlaganfall oder transienter ischämischer Attacke⁵⁵. Eine neue Substanzklasse stellen die Thrombinrezeptor-Antagonisten dar, die den auf der Thrombozytenoberfläche exprimierten Thrombinrezeptor (PAR1-Rezeptor) hochselektiv blockieren. In der TRA2P-TIMI-50-Studie werden die Wirksamkeit und der additive Effekt dieser Substanz zu Standard TFH untersucht. Cilostazol, ein selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase-3, bewirkt eine Inaktivierung des „second messenger“ cAMP und damit eine irreversible Hemmung der Thrombozytenaggregation. Eine placebo-kontrollierte Studie zeigte einen positiven Effekt in der Rezidivprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall. In der kürzlich publizierten CASISP-Pilotstudie wurden in der Cilostazol-Gruppe weniger Rezidivschlaganfälle und weniger Blutungen als in der ASS-Gruppe gefunden⁵⁶. Diese Ergebnisse müssen

noch in einer großen Phase-III-Studie bestätigt werden. Ob für die Entscheidung zum richtigen und effektiven Einsatz von TFH in Zukunft auch eine molekularmedizinische Testung zum Einsatz kommen wird, ist derzeit offen. In

einer kürzlich publizierten Substudie der TRITON-TIMI-38-Studie konnte jedenfalls gezeigt werden, dass Träger einer Genvariante des Cytochrome-P450-Enzyms niedrigere Konzentrationen des aktiven Metaboliten von Clopidogrel aufweisen. Damit verbunden

war eine 53%ige Zunahme im primären kombinierten Endpunkt (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod) sowie eine 3-fache Zunahme der Stentthrombose im Vergleich zu jenen PatientInnen, die nicht Träger dieses Allels waren⁵⁷.

Empfehlungen Kapitel 2: Thrombozytenfunktionshemmer	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Bei PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA 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 nichtkardialembolische 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 Einblutungsrisikos 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 Komorbidität (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 ASS effektiver war, sind die ASS-Unverträglichkeit und Hochrisikogruppen (insbesondere PatientInnen mit einer koexistenten manifesten PAVK).	II, B
Im Direktvergleich der ASS/Dipyridamol-Kombination mit Clopidogrel (PROFESS-Studie) fand sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Rezidivschlaganfällen. Dies gilt auch für den gesamt kardiovaskulären Endpunkt.	I, A
Zur bestmöglichen Therapie für PatientInnen, die unter Acetylsalicylsäure einen erneuten Schlaganfall erleiden, liegen keine validen Daten vor. Unbedingt sollte in jedem Fall die Ursache des Schlaganfalls neu evaluiert werden. Pragmatisch gesehen stellen alle diese PatientInnen Hochrisikopatienten 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 Protonenpumpenhemmern (PPI) fortgesetzt werden. Die Dauer der ASS-Karenz orientiert sich am Risiko für Rezidivblutungen und Rezidivschlaganfälle. Die Kombination von ASS und PPI (nach kurzer Medikamentenpause) führt zu weniger Blutungskomplikationen als eine Clopidogrel-Therapie ohne PPI.	I, A
Zur Vorbeugung von gastrointestinalen Blutungen wird eine Dauertherapie mit PPI in folgenden Situationen empfohlen: vorausgehende Ulkuserkrankung bzw. gastrointestinale Blutung, duale TFH-Therapie, Kombination eines TFH mit einer AK-Therapie, Kombination von zumindest 2 Risikofaktoren (Alter \geq 60, Einnahme von Kortikosteroiden, Dyspepsie/GERD-Syndrom).	II, B
Zur Vorbeugung von gastrointestinalen Blutungen und Ulcera wird bei vorausgehender Ulkuserkrankung und Notwendigkeit einer dauerhaften TFH-Therapie eine Testung auf <i>H. pylori</i> und Eradikation empfohlen.	III, C
Eine Dauertherapie mit (nichtselektiven) NSAR und COX-2-Inhibitoren ist aufgrund des erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisikos bzw. einer möglichen Interferenz mit der TFH-Wirkung (Erhöhung des kardiovaskulären Risikos) problematisch.	I, A
Für eine Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel gibt es derzeit nach ischämischem Schlaganfall keine gesicherten Indikationen (Ausnahmen: PatientInnen mit koexistentem akutem Koronarsyndrom oder Stent-Anlage).	I, A
Beim ischämischen nichtkardialembolischen Schlaganfall ist eine Antikoagulantien-Therapie bei höherem Nebenwirkungsrisiko einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nicht überlegen. Dies gilt auch für PatientInnen mit Anti-Phospholipid-Antikörpern und intrakraniellen symptomatischen Gefäßstenosen.	I, A
Muss die Therapie mit einem TFH 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 thromboembolischem Risiko niedermolekulares Heparin oder unfractioniertes Heparin (FaktorXa-/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

Empfehlungen Kapitel 2 (Fortsetzung)

Ein ungelöstes Problem stellen symptomatische intrakranielle Stenosen dar. Treten unter der TFH-Standardtherapie weiterhin ischämische Ereignisse auf, besteht ein sehr hohes Rezidivrisiko. Ohne ausreichende Datenlage kommen im Einzelfall eine ASS- und Clopidogrel-Kombination, Stent-Anlage oder eine EC/IC-Bypass-Operation bei primär hämodynamisch bedingten Ischämien zum Einsatz (Low-flow-Infarkte). Stent und Bypass sollten nur im Rahmen standardisierter qualitätskontrollierter Protokolle oder im Rahmen von klinischen Studien Anwendung finden.

IV, GCP

3. Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen 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 PatientInnen nach Schlaganfall und Vorhofflimmern wurde im European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)⁵⁸ 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 Primärprävention ASS oder die Kombination ASS plus Clopidogrel empfohlen werden⁵⁹.

Die SPORTIF-III- und SPORTIF-V-Studien⁶⁰ liefern erste Daten dafür, dass direkte Thrombininhibitoren (Ximelagatran) beim VHF der oralen Antikoagulation gleichwertig sind und weniger häufig zu Blutungen führen. Aller-

dings musste die Substanz wegen schwerer hepatotoxischer Nebenwirkungen zurückgezogen werden. Ganz rezent wurden nun die Ergebnisse der RE-LY-Studie publiziert⁵⁴. Bei über 18.000 PatientInnen wurde der direkte Thrombininhibitor Dabigatran gegen die klassische Gerinnungshemmung mit einem Vitamin-K-Antagonisten getestet. Je ein Drittel der Patienten erhielt eine hohe Dosis Dabigatran (150 mg), eine niedrige Dosis Dabigatran (110 mg) oder eine Standarddosis Warfarin (INR-Zielwert: 2–3). Im Schnitt wurden die Patienten zwei Jahre lang beobachtet. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Beide Dabigatran-Dosierungen schnitten besser ab als Warfarin: Die hohe Dosis reduziert das Insultrisiko gegenüber Warfarin um 34 %, bei etwa gleichem Blutungsrisiko. Die niedrigere Dosis senkt das Insult- und Embolierisiko etwa gleich gut wie Warfarin, bei allerdings deutlich tieferem Blutungsrisiko. Damit steht in Aussicht, dass ein neues oral verfügbares Medikament für diese PatientInnengruppe in Zukunft zur Verfügung steht. Das Zulassungsverfahren für diese Indikation ist im Laufen. Keine Daten existieren zur Frage, wann mit

der Antikoagulation nach ischämischem Schlaganfall begonnen werden soll. In der EAFT-Studie wurde die Hälfte der PatientInnen innerhalb von 14 Tagen antikoaguliert⁵⁸. Generell kann bei TIA und leichtem ischämischem Insult und Vorhofflimmern die orale Antikoagulation innerhalb von 3 bis 14 Tagen begonnen werden. Bei großen Hirninfarkten und unkontrollierter Hypertonie 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 bis 12 Monaten indiziert, wenn ein akuter Myokardinfarkt und ein echokardiographisch gesicherter muraler Thrombus als Ursache nachgewiesen ist (siehe auch Empfehlungen der ACC/AHA)⁶¹. 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 nicht⁶². Treten unter Antikoagulation weitere zerebral-ischämische Ereignisse auf, kann zusätzlich ASS verabreicht werden. Bei PatientInnen mit mechanischen und biologischen Herzklappen wird auf die ACC/AHA-Empfehlungen verwiesen⁶².

Empfehlungen Kapitel 3: 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 ischämischem 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 muralem 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 belegt⁶³. 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^{64–66}. 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 beziehen⁶⁴. Auch der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer antihypertensiven Therapie nach einem akuten zerebrovaskulären Ereignis ist nicht geklärt⁶⁵.

Eine Metaanalyse von neun kontrollierten klinischen Studien (INDIANA PROJECT), in der 6.772 PatientInnen mit einem mittleren Follow-up von 1,8 Jahren untersucht wurden, ergibt eine Reduktion der Schlaganfallrezidive (237 versus 270)⁶⁷. Ein systematischer Review über insgesamt 15.527 PatientInnen mit ischämischen Schlaganfall, TIA und intrazerebralen Hämatomen umfasst einen Beobachtungszeitraum von 2 bis 5 Jahren⁶⁸. Die antihypertensive Therapie ist assoziiert mit signifikanter Reduktion aller Rezidivschlaganfälle, der nicht-fatalen Rezidivschlaganfälle, der Myokardinfarkte und aller vaskulären Ereignisse. Auch zeigt sich ein nichtsignifikanter 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 ACEI und Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) in der Schlaganfall-Sekundärprävention beleuchten:

Die HOPE-Studie⁶⁹ 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-Stunden-Blutdruckmonitoring in einer Subgruppe eine substanzielle Reduktion von 10/4 mmHg über 24 h und 17/8 mmHg für die Nachtwerte.

Die PROGRESS-Studie⁷⁰ 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: 29–49) Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse, wobei diese Effekte sowohl in den hypertensiven als auch in den normotensiven Gruppen nachweisbar waren. Unter Monotherapie mit Perindopril wurde der Blutdruck im Durchschnitt nur um 5/3 mmHg gesenkt und keine signifikante Risikoreduktion nachgewiesen. Einschränkend ist festzuhalten, dass die PatientInnen, 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 können⁷¹.

Neuere Studiendaten geben Hinweise, dass ARB möglicherweise einen über die Blutdrucksenkung hinausgehenden positiven Effekt auf die Reduktion zerebrovaskulärer Ereignisse haben. In diesem Zusammenhang ist die 2002 in „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 ergab. In einer weiteren Studie (Jikei Heart Study)⁷², in der 3.081 japanische PatientInnen mit Hyper-

tonie, Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankung eingeschlossen wurden, konnten unter Valsartan ähnlich positive, von der Senkung des relativen Risikos unabhängige zerebroprotektive Effekte gefunden werden (zerebrovaskuläre Ereignisse: relative Risikoreduktion: 40 %). In der MOSES-Studie⁷³, einer reinen Schlaganfall-Sekundärpräventionsstudie, wurde die Wirksamkeit des ARB Eprosartan gegenüber dem Kalziumantagonisten Nitrendipin analysiert. Unter Eprosartan konnten signifikant mehr Rezidivereignisse verhindert werden, wobei in beiden Studienarmen die Blutdruckwerte über den gesamten Studienverlauf gleich waren.

Die dokumentierten positiven Effekte der ARB konnten in der PROGRESS-Studie, einer Sekundärpräventionsstudie bei 20.332 PatientInnen mit nicht kardioembolisch-ischämischem Insult⁴¹ nicht weiter untermauert werden. Im Rahmen des 2 x 2-faktoriellen Studiendesigns wurde in dieser Studie neben den TFH gleichzeitig eine zweite Randomisierung auf Telmisartan (80 mg/Tag) oder Placebo getestet. Dabei konnte keine signifikante Reduktion von Reinsulten, vaskulären Ereignissen und Diabetes mellitus in der mit Telmisartan behandelten Gruppe gefunden werden. Als Erklärung wurde von den Autoren die geringe RR-Senkung von 3,5 mmHg und die kurze Studiendauer angeführt.

Für das Management in der Akutphase des Schlaganfalls sind in erster Linie die INWEST-Studie⁷⁴ und die ACCESS-Studie⁷⁵ 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^{10, 13} 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. Herzinsuffi-

zienz, 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)^{10, 13}.

Empfehlungen Kapitel 4: 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 Komorbiditäten Rücksicht zu nehmen.	IV, GCP
Wahrscheinlich sind alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam. Spezifisch getestet wurden ACE-Hemmer, Diuretika, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) und Kalziumantagonisten. Im Direktvergleich war der ARB Eprosartan dem Kalziumantagonisten Nitrendipin überlegen. Aus zahlreichen Primär- und Sekundärpräventionsstudien sowie einer großen Metaanalyse ergeben sich für ARB Hinweise auf Zusatzeffekte, die über die Blutdrucksenkung hinausgehen. Allerdings konnten diese in 2 rezenten Studien (PROFESS und ONTARGET) nicht weiter untermauert werden.	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 berichtet⁷⁶. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind teilweise kontroversiell und die genauen Zusammenhänge bedürfen weiterer Klärung. Generell sind erhöhte Cholesterinspiegel mit erhöhtem Insultrisiko assoziiert, allerdings konnte in einer großen Metaanalyse 61 prospektiver Studien, welche 5.500 vaskuläre Todesfälle inkludierte, kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin und Tod durch Schlaganfall festgestellt werden⁷⁷. 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. Rezente Arbeiten weisen allerdings auf mögliche geschlechts-

spezifische bzw. populationsspezifische Unterschiede hin^{78, 79}. Die Serumspiegel von Triglyzeriden variieren stark und machen es schwierig, erhöhte Werte als Risikofaktor für Schlaganfälle zu evaluieren. Ein Trend zu höheren Triglyzeridwerten bei PatientInnen 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 von HPS, ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT und PROSPER sowie rezente Metaanalysen aus all diesen Studien belegen eindrücklich, dass alle Risikogruppen – PatientInnen mit koronarer Herzerkrankung (KHK), Diabetiker, SchlaganfallpatientInnen und PatientInnen mit PAVK – gleichermaßen von einer Statinthera-

pie profitieren und hiermit relative Risikoreduktionen von 20–30 % zu erreichen sind^{80, 81}. Die erst kürzlich publizierte JUPITER-Studie konnte eine signifikante Reduktion vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erhöhten hsCRP-Werten (> 2 mg/dl) und ansonsten günstiger vaskulärer Risikoexposition und LDL-C-Spiegeln < 130 mg/dl unter einer Therapie mit Rosuvastatin nachweisen⁸². In der mit Rosuvastatin behandelten Patientengruppe zeigte sich auch eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos (sekundärer Endpunkt). Es reicht nicht aus, Standarddosierungen von Medikamenten aus klinischen Studien in die Routinebehandlung von PatientInnen zu übernehmen. Vielmehr sollte eine kontinuierliche Dosisanpassung erfolgen, um zumindest die in den NCEP-III-Richtlinien vorgeschriebenen Ziele zu erreichen^{29, 83}. Die SPARCL-Studie⁸⁴ liefert erstmals Daten zum Einsatz von hochdosiertem Atorvastatin bei PatientInnen mit Schlaganfall ohne Vorliegen einer KHK. An der prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten, multinationalen 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/Tag oder Placebo. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 4,9 Jahre. Der primäre kombinierte Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines tödlichen oder nichttödlichen Schlaganfalls. Unter Atorvastatin war das Risiko für einen Rezidivinsult gegenüber Placebo signifikant erniedrigt (16 % niedriger; $p = 0,03$; 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 in der Verumgruppe waren denen der Placebogruppe sehr ähnlich (216 versus 211). Die absolute Risikoreduktion durch die Statintherapie ist gering (NNT: 112–143 für 1 Jahr). Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall unter Behandlung mit Atorvastatin war gering erhöht (55 versus 33), wobei PatientInnen mit hämorrhagischem Schlaganfall als primäres Ereignis das größte Risiko aufwiesen⁸⁵. Das erhöhte Risiko hämorrhagischer Schlaganfälle ließ sich auch in einem rezenten systematischen Review, der die Daten von 8.832 PatientInnen aus SPARCL, HPS, CARE und LIPID zusammenfasste, nachweisen⁸⁶.

Post-hoc-Analysen der SPARCL-Studie zeigen, dass sich eine Reduktion des Schlaganfallrisikos gleichermaßen bei Männern und Frauen, bei PatientInnen mit und ohne Diabetes und unabhängig vom Schlaganfall-Subtyp⁸⁷ nachweisen lässt. Der Nutzen einer Therapie ist auch unabhängig vom Alter,

wobei insbesondere Patienten < 65 Jahren von einer Statin-Therapie profitieren dürften⁸⁸. Eine Analyse von 1.007 PatientInnen mit bekannter Karotisstenose bei Einschluss zeigte eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos bei mit Atorvastatin behandelten PatientInnen (HR = 0,67; 95% CI: 0,47–0,94; $p = 0,023$)⁸⁹. Eine weitere Subgruppenanalyse der SPARCL-Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen Ausgang-LDL-Spiegeln und Risiko rekurrenter Schlaganfälle nachweisen. Allerdings waren niedrige Ausgang-HDL-Spiegel signifikant mit einem erhöhten Risiko rekurrenter Schlaganfälle assoziiert (HR = 0,9; 95% CI: 0,82–0,99; $p = 0,03$).

Die Ergebnisse der FASTER-Studie⁴² sprechen gegen einen Effekt einer unmittelbaren Einleitung einer Statintherapie bei zuvor unbehandelten PatientInnen. Das Absetzen eines Statins in der Schlaganfallakutphase kann allerdings mit einem erhöhten Risiko für Tod oder Abhängigkeit verbunden sein⁹⁰.

5.2. Weitere Lipid-modifizierende Medikamente

Die Evidenz bezieht sich dabei nicht auf Schlaganfälle als primären Endpunkt. Im Coronary Drug Project⁹¹ war die Niacin-Gabe mit einer 24%igen Reduktion vaskulärer Ereignisse assoziiert. Der Effekt auf Schlaganfälle war ähnlich, aber nicht signifikant. Die Niacin-Statins-Kombination erbrachte positive Effekte im HDL Atherosclerosis Treatment Trial⁹² und in ARBITER-2⁹³. Der Veterans Administration HDL Intervention Trial (VA-HIT) untersuchte Gemfibrozil bei Männern mit KHK und niedrigen HDL-Werten⁹⁴. 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; $p = 0,10$). Fenofibrat war in der FIELD-Studie effektiv, mikrovaskuläre und zum Teil auch makrovaskuläre Komplikationen beim Diabetes Typ II zu reduzieren⁹⁵. In der ACCORD-Studie wird derzeit in einem Therapiearm Fenofibrat hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte, inklusive Schlaganfall, bei Diabetikern untersucht.

Die gemeinsame Gabe von Statinen mit Ezetimib kann helfen, die LDL-Zielwerte bei PatientInnen mit Dyslipidämien zu erreichen, wenn eine Statin-Monotherapie nicht ausreicht⁹⁶. Es ist jedoch unklar, ob sich dadurch ein Vorteil in Hinblick auf Primär- oder Sekundärprävention von Schlaganfällen ergibt. In der kürzlich publizierten ENHANCE-Studie, die eine Kombinationstherapie aus Ezetimib und Simvastatin mit einer Simvastatin-Monotherapie bei PatientInnen mit familiärer Hypercholesterinämie verglich, ließ sich trotz einer deutlichen, signifikant stärkeren Senkung von LDL- und CRP-Spiegeln in der mit der Kombinationstherapie behandelten PatientInnengruppe kein Effekt auf den primären Endpunkt, eine Reduktion der Intima-Media-Dicke der Koronararterien, nachweisen⁹⁷.

Außerdem konnte in der SEAS-Studie, in der PatientInnen mit Aortensklerose mit einer Kombinationstherapie aus Simvastatin und Ezetimib versus Placebo behandelt wurden, in der mit der Kombinationstherapie behandelten Gruppe eine erhöhte Rate von Malignomen festgestellt werden⁹⁸. Dieses Ergebnis konnte in einer subsequenten Analyse der SEAS-Daten, zusammen mit den vorläufigen Daten zweier noch laufender Ezetimib-Studien, nicht bestätigt werden⁹⁹, bedarf aber trotzdem weiterer Prüfung.

Empfehlungen Kapitel 5: 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 Nichterreichen der Zielwerte die Statindosis gesteigert bzw. auf ein potenteres Statin umgestellt werden. Eine Hochdosistherapie mit Atorvastatin bei Schlaganfall-PatientInnen ohne koronare Herzerkrankung führt zu einer signifikanten Reduktion von Rezidivinsulten.	I, A
Eine vorbestehende Therapie mit Statinen sollte möglichst lückenlos fortgeführt bzw. modifiziert werden.	II, B
Nach Einleitung der Statin-Therapie sollen Lipidwerte, CK und Transaminasen kontrolliert werden.	II, B

Empfehlungen Kapitel 5 (Fortsetzung)

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 können neben Lebensstilmodifikationen (Gewichtabnahme, ausreichende körperliche Aktivität etc.) Fibrate 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 Fibraten/Niacin.

III, C

6. Ernährung/metabolisches Syndrom/Homozystein/Vitaminsupplement

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 stehen¹⁰⁰. In der „Nurses' Health“-Studie 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 konnte¹⁰¹. Eine aktuelle Publikation aus diesen Populationen bestätigt prospektiv den Zusammenhang zwischen gesundem Lebensstil (Nikotinkarenz, BMI < 25 kg/m², regelmäßige körperliche Aktivität, geringer Alkoholkonsum, gesunde Ernährung) und Schlaganfallrisiko¹⁰².

Der Zusammenhang zwischen Natriumaufnahme und Blutdruck ist gut untersucht, Einschränkung der Kochsalzzufuhr führt zu einer Reduktion des Blutdrucks. Andererseits kann sich eine vermehrte Zufuhr von Kalium 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 Schlaganfallrisikos¹⁰³.

6.2. Metabolisches Syndrom

In den letzten Jahren hat sich der Begriff des Metabolischen Syndroms (MetS) als eigenständiger Atherosklerose-Risikofaktor etabliert, wobei mehrere Definitionen vorliegen: a) Die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO)¹⁰⁴ erfordern die Bestimmung der

Insulinresistenz, was die praktische Durchführbarkeit einschränkt und zahlreiche Modifikationen hervorgebracht hat; b) die Definition des National Cholesterol Education Programms (NCEP-ATP III)¹⁰⁵ findet mit den Parametern Bauchumfang, Nüchternblutglukose, HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Blutdruck das Auslangen und ist daher in der Routine gut einsetzbar; c) die Definition der International Diabetes Federation (IDF)¹⁰⁶ unterscheidet sich von den NCEP-Kriterien im Wesentlichen durch unterschiedliche Cut-off-Werte für den Bauchumfang in verschiedenen ethnischen Gruppen. Die Vorschläge liefern bezüglich der Prävalenz durchaus unterschiedliche Ergebnisse, was eine einheitlich anerkannte Definition wünschenswert erscheinen lässt¹⁰⁷.

Grundsätzlich umfasst das metabolische Syndrom Abnormalitäten des Glukosestoffwechsels (Typ-2-Diabetes, gestörte Glukosetoleranz oder gestörter Nüchternblutzucker, Insulinresistenz), abdominelle 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 behaftet¹⁰⁸. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms in einer gesunden österreichischen Population mittleren Alters ist für Männer mit 17,9 % und für Frauen mit 15,3 % anzunehmen¹⁰⁹.

Das metabolische Syndrom ist als Folge bewegungsarmen Lebensstils in Kombination mit diätetischen und genetischen Faktoren anzusehen. Der entscheidende pathophysiologische Mechanismus scheint die Insulinresis-

tenz zu sein, die mit visceraler Adipositas, Entzündung, Diabetes und anderen Abnormalitäten vergesellschaftet ist. Ein Review über fünf prospektive und vier Case-Control-Studien kommt zum Schluss, dass die Insulinresistenz ein Risikofaktor für Schlaganfall sein kann und potenziell auch ein Ansatzpunkt für präventive Strategien ist¹¹⁰. Die Bedeutung des MetS als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und erhöhte Gesamtmortalität ist belegt¹¹¹, rezente Studien belegen auch den Zusammenhang zwischen MetS und Schlaganfallrisiko in verschiedenen Kollektiven^{111–114}. Auch eine aktuelle Metaanalyse identifiziert das MetS als eigenständigen Schlaganfallrisikofaktor¹¹⁵. Studien mit Surrogat-Parametern¹¹⁵ und klinischen Endpunkten¹¹⁶ geben Hinweise, dass das MetS bei Frauen möglicherweise ein bedeutsamerer Risikofaktor als bei Männern ist. Erwähnenswert ist auch, dass die Thrombolyse mit rt-PA bei Vorliegen eines MetS weniger effektiv ist¹¹⁷, wobei eine durch Insulinresistenz und Hyperglykämie verursachte Beeinträchtigung der fibrinolytischen Kapazität ursächlich angeschuldigt wird.

6.3. Homozystein und Vitaminsupplemente

Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang zwischen erhöhten Homozystein-Spiegeln, Atherosklerose, KHK und Schlaganfall^{118, 119}. Menschen in der obersten Quartile des Serumhomozysteins 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-Homozysteinspiegel 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 Daten der NORVIT-Studie an Patien-

Innen mit akutem Myokardinfarkt lassen keinen signifikanten Benefit der Vitamin-B-Substitution zur Sekundärprävention in den ersten 36 Monaten ableiten¹²⁰, nach 5 Jahren fand sich in der Interventionsgruppe allerdings eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos (RR = 0,75; 95% CI: 0,59–0,97; p = 0,03). Die Ergebnisse der HOPE-2-Studie an einem Hochrisikokollektiv zeigen keinen positiven Effekt der Folsäuresubstitution¹²¹. Die

VISP-Studie, eine große placebokontrollierte Studie zum Einsatz von Vitamin B6, Folsäure und Vitamin B12 bei 3.680 SchlaganfallpatientInnen mit erhöhten Homozystein-Spiegeln, zeigte keinen Behandlungseffekt auf die Endpunkte Schlaganfall, koronare Herzkrankheit oder Tod¹²². Eine Metaanalyse konnte demgegenüber zeigen, dass die Zufuhr von B-Vitaminen und Folat zu einer signifikanten Reduktion des

Schlaganfallrisikos führt (RR = 0,82; 95% CI: 0,68–1,0; p = 0,045), wobei die Intervention vorwiegend in der Primärprävention wirksam ist (RR = 0,75; 95% CI: 0,62–0,94; p = 0,002) und mit zunehmender Behandlungsdauer (> 36 Monate) und Reduktion der Homozystein-Spiegel (> 20 %) an Effektivität gewinnt. Für die Sekundärprävention konnte kein positiver Effekt gezeigt werden (RR = 1,04; 95% CI: 0,84–1,29; p = 0,71)¹²³.

Empfehlungen Kapitel 6: Ernährung/metabolisches Syndrom/Homozystein, Vitaminsupplement	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Da eine Blutdrucksenkung wesentlich in der Schlaganfallprävention ist, sind eine verminderte Natriumzufuhr und eine ausreichende Kaliumzufuhr zu empfehlen. Die empfohlene Kochsalzaufnahme beträgt < 2,3 g (100 mmol)/Tag und die empfohlene Kaliumaufnahme ≤ 4,7 g (120 mmol)/Tag.	III, C
Obst- und gemüsereiche Diät sowie gesunder Lebensstil können 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 Sekundärprävention des Schlaganfalls 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 (NASCET¹²⁴, ECST^{125, 126}, Veterans Affairs Cooperative Study Program¹²⁷). Bei PatientInnen mit TIA oder ischämischen Insult und hochgradiger Karotisstenose zeigten alle drei Studien eine eindruckliche relative und absolute Risikoreduktion bei den zur Operation randomisierten PatientInnen. 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. SPACE¹²⁸) auf Werte ≤ 3 der Rankin-Skala begrenzt. Die Rationa-

le 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)¹²⁶ oder mehr als 50 % in der Duplexsonographie oder Angiographie nach den Kriterien des „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“ (NASCET)¹²⁴ 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 Analy-

se beider Studien (NASCET, ECST)^{129, 130} 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^{131, 132}: 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. Bei einer CR > 4 kann eine hochgradige Stenose der A. carotis interna 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^{130, 133}. 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 Schlaganfallrisiko bei 5 %¹³⁴. Auch andere Studien gehen von einem wöchentlichen Risiko bis zu 5 % in der Wartezeit auf eine Operation aus¹³⁵. Der potentielle Nutzen der CEA nimmt daher mit der Zeit ab^{130, 133}. Dies zeigen auch Auswertungen von NASCET und ECST¹³⁰. 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 Stellenwertes 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 Karotisstenose¹³⁰. 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 gesichert¹³⁰. b) Bei kontralateralem Karotisverschluss ist das perioperative Risiko höher als bei offener kontralateraler A. carotis interna. Es ist aber auch für diese Gruppe von Personen der Nutzen der Opera-

tion bei Vorliegen einer symptomatischen Karotisstenose > 70 % (N-Wert) nachgewiesen^{135, 136}. c) Der Nutzen der Operation nimmt mit dem Alter zu und ist in der Gruppe der Personen über 75 Jahre am größten. Wenn keine internistische Kontraindikation vorliegt, gibt es für die symptomatische Karotisstenose keine Altersbegrenzung¹³⁰.

7.1.1.6. Aufklärung/Einwilligung der PatientInnen, Expertise der Abteilung: Das perioperative Risiko der CEA für Tod und Schlaganfall betrug in den Zulassungsstudien (NASCET und ECST) 7,1 %, in der SPACE-Studie¹²⁸ 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 PatientInnen 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^{128, 137} wurden PatientInnen mit symptomatischer Karotisstenose mittels Randomisierung entweder operiert (CEA) oder mittels Stent-PTA (CAS) behandelt. Gegenwärtig liegen die perioperativen bzw. periinterventionellen Ergebnisse vor. Verglichen wurden die kombinierten Ergebnisparameter zusammengesetzt aus den Ereignissen Tod und Schlaganfall in der Zeit zwischen Randomisierung und Tag 30 nach dem Eingriff. Bei einer Zahl von 599 PatientInnen im CAS-Therapiearm und 584 PatientInnen im CEA-Therapiearm bestand kein Unterschied in der Komplikationsrate: 6,84 % vs. 6,34 % (Unterschied: 0,51 %). Die Fallzahl war zu gering, um einen möglichen Unterschied in dieser Dimension zuverlässig feststellen zu können. Dazu wäre eine Zahl von 2.500 PatientInnen 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) vs. 3,77 % (CEA). In einer „Per Protokoll“-Auswertung wurden Personen ausgeschlossen, die entweder nicht behandelt wurden, die Therapiegruppe wechselten oder erst später als 14 Tagen nach Randomisierung behandelt wurden. Hier war der Unterschied im primären Ergebnisparameter zwischen den Gruppen größer: 6,95 % (CAS) versus 5,64 % (CEA). Tendenzuell besteht eine geringe Überlegenheit der CEA. In Subgruppenanalysen 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 %). Eine Subgruppenanalyse von SPACE zeigt, dass bei der Stent-PTA das periinterventionelle Risiko mit dem Alter zunimmt ($p = 0,001$). Für die CEA gibt es keinen Zusammenhang zwischen Alter und perioperativem Risiko ($p = 0,534$). Der Alterseffekt macht sich bei der Stent-PTA ab einem Alter von 68 Jahren besonders bemerkbar: Für ein Alter von 68 Jahren oder jünger liegt das periinterventionelle Risiko bei 2,5 %, bei einem Alter über 68 Jahren liegt das Risiko bei 10,8 %¹³⁸.

Zwischenzeitlich liegen auch die 2-Jahres-Ergebnisse von SPACE vor: Der für den Vergleich zu diesem Zeitpunkt gewählte primäre Ergebnisparameter ist der Anteil der PatientInnen, die perioperativ bzw. periinterventionell versterben oder einen Schlaganfall erleiden plus jeder ipsilaterale Schlaganfall bis zur Nachuntersuchung nach 2 Jahren. Dieser Parameter unterschied sich nicht und betrug 9,5 % in der CAS-Gruppe und 8,8 % in der CEA-Gruppe. Das Risiko für eine Restenose (> 70 %) ist nach 2 Jahren in der CAS-Gruppe signifikant höher (10,7 %) als in der CEA-Gruppe (4,6 %; $p = 0,0009$)¹³⁹. Ob dieser Unterschied klinisch relevant sein wird, wird sich in der geplanten Analyse nach 5 Jahren vermutlich zeigen.

Für die SPACE-Daten wurde analysiert, ob die Verwendung eines Protektionssystems das Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls reduzieren kann. 26 von 418 Patienten erlitten einen Schlaganfall ohne Verwendung eines Protektionssystems (6,22 %). Mit Verwendung eines Protektionssystems lag der Anteil tendenziell höher (12 von 145 Patienten; 8,27 %). Die Art des Stents hatte in dieser Analyse einen signifikanten Einfluß auf das Ergebnis. Die Rate an ipsilateralen Schlag-

anfällen war geringer mit einem „Closed cell“-Design (5,6 %) vergleichen mit einem „Open cell“-Design (11 %). Allerdings beruht diese Aussage auf kleinen Untergruppen, so dass keine wirkliche Evidenz vorliegt¹⁴⁰.

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-Studie¹⁴¹, 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).

Die Ergebnisse der International Carotid Stenting-Studie (ICSS)¹⁴² wurden bei der 18. Europäischen Schlaganfallkonferenz im Mai 2009 in Stockholm vorgestellt. In diese randomisierte Studie wurden 1.710 Patienten mit einer > 50%igen Karotisstenose eingeschlossen (91 % der Patienten hatten eine 70–99%ige ACI-Stenose), die sowohl für die Behandlung mittels CEA oder Carotis-Stenting (CAS, bei 80 % der Eingriffe wurde ein distales Protektionssystem eingesetzt) infrage kamen. Wert gelegt wurde auf eine entsprechende Erfahrung der Zentren. Der primäre kombinierte Sicherheitsendpunkt (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod) wurde nach 120 Tagen von signifikant mehr Patienten in der CAS-Gruppe erreicht (8,5 %) als in der CEA-Gruppe (5,1 %; HR = 1,73; 95% CI: 1,18–2,52; p = 0,004). Auch in der Per-Protokoll-Auswertung der Ergebnisse nach 30 Tagen ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der CEA (4 % vs. 7,4 %). Berücksichtigt man in dieser Per-Protokoll-Auswertung die 30-Tage-Ergebnisse für einen kombinierten Endpunkt bestehend aus Tod oder Schlaganfall mit Behinderung, dann waren die Werte 2,2 % für die CEA bzw. 3,1 % für die CAS (HR = 1,43; 95% CI: 0,79–2,59; p = 0,23). In einer Kernspintomographie-Substudie fanden sich bei 50 von

108 Personen (46,3 %) nach Stent-PTA klinisch stumme Läsionen in der Diffusionsgewichteten MRI. Bei der CEA fanden sich DWI-positive Läsionen bei 13 von 92 Patienten (14,1 %).

7.2. Asymptomatische Karotisstenose

7.2.1. CEA asymptomatischer Karotisstenosen: Nutzen und Risiko der CEA einer asymptomatischen Karotisstenose wurde in 2 randomisierten Studien untersucht (ACAS¹⁴³, ACST¹⁴⁴). Bei einer hochgradigen asymptomatischen Karotisstenose (> 60 %; N-Wert in ACAS; E-Wert in ACST) besteht über einen Zeitraum von 5 Jahren ein ipsilaterales Schlaganfallrisiko 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 Schlaganfallrisikos) der CEA beträgt damit ca. 5 % über ein Zeitraum von 5 Jahren (1 % pro Jahr). Die Möglichkeit, mittels 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“¹⁴⁵.

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 die PatientInnen 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 Schlaganfallrisiko 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 versus 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.

Empfehlungen Kapitel 7:

Symptomatische und asymptomatische Karotisstenosen

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

Symptomatische Karotisstenose

Die Karotis-Endarteriektomie (CEA) stellt die Standardbehandlung der symptomatischen hochgradigen Karotisstenose dar.

I, A

Empfehlungen Kapitel 7 (Fortsetzung)	
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 Neurologen/der Neurologin (prä- und postoperativ), perioperatives Risiko (Tod/Schlaganfall) < 6 %.	IV, GCP
Eine randomisierte Studie (SPACE) zeigt, dass die Stent-PTA in Bezug auf das periinterventionelle Risiko (Tod/Schlaganfall) vergleichbare Ergebnisse erzielen kann. Auch die 2-Jahres-Ergebnisse zeigen vergleichbare Ergebnisse im klinischen Endpunkt (periinterventioneller bzw. perioperativer Tod und Schlaganfall sowie ipsilateraler Schlaganfall bis zur 2-Jahres-Untersuchung). 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. Die Subgruppenanalyse von SPACE zeigt, dass das periinterventionelle Risiko bei der Stent-PTA mit dem Alter signifikant zunimmt. Die 2-Jahres-Nachuntersuchung zeigt auch, dass die Restenoserate (Stenosegrad 70 %) bei der Stent-PTA höher ist als bei der Karotisoperation (10,7 % versus 4,6 %).	II, B
Die International-Carotid-Stenting-Studie (ICSS) liefert Ergebnisse, die zeigen, dass die CEA sicherer ist als die Stent-PTA. Das Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod liegt nach 120 Tagen bei 5,1 % (CEA) bzw. 8,5 % (Stent-PTA). Der Unterschied war signifikant. Der Unterschied war zu einem großen Teil verursacht durch Schlaganfälle ohne Behinderung. Nach ICSS bleibt die CEA die Methode der Wahl zur Behandlung einer symptomatischen Karotisstenose.	II, B
Mögliche Indikationen für Stent-PTA sind Rezidivstenosen nach CEA, strahleninduzierte und operativ nicht zugängliche Karotisstenosen.	III, C
Asymptomatische Karotisstenose	
Die CEA einer hochgradigen, asymptomatischen Karotisstenose reduziert das Schlaganfallrisiko. 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 perioperativem 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; 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 NeurologInnen); 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

Ein persistierendes Foramen ovale (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 Overell¹⁴⁶ 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 (Odds Ratio [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). Eine 2007 publizierte prospektive Studie zeigte, dass im Vergleich zu PatientInnen mit bekannter Schlaganfallursache bei kryptogenem Insult in allen Altersgruppen eine signifi-

kant höhere PFO-Assoziation besteht. Die PFO-Prävalenz betrug in der Altersgruppe < 55 Jahre 43,9 % (OR = 4,7) versus 14,3 % und bei den über 55-Jährigen 28,3 % (OR = 2,92) versus 11,9 %¹⁴⁷. Die 2006 publizierte SPARC-Studie¹⁴⁸ zur Erhebung potentieller 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 PFO (n.s.). Interessant war auch, dass in dieser Studie sowohl die Größe des PFO als auch die venöse Thrombembolie 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 Overell et al.¹⁴⁶ 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 %)¹⁴⁹. 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 Septumabnormalität (RR = 3,72; 95% CI: 0,88–15,71; $p = 0,074$)¹⁴⁸.

8.1. Sekundärprävention

Das Risiko eines Zweitereignisses nach erfolgreichem kryptogenem Schlaganfall ist bei PatientInnen mit alleinigem PFO generell sehr gering. Nach der ersten großen multizentrischen Studie von Mas 2001 (PFO-ASA-Studie)¹⁵⁰ 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: 0,3–4,3), 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 war 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)¹⁵⁰. 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 kryptogenem Schlaganfall bei PatientInnen mit PFO + ASA im Vergleich zu isoliertem PFO zeigte (OR = 7,27; 95% CI: 1,5–35,22; $p = 0,014$)¹⁵¹.

Die zweite große und einzige randomisierte Studie, die sogenannte PICSS-Studie¹⁵² (eine Substudie der WARSS-Studie), zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des 2-Jahres-Rezidivrisikos bei PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall mit und ohne PFO (HR = 1,17; 95% CI: 0,60–2,37; $p = 0,65$; Ereignisrate: 14,3 % versus 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 (Ereignisrate 16,5 % vs. 13,2 %; HR = 1,29; 95% CI: 0,63–2,64; $p = 0,49$). 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 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)¹⁵³.

8.2. Therapeutische Prinzipien

Generell kann eine medikamentöse Verände-

rung der Gerinnungs- oder Thrombozytenfunktion mittels Thrombozytenfunktionshemmern 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 abgeschlossen¹⁵⁴. 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 interventionellen Therapie, bei letzterer wurde dafür eine interventionelle Komplikationsrate von 1,5–7,9 % dokumentiert¹⁵⁵. 2007 wurden die Ergebnisse der TACET-Studie (The Austrian Paradoxical Cerebral Embolism Trial), einer österreichischen prospektiven, nicht randomisierten Multicenterstudie vorgestellt. Unter 201 PatientInnen mit Schlaganfall und/oder TIA und kardialen oder pulmonalen Rechts-Links-Shunts fand sich ein Trend ($p = 0,144$) zu weniger Rezidivereignissen nach interventioneller (4 TIA) als unter konservativ-medikamentöser Therapie (11 TIA, 5 Schlaganfälle)¹⁵⁶.

Sowohl die FDA als auch europäische kardiologische und neurologische Gesellschaften haben in den letzten Jahren Behandlungsalgorithmen hinsichtlich des medikamentösen und interventionellen Vorgehens in der Primär- und Sekundärprävention bei PatientInnen mit TIA oder Schlaganfall und PFO publiziert^{29, 157–159}. Gemeinsamer Tenor dieser Expertengremien ist, dass bei zerebrovaskulär asymptomatischen Personen mit PFO generell und insbesondere in Hinblick auf den Einsatz einer OAK oder interventionellen Therapie keine Behandlungsbedürftigkeit besteht. Nach den publizierten Schlaganfallrichtlinien sollten PFO-PatientInnen mit erstmaligem Schlaganfall oder erstmalig-

ger TIA und PFO medikamentös mit TFH behandelt werden. Erst bei Schlaganfallrezi-div(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 und der Aufbau von Registern im Gang^{154, 160}.

Empfehlungen Kapitel 8: 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 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 Schlaganfall und Vorliegen eines 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) präinterventionelle 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

9. Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Demenz ist die zweithäufigste Ursache für demenzielle Erkrankungen im höheren Lebensalter. Die Ursache vaskulärer Demenzen ist 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 Schwere¹⁶¹. 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 möglich¹⁶². Die subkortikale ischämische vaskuläre Demenz, die homogenste Form der vaskulären Demenzen, wird verursacht durch eine Kleingefäßberkrankung

des Gehirns mit Lakunen und ausgedehnten Marklagerhyperintensitäten des Gehirns im MRI¹⁶³. 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 Erkrankung¹⁶³: 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, dann nur für die subkortikale vaskuläre Demenz. Alle anderen vaskulären Subtypen der Demenz sind trotz unterschiedlichster 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 kli-

nischen 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 arterieller Hypertonie. Hier zeigt sich, dass mittels antihypertensiver Therapien kognitive Dysfunktionen reduziert werden können. Die Syst-Eur-Studie¹⁶⁴ (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 Kalziumkanalblocker Nitrendipin die

Inzidenz von Demenz signifikant reduzierte. Die HOPE-Studie⁶⁹ liefert ähnliche Ergebnisse. In der Sekundärprävention wurde im Rahmen der PROGRESS-Studie⁷⁰ eine Subgruppenanalyse bezüglich Entwicklung einer Demenz durchgeführt. Es zeigte sich ein positiver Trend in der Verumgruppe (Perindopril mit oder ohne Indapamid) gegenüber der Placebogruppe (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 Placebokontrolliertem, doppelblindem Design die Wirksamkeit des Cholinesterasehemmers Donepezil überprüften^{165, 166}. In der Studie 307¹⁶⁵ 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 308¹⁶⁶ 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 nichtvalidierten 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 Placebogruppe 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-PatientInnen mit zerebrovaskulärer Erkrankung und ein Trend bei Personen mit vaskulärer Demenz. Nur Personen mit Mischformen der Demenz zeigten auch signifikante Unterschie-

de bezüglich des globalen klinischen Eindrucks¹⁶⁷.

Für Rivastigmin bestehen nur offene Studien mit kleinen Fallzahlen, die positive kognitive Effekte, aber auch Effekte in Hinblick auf Verhaltensstörungen erbrachten¹⁶⁸. Eine placebokontrollierte, 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^{169, 170}. Beide Studien brachten den Donepezil-Studien ähnliche Ergebnisse, 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, Oxiracetam, Piracetam, Ginkgo biloba oder Naftidrofuryl liegen Einzelstudien vor. Die Studien zeigen sämtliche Effekte in unterschiedlichen Bereichen kognitiver 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.

Empfehlungen Kapitel 9: 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 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 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 Cholinesterasehemmern 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. Intrazerebrale Hämatoome

Nichttraumatische intrazerebrale Hämatoome (ICH) sind für 10–20 % aller Schlaganfälle verantwortlich. Alter, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, übermäßiger Alkoholkonsum sowie – in geringem Ausmaß – Nikotinabusus und Diabetes mellitus sind Risikofaktoren, eine intrazerebrale Blutung zu entwickeln^{171, 172}. Darüber hinaus haben sich in der MR-Untersuchung darstellbare Mikroblutungen ebenfalls als Risikofaktor, ein ICH-Rezidiv zu entwickeln, dargestellt^{173, 174}. Die zerebrale Bildgebung ist für die Diagnostik eines ICH unverzichtbar, in der Akutphase ist das cCT der Goldstandard, dieses sollte frühstmöglich durchgeführt und 6–12 Stunden nach der Erstuntersuchung wiederholt werden, um das bei über 70 % der PatientInnen gesehene Größenwachstum des ICH objektivieren zu können¹⁷⁵.

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 PatientInnen mit deutlich erhöhtem systolischem, diastolischem oder mittlerem arteriellem Druck (MAP) bei ICH eine erhöhte Morbidity und Mortalität aufweisen¹⁷⁶ und eine exzessive arterielle Hypertonie zur Nachblutung bzw. Hämatomgrößenzunahme prädestiniert, andererseits eine ausgeprägte Hypotonie die Perihämatom-Ischämie fördert, muss ein invasives Blutdruckmanagement bei PatientInnen mit hypertensiver Massenblutung gefordert werden. Idealerweise sind MAP-Werte von um (<) 130 mmHg anzustreben. Die im Mai 2008 publizierte INTERACT-Studie¹⁷⁷ zeigte, dass eine intensive Blutdrucksenkung mittels intravenöser antihypertensiver Therapie auf Werte von < 150/85 mmHg innerhalb von 6 Stunden gleich gut vertragen wird wie mittels konventioneller blutdrucksenkender Maßnahmen auf Werte von 165/90 mmHg innerhalb

von 6 Stunden. Trotz der in dieser Studie gezeigten Reduktion der Größenzunahme der hypertensiven intrazerebralen Blutung zeigte sich kein meßbarer Effekt auf das neurologische Langzeitergebnis. Eine vergleichbare Studie über die Sicherheit und Machbarkeit der aktiven Blutdruckkontrolle (ATACH Trial) wurde kürzlich beim American Heart Association and American Stroke Association Meeting in New Orleans als Abstract vorgestellt, eine detaillierte Publikation steht noch aus. Die beiden Follow-up-Studien INTERACT II und ATACH II werden vermutlich in der Lage sein, das Thema des bestmöglichen Blutdruckmanagements besser zu konkretisieren und entsprechende Richtlinien zu erlauben. Bei erhöhtem Hirndruck sind alle intensivmedizinischen Maßnahmen angezeigt, frühzeitige mechanische Ventilation und Osmotherapie führen zu einer 3-Jahres-Überlebensrate von 57 %, wobei 42 % davon Selbständigkeit erreichen¹⁷⁸.

Da ein Hämatomwachstum bei fast drei Viertel der PatientInnen 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 darstellt¹⁷⁵, wurde 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 % versus 29 %), in einer großen Phase-III-Studie, deren Rekrutierung im November 2006 abgeschlossen wurde, überprüft. Dabei kommen geänderte Dosierungen zum Einsatz mit dem Ziel, die in der Phase-IIb-Studie¹⁷⁹ leicht erhöhten Raten thromboembolischer Komplikationen zu reduzieren. Die Daten der FAST-Studie wurden im Mai 2008 publiziert. Der signifikanten Reduktion des Größenzunahmes der intrazerebralen Blutung unter Therapie mit rekombinatem Faktor VIIa steht

allerdings keine Verbesserung von Mortalität und 90-Tage-Morbidity gegenüber. Wenngleich Subgruppenanalysen Hinweise geben, dass PatientInnen mit einem Hämatomvolumen < 60 ml und ohne Einbruch in das Ventrikelsystem von einer solchen hämostatischen Therapie profitieren würden, kann im Lichte der publizierten Ergebnisse eine Empfehlung für die Anwendung von rFVIIa bei hypertensiver intrazerebraler Blutung nicht gegeben werden¹⁸⁰.

In der STICH-Studie¹⁸¹ (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 Durchmesser 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^{182–184}. Allerdings wurde von der FDA Urokinase zur intraventrikulären Applikation wegen der potentiellen Gefahr einer Cytomegalievirus-Kontamination zurückgezogen.

Weitere interventionelle therapeutische Strategien existieren derzeit nicht, die Versorgung auf spezialisierten Einheiten, insbesondere auf neurologischen Intensivstationen, ist allerdings Grundvoraussetzung für das bestmögliche Management¹⁸⁵, dies inkludiert auch bestmögliche palliative Betreuung¹⁸⁶. Während biochemische Prognose-Marker sich nicht etablieren konnten, wurde kürzlich die Pyramidenbahn-Traktographie als prognostisches Instrument für die motorische Erholungsfähigkeit bei ICH-PatientInnen in Diskussion gebracht¹⁸⁷.

Empfehlungen Kapitel 10: Spontane intrazerebrale Hämatoome

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

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

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 (Zielblutdruckwert: 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 Hydrocephalus und zur Einklemmung führen. Liegt ein akuter Verschlusshydrocephalus 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 suboccipitale Kraniotomie kann sowohl die Kompression auf den Hirnstamm als auch den Hydrocephalus bei großen raumfordernden Kleinhirnininfarkten beheben 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 kann¹⁸⁸.

11.2. Dekompressive Kraniotomie bei raumfordernden Hemisphäreninfarkten

In einer in „Lancet Neurology“ erschienenen Analyse der Daten von 3 prospektiven rando-

misierten Studien (DECIMAL, DESTINY, HAMILLET), die insgesamt 93 PatientInnen im Alter von 18–60 Jahren inkludierten, wurde gezeigt, dass eine dekompressive Kraniotomie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptome des malignen raumfordernden Medialinfarktes die Mortalität signifikant senkt und die Zahl der PatientInnen mit einem günstigen funktionellen Outcome erhöht¹⁸⁹. 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 nichtoperierten PatientInnengruppe bei 29 % (mRS 2: 2,5 %; mRS 3: 19 %; mRS 4: 2,5 %; mRS 5: 5 %). Signifikant mehr PatientInnen überlebten mit einem mRS ≤ 4: 75 % versus 24 % (wobei allerdings der Anteil der PatientInnen mit einem mRS von 4 in der operierten Gruppe 31 % betrug) und mit einem mRS ≤ 3: 43 % versus 21 %. Der Effekt der Dekompressionskraniotomie war in allen 3

Studien gleichermaßen konsistent vorhanden.

Ein offenes Problem sind die Fragen nach dem Gewinn an Lebensqualität durch die Operation und inwieweit diese davon beeinflusst wird, ob die Dekompression die dominante oder die nichtdominante Hemisphäre betrifft. Die Autoren empfehlen deshalb trotz dieser Ergebnisse, die Indikation zur dekompressiven Kraniotomie auf einer individuellen Basis bei jeder einzelnen Patientin bzw. 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^{189, 190}. Bei PatientInnen mit klinischen Zeichen der transtentoriellen Einklemmung 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 PatientInnen bzw. deren 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.

Empfehlungen Kapitel 11: Dekompressive Kraniotomie bei raumfordernden Hirninfarkten	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Die dekompressive suboccipitale 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

Empfehlungen Kapitel 11 (Fortsetzung)

Die dekompressive Kraniotomie beim malignen raumfordernden Mediainfarkt, durchgeführt möglichst 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. deren 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, intravenösem Zugang und Gabe von Ringerlaktat, Absaugen und Intubationsbereitschaft muss das Krankenhaus bzw. die Stroke Unit anvisiert werden^{191–193}.

12.2. Intrahospitaldiagnostik

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

12.2.2. Differenzialdiagnostisches Assessment: Das differentialdiagnostische Assessment muss 5 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) Differentialdiagnose des Schlaganfalls in Hinblick auf die Morphologie wie ischämischer Infarkt, intrazerebrales Hämatom, Subarachnoidalblutung, venöser Infarkt; d) Differenzierung in Bezug auf Ätiologie und Mechanismen des Schlaganfalls: Veränderungen der großen und kleinen hirnversorgenden Gefäße (Atherosklerose und Arteriosklerose,

Dissektion, Angiopathien, Vaskulitis) mit Thromboembolien, Stenosen, Verschlüssen, kardiogene Ursachen und paradoxe Embolien, Gefäßmißbildungen, Thrombosen venöser Blutleiter, Störungen des Blutes und der Gerinnung etc.; e) Differenzierung einer TIA ohne Infarkt und einer TIA mit Infarkt. Dazu ist die Durchführung einer MRT mit Diffusionsgewichtung nötig. Die Differenzierung ist klinisch bedeutungsvoll, da die TIA mit Infarkt ein höheres Rezidivrisiko hat. **Tabelle 2** gibt einen entsprechenden Diagnosealgorithmus zur Hilfestellung¹⁹⁴.

12.2.3. Notfalldiagnostik im Krankenhaus: Um eine Differenzierung der Ätiopathogenese vornehmen zu können und die Lyse-Entscheidung herbeizuführen, ist eine Notfalldiagnostik im Krankenhaus erforderlich: a) Neurologischer Status inklusive NIH-SS; b) Akutlabor (Blutbild und Gerinnung etc.); c) Computertomographie und CT-Angiographie (fakultativ), alternativ Magnetresonanztomographie und MR-Angiographie (fakultativ) des Gehirns inklusive Diffusion und Perfusion (fakultativ); d) Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Thrombolyse^{191–195}.

Das Armamentarium der Zusatzuntersuchungen enthält Hämatologie, Gerinnungsfaktoren, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Herzenzyme, CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit,

EKG, Farbduplexsonographie der Hals- und Hirngefäße, CT oder MRT inklusive CTA oder MRA sowie ergänzende Zusatzdiagnostik mit Echokardiographie, Langzeit-EKG und speziellen Gerinnungsuntersuchungen.

Die cerebrale CT ist noch immer die wichtigste apparative Untersuchung bei SchlaganfallpatientInnen (einfache Durchführung und Verfügbarkeit), die unverzüglich durchgeführt werden muss^{195, 196}. Dabei kann zwischen hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen unterschieden werden. Die CT-Angiographie gibt Informationen über die großen extra- und intrakraniellen Arterien sowie 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^{194–196}. 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 Interpre-

Tab. 2 Diagnosealgorithmus zur Schlaganfalldifferenzierung

Klinik	Diagnoseziele	bildgebendes Verfahren
Thrombolyse unter 3 h	Blutungsausschluss	CT oder MRT (DWI, T ₂ * GRE)
PatientInnen im 3–4,5 h Fenster Nonresponder innerhalb 3 h	Ausschluss einer KI für i.v.-Lyse Auswahl für interventionelle Rekanalisation	MRT (DWI, PWI), MRA MRT (DWI), MRA oder CT + CTA
Postakutphase des Schlaganfalls	Schlaganfallätiologie Gefäßpathologie	MRT, T ₂ * GRE, MRA
TIA	Ausschluss nichtischämischer Ursachen Rezidivrisikoeinschätzung	CT MRT (DWI) + MRA

tation der MRA. Ist diese nicht gegeben und würde die MRA zur Verzögerung der allenfalls anschließenden Thrombolyse führen, sollte auf die MRA verzichtet werden.

SchlaganfallpatientInnen sind immer als medizinischer Notfall zu betrachten. Dabei ist die transiente ischämische Attacke (TIA) als klinische Manifestation einer zerebralen Ischämie zu werten und muss deshalb demselben diagnostischen Management unterliegen¹⁹⁷. Mit Hilfe der diffusionsgewichteten MRT kann eine TIA ohne und mit Infarkt unterschieden werden. Die TIA mit Infarkt hat eine schlechtere Prognose und kann eine intensivere Behandlung erfordern¹⁹⁸. Zur Risikostratifizierung einer TIA kann eine Diffusions-MRT hilfreich sein¹⁹⁴.

Ultraschalluntersuchungen der extra- und intrakraniellen Gefäße sowie 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 Schlaganfall-diagnostik: Alle SchlaganfallpatientInnen müssen nach diagnostischen Standards untersucht werden. Nach allfälliger Thrombolyseentscheidung ist eine weiterführende Schlaganfalldiagnostik durchzuführen.

12.2.4.1. Stufe 1 bzw. obligate Untersuchun-

gen: 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 PatientInnen < 60 Jahren); b) MRA (kontrastmittelunterstützt zur Beurteilung der extrakraniellen hirnversorgenden 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.

Empfehlungen Kapitel 12: 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 NIH-SS; b) Akutlabor (Blutbild und Gerinnung); c) CCT – alternativ MRT des Gehirns inklusive Diffusion und Perfusion; d) Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Thrombolyse.	IV, GCP
Obligate Untersuchungen im Krankenhaus: 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 internen und externen Hirnarterien; d) CCT	IV, GCP
Fakultative Untersuchungen im Krankenhaus: a) Echokardiographie (vor allem bei Endokarditis-Verdacht, PFO-Diagnostik, Rhythmusstörungen und bei PatientInnen < 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

13. Post-Stroke Depression

Nach einem Schlaganfall entwickelt etwa ein Drittel aller PatientInnen eine Depression. In verschiedenen populationsbezogenen Studien lag die Häufigkeit einer neu aufgetretenen Depression in einem Zeitraum von 1–12 Monaten nach Schlaganfall zwischen 18 % und 47 %.¹⁹⁹ Faktoren und Merkmale, die mit einem erhöhten Risiko des Auftretens einer Post-Stroke Depression (PSD) verknüpft sind, können sein: Alter, Schweregrad des Schlaganfalls, Schwere der Behinderung durch den Schlaganfall und kognitive Beeinträchtigung²⁰⁰.

Weitere in einzelnen Forschungsarbeiten erhobene für PSD prädiaktive Faktoren waren soziale Isolation²⁰¹, weibliches Geschlecht^{202, 203} und sogenanntes „crying behaviour“ inklusive Katastrophenreaktion in der Akutphase²⁰⁴.

Zusätzlich zum Leidensdruck durch die Depression selbst führt die PSD zu einer Reduktion der Lebensqualität von PatientInnen und Angehörigen. Weiters ist ein negativer Einfluss der PSD auf die Alltagsfähigkeiten nach einem Schlaganfall gezeigt worden^{205, 206}.

13.1. Diagnose einer PSD

Es existiert kein anerkannter Standard für die Diagnose der PSD. In Studien ist die Verwendung von Depressionsskalen wie der Hamilton Depression Rating Scale oder der Geriatric Depression Scale gebräuchlich. Von den verschiedenen Diagnosesystemen wird am häufigsten DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) verwendet. Schwierigkeiten bestehen häufig in der Differenzierung zwischen Symptomen, die sowohl einer Depression als auch der lokalen zerebralen Schädigung durch den Schlaganfall zugeschrieben werden können (z. B. Apathie oder Antriebsarmut).

13.2. Behandlung einer PSD

Eine schwere depressive Episode („major depression“) nach Schlaganfall sollte analog zu einer nicht mit Schlaganfall assoziierten schweren Depression mit Antidepressiva (AD) pharmakologisch behandelt werden. In einem Cochrane Review²⁰⁷ wurden 16 Studien mit insgesamt 17 Interventionen bei 1.655 TeilnehmerInnen analysiert, zwölf davon waren Pharmakotherapiestudien (1 Citalopram, 2 Fluoxetin, 1 Sertralin, 3 Paroxetin, 1 Amitriptylin, 1 Nortriptylin, 1 Aniracetam, 1 Trazodon, 1 Reboxetin, 1 Deanxit), vier benutzten Intervention als psychotherapeutisches Verfahren. Die Metaanalyse von 12 Medikamentenstudien mit 1.121 Teilnehmern zeigte einen positiven Effekt der pharmakologischen Therapie hinsichtlich der Remission der Depression mit einer gepoolten OR von 0,47 (95% CI = 0,22–0,98). Fünf Studien mit insgesamt 411 PatientInnen wurden hinsichtlich 50%iger Reduktion von Depressions-Symptomscores ausgewertet. Dabei zeigte sich ebenfalls ein günstiger Effekt der antidepressiven Behandlung (OR 0,22, 95% CI = 0,09 bis 0,52). Die meisten analysierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) waren von der Fallzahl her klein und heterogen bezüglich der PatientInnencharakteristik und des Outcome assessment. Daher kommt die Evidenz dieser Metaanalyse nicht einer Klasse-I-Studie gleich. Eine weitere, in der aktuellen Cochrane-Publikation noch nicht enthaltene Studie testete Nefiracetam²⁰⁸ ohne signifikanten Wirkungsnachweis, Reboxetin²⁰⁹ (im Review enthalten) war wirksam in einem kleinen RCT bei spät einsetzender PSD. Keine Evidenz aus RCT existiert zu den neueren Antidepressiva Milnacipran, Mirtazapin, Venlafaxin und Duloxetin. In einer weiteren Metaanalyse²¹⁰ von 16 RCT mit 1.320 PatientInnen zeigte sich in der gepoolten Auswertung ein signifi-

kanter Effekt der Therapie mit Antidepressiva hinsichtlich der Rate difference (RD) von PSD zum Studienendpunkt (gepoolte RD 0,23; 95% CI = 0,03–0,43). Eine längere Therapie korrelierte dabei positiv mit der Verbesserung der Depressions-Scores. Insgesamt besteht für die medikamentöse Behandlung der PSD keine Klasse-I-Evidenz, aufgrund der Daten kann aber eine Grad-B-Empfehlung zur medikamentösen Behandlung gegeben werden. Dass psychotherapeutische Verfahren depressive Symptome einer PSD verbessern können, konnte im Cochrane Review nicht bewiesen werden. Analysiert wurden dabei vier Studien (mit Problem-solving therapy²¹¹ und mit Cognitive-behavioral therapy²¹², Motivational interviewing²¹³ und unterstützende psychoedukative Intervention²¹⁴). Bezüglich der optimalen Dauer einer pharmakologischen antidepressiven Therapie einer PSD existieren keine Studiendaten. Nach Konsensempfehlung verschiedener Expertengruppen wird eine Behandlungsdauer von mindestens vier bis sechs Monaten empfohlen^{215, 216}. Nach Remission der PSD sollten AD noch für wenigstens vier Monate weiter gegeben werden²¹⁷.

13.3. Prävention einer PSD

Ein weiterer Cochrane Review²¹⁸ befasste sich mit Interventionsstrategien zur Prävention einer PSD. Elf Medikamentenstudien wurden als adäquat eingestuft und analysiert. Bezüglich der Risikoreduktion des Auftretens der PSD wurden sechs Studien mit jeweils geringen Fallzahlen analysiert. Der Review bewertete diese Studien allerdings als zu heterogen und analysierte sie daher nicht gepoolt. Auch die mittlere Differenz von Depression-Scores (HADS) wurde bei fünf Studien nichtgepoolt ausgewertet, dabei konnte kein Unterschied zwischen Placebo und AD festgestellt wer-

den. Eine weitere Metaanalyse²¹⁹ bewertete zehn Studien (sechs davon waren auch im Cochrane Review inkludiert) und fanden in der gepoolten Analyse von 639 PatientInnen eine signifikante RD hinsichtlich einer neu entwickelten PSD von –0,17 (95% CI = –0,26 bis –0,81). Darunter waren allerdings nur vier randomisierte Studien, fünf waren doppelblind, aber nicht randomisiert, eine Studie war offen und nicht randomisiert.

In einer kürzlich publizierten Studie²²⁰, die im Cochrane Review nicht enthalten ist, konnte durch eine prophylaktische Behandlung mit Escitalopram eine Reduktion von PSD erreicht werden, sodass für diese Substanz nun eine gewisse Studienevidenz besteht. Dabei wurden 179 PatientInnen in drei Gruppen (Placebo, Escitalopram und Problem-solving therapy) randomisiert. Die Fallzahl war auf eine power von 80 % bei einem α -Signifikanzniveau von 0,05 kalkuliert. Im Beobachtungszeitraum entwickelten 22,4 % in der Placebogruppe eine Depression, in der Escitalopramgruppe nur 8,5 % ($p < 0,001$), dies entspricht einer NNT von 7,2.

Psychotherapeutische Verfahren im weiteren Sinne sind nach der Analyse gepoolter Daten von vier Studien²¹⁸ (mit Problem-solvingtherapy und mit Motivational interviewing) in der Prävention der PSD möglicherweise effektiv, es zeigte sich eine Verbesserung in der Rate des primären Outcomes (Odds Ratio für Depression bei Behandlungsende = 0,64; 95% CI: 0,42–0,98) und eine signifikante Verbesserung der Depressions-Scores (mittlere Differenz der GHQ-28 Scale = –1,37; 95% CI: –2,33 bis –0,40). In der erwähnten Arbeit von Robinson et al. ergab sich in der Behandlungsgruppe mit Problem-solving therapy eine im Vergleich zu Placebo reduzierte Rate von PSD (11,9 versus 22,4 %); dieses Ergebnis war signifikant.

Empfehlungen Kapitel 13: Post-Stroke Depression	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Die Post-Stroke Depression stellt ein signifikantes Problem dar und sollte im Rahmen der Behandlung oder Nachsorge erkannt werden.	I, A
Eine medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva erhöht die Chance einer Remission der Post-Stroke Depression und kann depressive Symptome verringern.	II, B
Als präventive Interventionen sind stützende psychotherapeutische Verfahren und SSRI wahrscheinlich hilfreich.	II, B
Eine schwere depressive Episode („major depression“) nach Schlaganfall sollte analog zu einer nicht mit Schlaganfall assoziierten schweren Depression mit Antidepressiva pharmakologisch behandelt werden.	IV, C

Im Falle einer Behandlung wird eine Behandlungsdauer von mindestens vier bis sechs Monaten empfohlen. Nach Remission der Post-Stroke Depression sollten Antidepressiva noch für wenigstens vier Monate weitergegeben werden.

IV, C

14. Rauchen, Raucherentwöhnung

Rauchen gehört zu den modifizierbaren Risikofaktoren und erhöht nach Korrektur für andere Risikofaktoren das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall um ca. das Doppelte (im Durchschnitt der Studien um den Faktor 1,8)^{221–224}. Dieser Effekt ist bei Frauen und Männern gleich^{225, 226}. Das Risiko für einen hämorrhagischen Infarkt ist bei RaucherInnen sogar um das 2- bis 4-Fache erhöht^{227, 228}. Eine Metaanalyse aus 32 Studien²²⁹ zeigte eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos um den Faktor 1,9 gegenüber NichtraucherInnen und eine Erhöhung des Risikos für eine Subarachnoidalblutung um den Faktor 2,9. Bereits 1989 wurde somit in einem Bericht des amerikanischen Gesundheitsministeriums der definitive Zusammenhang zwischen Rauchen und einerseits ischämischen, andererseits hämorrhagischen Infarkten festgelegt⁷⁴.

In Kombination mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva ist das Schlaganfallrisiko gegenüber Nichtraucherinnen sogar um den Faktor 7,2 erhöht²³⁰. Das Risiko eines hämorrhagischen Infarktes ist bei Pilleneinnahme und Rauchen um den Faktor 3,7 erhöht²³¹. Ein weiterer substanzialer Risikofaktor für einen Schlaganfall ist die Exposition von umgebungsbedingtem Tabakrauch (= Passivrauchen). Aufgrund der geringeren Dosis beim Passivrauchen im Vergleich zum Aktivrauchen ist es erstaunlich, dass die Risikoerhöhung nicht wesentlich von der Verdopplung des Risikos bei aktiven RaucherInnen abzuweichen scheint²³². Dies könnte mit einem „Schwellenwert“ für die Tabakrauchexposition von PassivraucherInnen im Gegensatz zu einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung zu erklären sein.

Da viele Raucher auch einen erhöhten Alkoholkonsum haben und Alkohol pathologische Gefäßprozesse erhöht, steigt damit auch das Risiko für Schlaganfälle²³³.

Nach einer Nikotinentwöhnung und einem

absoluten Rauchstopp über 5 Jahre ist das Schlaganfallrisiko in Bezug auf Nichtraucher nicht mehr erhöht²³⁴. Die Methodik dieser Studien ist jedoch für eine endgültige Aussage nicht geeignet (keine randomisierten Studien).

14.1. Empfehlungen für die Prävention

Aufgrund der klaren Assoziation von Rauchen und Schlaganfall wird die primäre Abstinenz bzw. für Raucher die absolute Nikotinkarenz empfohlen. Weiters wird die Vermeidung von Passivrauchen zur Schlaganfallprophylaxe dringend nahegelegt (z. B. Arbeitsplatz²²⁴).

14.2. Behandlung von Tabakabhängigkeit

Aus neurologischer Sicht zeigen Beobachtungsstudien eine ausreichende Evidenz für eine Abnahme des Schlaganfallrisikos nach Raucherentwöhnung. Randomisierte, kontrollierte Studien wären notwendig, sind aber aus ethischen Gründen nur sehr schwierig durchführbar.

Für PatientInnen mit Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke, welche im letzten Jahr geraucht haben, werden eine absolute Nikotinkarenz, eine Vermeidung von Passivrauchen und natürlich auch eine Raucherentwöhnungstherapie empfohlen²³⁵.

In der Therapie der Rauchabhängigkeit ist der Gebrauch von Nikotinersatz, von Varenicline

und von Bupropion als effektiv nachgewiesen. Nikotinersatzpräparate (Nikotinpflaster, Sublingualtablette, Nasalspray, Inhalator, Nikotinkaugummi) wirken vor allem bei Rauchabhängigen mit einem Fagerströmtest ≥ 5 . Diese Präparate sind sowohl für die Entzugsbehandlung, gegen das Verlangen in rauchfreien Episoden wie auch zur Reduktion der Zigarettenmenge geeignet. Eine Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2008 zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, mit dem Rauchen aufzuhören, um den Faktor 1,6 erhöht ist²³⁶.

14.3. Antidepressiva

Bupropion ist ein selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2007 zeigte unter einer Therapie mit Bupropion eine Verdopplung der Abstinenzraten²³⁷.

14.4. Neuere medikamentöse Therapien

Vareniclin ist ein partieller Alpha-4-beta-2-Nikotinrezeptoragonist. In zwei Phase-III-Studien konnte gezeigt werden, dass Vareniclin im Langzeitverlauf das Rauchverhalten im Vergleich zu Placebo um den Faktor 3 verbessert, andererseits einer Therapie mit Bupropion überlegen ist^{238–240}. Diese Wirkung war auch nach 52 Wochen noch nachweisbar.

Rimonabant ist ein Cannabinoidrezeptorantagonist. Zwei große Phase-III-Studien zeigten doppelt so hohe Abstinenzraten wie unter Placebo und auch eine signifikante

Tab. 3 Fragen des Heaviness of Smoking Index (HSI)

Wann rauchen Sie die erste Zigarette nach dem Aufstehen?

- innerhalb von 5 Minuten (3 Pkt.) 6–30 Minuten (2 Pkt.)
 31–60 Minuten (1 Pkt.) nach 60 Minuten (0 Pkt.)

Wieviele Zigaretten rauchen Sie im Schnitt täglich?

- bis 10 (0 Pkt.) 11–20 (1 Pkt.)
 21–30 (2 Pkt.) 31+ (3 Pkt.)

4 Punkte im HSI entsprechen 5 Punkte im Fagerström-Test²³⁴

Gewichtsreduktion²⁴¹. Aufgrund der psychiatrischen Nebenwirkungen kann Rimonabant jedoch nach den derzeitigen Daten nicht empfohlen werden.

Da jedoch alle diese Therapien nur einer Untergruppe von Tabakabhängigen helfen, ihr Rauchverhalten zu reduzieren oder völlig aufzuhören, ist nach der ICD-10-Diagnose „Tabakabhängigkeit“²⁴² eine genaue Erfassung der zu erwartenden Entzugssymptomatik, eine Erfassung des Schweregrades der biologischen Abhängigkeit und der Erfassung der Mechanismen für das Verlangen nach Tabak notwendig^{233, 243}.

14.5. Diagnostik nach Untergruppen

Der Schweregrad der Tabakabhängigkeit wird heute weltweit mittels Fagerström-Skala erfasst²⁴⁴. Dieses Instrument wird weltweit verwendet und ein Fagerström-Score von 5 oder mehr korreliert mit dem Schweregrad des zu erwartenden Entzugssyndroms und mit dem Schweregrad der Tabakfolgeerkrankung^{224, 234}.

Zwei Fragen des Fagerström-Tests sind heute ausreichend, sodass nicht mehr der gesamte Fagerström-Test ausgefüllt werden muss. Diese zwei Fragen werden heute als Heaviness of Smoking Index (HSI) verwendet (**Tabelle 3**)^{245, 246}. Vier Punkte im HSI entsprechen 5 Punkten im Fagerström-Test²³⁴.

14.6. Motivationsstrategien

Die Motivation zur Lebensstiländerung steht im Vordergrund. Ambivalenzen, die für und gegen das Rauchen sprechen, sind zu verstärken und die psychosozialen und somatischen Beschwerden der PatientInnen und ihre Interaktion zum Rauchen sollten gespiegelt werden (Feedback-Methode) und nach dem Herausarbeiten der realistisch erreichbaren Therapieziele sollten klare therapeutische Strategien (Pharmakotherapie und psychosoziale therapeutische Konzepte) angeboten werden^{224, 247–249}.

14.7. Entzugsbehandlung

Bei einem Wert im HSI von 4 oder mehr ist unbedingt eine ausreichend hoch dosierte Nikotinersatztherapie zu empfehlen. Oft ist eine Kombination aus einer Basisedikation (z. B. Nikotinpflaster) und einer rasch wirkenden Nikotinzufuhr (z. B. Nikotin-Inhaler) notwendig.

Bei einem Wert im HSI von 3 oder weniger ist eine geringe biologische Abhängigkeit zu erwarten und diese PatientInnen können mit Bupropion 2 x 150 mg entzogen werden. In dieser Phase ist die Raucherberatung in Einzelgesprächen oder in Gruppen oder sogar als telefonische Beratung wirksam^{250–252}.

14.8. Rückfallprophylaxe

Die Therapie in der Rückfallprophylaxe richtet

sich nach der Art des Verlangens (Steigerung von Wohlbefinden, Verbesserung von negativen Gefühlen wie Angst, Stress, Depression)^{224, 233}. Steht die Steigerung des Wohlbefindens im Vordergrund oder ist Rauchen mit dem Genuss von Getränken assoziiert, werden als wichtige Anti-Craving-Medikation Nikotinersatzpräparate auch über längere Zeit empfohlen. Wenn Tabakrauchen zur Reduktion von Stress oder auch zur Verbesserung von unbestimmten Angstzuständen oder von depressiven Stimmungen eingesetzt wird, ist eine antidepressive Medikation am besten mit 2 x 150 mg Bupropion zu empfehlen. PatientInnen, die keine psychiatrischen Auffälligkeiten aufweisen, sondern nur einen Tabakmissbrauch oder eine biologische Tabakabhängigkeit aufweisen, können außer mit ausreichender Dosierung mit Nikotinersatzpräparaten auch mit Vareniclin behandelt werden.

Therapeutische Institutionen, die eine Therapie der Rauchabhängigkeit anbieten:

Einfache Raucherberatungen sind über das Nikotinstitut, über die Universitätsklinik für Sozialmedizin oder über die Österreichische Gesellschaft für Suchtmedizin einfach und kostenfrei zu beziehen (www.ausam.at – Raucherberatung). Ist die Tabakabhängigkeit mit anderen Suchtmitteln kombiniert, ist die Beiziehung eines Experten aus diesem Bereich zielführend.

Empfehlungen Kapitel 14: Rauchen, Raucherentwöhnung	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Primäre Abstinenz. Nach Schlaganfall absolute Tabakkarenz.	III, B
Passivrauchen verdoppelt das Schlaganfallrisiko und ist zu vermeiden.	IV, GCP
In der Therapie der Rauchabhängigkeit ist der Gebrauch von Nikotinersatz, von Varenicline und von Bupropion als effektiv nachgewiesen.	II, A

15. Neurorehabilitation nach Schlaganfall

15.1. Einleitung

Multidisziplinäre Rehabilitation stellt einen integrativen Bestandteil unserer Schlaganfallbehandlung dar und sollte bereits auf unseren Stroke Units beginnen. Nach Bestandsaufnahme der bestehenden Defizite formuliert ein multidisziplinäres Team in Absprache mit den Betroffenen individuelle Therapie-

ziele, die im Rahmen eines speziellen Therapieprogrammes erarbeitet werden. Während in früheren Jahren lediglich Fragen der Mobilität und Selbständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens berücksichtigt wurden, werden heute durch diversifizierte Rehabilitationsprogramme auch Aktivitäten und Teilhabe aus individueller und gesellschaftlicher

Sicht bearbeitet. Darüber hinaus werden personenbezogene und Umweltfaktoren (Kontextfaktoren) als wichtige Einflussgrößen der Funktionsfähigkeit und Behinderung stärker beachtet^{253, 254}.

15.2. Nutzen, Beginn, Intensität und Dauer der Rehabilitation

Trotz optimaler Therapie des Schlaganfalls erholt sich weniger als ein Drittel aller PatientInnen vollkommen². Rehabilitation sollte

nach entsprechender Evaluierung der Funktionseinschränkungen bei jedem Schlaganfall durchgeführt werden, bei schweren Schlaganfällen gibt es allerdings wenig Evidenz für einen Nutzen^{255, 256}. Obwohl einzelne Prognosefaktoren in der Rehabilitation wie z. B. der initiale Barthel-Index^{257, 258}, die vollständige Harnkontrolle innerhalb von 24 Stunden²⁵⁹ oder die Schlaganfallschwere (ausgedrückt durch den NIHSS)²⁶⁰ existieren, fehlen individuelle verlässliche Prädiktoren, die alle Aspekte der Rehabilitation umfassen und in großen populationsbasierten Studien validiert wurden²⁶¹.

Eine rezente Metaanalyse von 5.592 PatientInnen zeigt, dass die Versorgung an einer Stroke Unit die Wahrscheinlichkeit des Überlebens, nach Hause zurückzukehren und unabhängig in „Activities of daily living“ (ADL) zu bleiben (im Mittel nach einem Jahr), signifikant verbessert²⁶², wobei dieser Effekt auch nach 5 oder 10 Jahren im Vergleich zu PatientInnen, die an einer Standardstation behandelt werden, anhält^{263, 264}. Weiters konnte eine Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien nachweisen, dass speziell auf eine frühe Entlassung von PatientInnen nach Hause ausgerichtete Dienste (Versorgung zu Hause durch ein multidisziplinäres Team bestehend aus zumindest Pflegepersonal, Physio- und Ergotherapeuten) bei bestimmten PatientInnen (milde und mäßige Schlaganfallschwere) innerhalb von 6 Monaten Tod oder Pflegeheimversorgung und Tod oder Abhängigkeit reduzieren können, wobei der Tod als alleiniger Outcome-Parameter keinen signifikanten Unterschied zeigte²⁶⁵.

Im Rahmen der Versorgung in einer Stroke Unit wird der Beginn der Rehabilitation so früh als möglich bzw. wenn die Patientin/der Patient „medizinisch stabil“ ist, empfohlen²⁶⁶. Allerdings gibt es keinen Konsensus über den Zeitpunkt. Nicht randomisierte Studien ergaben eine bessere Funktionsfähigkeit für PatientInnen, bei denen die Rehabilitation bereits innerhalb der ersten 20 bis 30 Tage begonnen wurde^{267, 268}.

Welche Komponenten der Stroke-Unit-Behandlung zu einem besseren Outcome führen, ist nicht ganz klar, aber ein wesentlicher Faktor scheint die Vermeidung von Komplikationen zu sein²⁶⁹. In diesem Zusammenhang ist die frühe Mobilisation als Bestandteil der

Rehabilitation wichtig, wobei in einer ersten Machbarkeitsstudie die Mobilisation innerhalb von 24 Stunden gut vertragen wurde und kosteneffektiv ist, Ergebnisse über den Outcome sollen folgen^{270, 271}.

Eine höhere Intensität der Übungstherapie ergab in einer Metaanalyse von 20 Studien einen geringen, aber statistisch signifikanten Effekt für die Verbesserung des basalen ADL innerhalb von 6 Monaten, wobei dieser Effekt ab einer 16-stündigen Differenz der Übungszeit schlagend wird. Geringe Vorteile wurden auch für den instrumentellen ADL und die Ganggeschwindigkeit gesehen²⁷².

Eine intensive Rehabilitation erfolgt meist innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Ereignis²⁷³, allerdings zeigt ein systematisches Review von randomisierten Studien mit 1.617 PatientInnen, dass eine ambulante Rehabilitation einschließlich Physio- und Ergotherapie bei 7 von 100 PatientInnen innerhalb des ersten Jahres nach Insult eine Verschlechterung verhindern kann²⁷⁴. Keine gesicherte Evidenz gibt es derzeit für den Nutzen rehabilitativer Maßnahmen mehr als ein Jahr nach dem Schlaganfall²⁷⁵.

15.3. Spezifische Therapien in der Rehabilitation

15.3.1. Physiotherapie: Es gibt keine gesicherte Evidenz, dass eine einzelne Methode der Physiotherapie effektiver in der Verbesserung der Funktion der unteren Extremität oder Haltungskontrolle ist als eine andere^{276, 277}. Es besteht eine schwache, jedoch signifikante Evidenz dafür, dass eine kombinierte Anwendung aus verschiedenen Physiotherapiemethoden (nach neurophysiologischen, orthopädischen Grundsätzen oder Prinzipien des motorischen Lernens) eine bessere Funktionsfähigkeit erzielte als keine oder eine Placebotherapie²⁷⁷. Für die Armfunktion existiert nunmehr eine multizentrische, randomisierte Studie mit der sogenannten Constraint Induced Movement Therapy (CIMT; Therapie mit erzwungenem Gebrauch) bei PatientInnen 3 bis 9 Monate nach dem Schlaganfall, bei der der gesunde Arm temporär immobilisiert und die paretische Extremität trainiert wird²⁷⁸. Dabei fanden sich statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der motorischen Armfunktion nach einem Jahr, wobei dieser Effekt auch nach 2 Jahren erhalten

blieb²⁷⁹. Einschränkend ist anzumerken, dass diese Therapie für sturzgefährdete Patienten kaum geeignet ist.

Die klinische Anwendung der Elektrostimulation zur Verbesserung der Bewegungskontrolle und Funktionsfähigkeit ist derzeit nicht ausreichend validiert²⁸⁰. Ebenso hat ein Tretmühlentraining mit oder ohne Haltevorrichtung für das Körpergewicht im Vergleich zur konventionellen Physiotherapie keinen gesicherten Effekt²⁸¹. Elektromechanisches Gangtraining in Kombination mit Physiotherapie kann die Wahrscheinlichkeit, das unabhängige Gehen zu erreichen, erhöhen und ergab eine verbesserte Gehleistung²⁸². Eine Verbesserung der motorischen Funktion und Muskelstärke der oberen Extremität, jedoch keine Verbesserung in den ADL, ist durch elektromechanisches Training oder Training mit Therapierobotern erreichbar^{283, 284}. Aufgrund der methodischen Heterogenität der Studien in den Metaanalysen über elektromechanisch-assistierte Therapie kann keine valide Empfehlung zu deren Gebrauch gegeben werden.

15.3.2. Ergotherapie: Die Ergotherapie hat die Wiedereingliederung in die häusliche Umgebung durch Erlernen von zweckmäßigen Handlungen zum Ziel, um basale, instrumentelle ADL hin bis zur Rückkehr in den Beruf zu erreichen. Ein systematisches Review von 1.258 PatientInnen fand eine signifikante Reduktion (n = 1,065) für einen schlechten Outcome (Tod, Abhängigkeit oder Verschlechterung in den ADL) mit einer Odds Ratio von 0,67 (NNT = 11) sowie (n = 961) eine signifikante Verbesserung in den basalen ADL im Vergleich zu keiner Ergotherapie oder Standardbetreuung. Keine Verbesserung wurde allerdings in den Outcomes alleiniger Tod oder Tod und Abhängigkeit gefunden. Auch in instrumentellen ADL (n = 847) zeigte sich ein Effekt, welcher ein vorangegangener Review ebenfalls zeigte²⁸⁵. Die längsten Nachkontrollen in den Studien betragen 12 Monate. Einschränkend ist zu bemerken, dass nur valide Studien mit einer Ergotherapie in häuslicher Umgebung gefunden und analysiert wurden. Die Nachkontrollen wurden meistens nach 6 Monaten, aber auch bis zu einem Jahr durchgeführt²⁸⁶. Unklar bleiben die Fragen nach dem Beginn, der Intensität und der Dauer

sowie der angewendeten Strategien der Ergotherapie.

15.3.3. Logopädie und kognitive Rehabilitation: Eine Metaanalyse von 55 Studien aus den 1990er Jahren ergab eine Verbesserung der sprachlichen Fähigkeiten in der behandelten Gruppe, vermehrte Besserungen in der akuten als in der chronischen Phase sowie eine Verbesserung abhängig von der Intensität der Aphasietherapie²⁸⁷, wobei letzteres auch in einer rezenten Metaanalyse bestätigt wird²⁸⁸. Diese Autoren folgerten, dass eine kurze intensive Therapie (über 11 Wochen versus weniger intensiver Therapie über 23 Wochen) das Ergebnis bessern kann²⁸⁸.

Hingegen fanden zwei andere Übersichtsarbeiten mit strengeren Kriterien (u. a. wurden randomisierte, kontrollierte Studien mit eingeschränkter Qualität, Kohortenstudien und alle anderen kontrollierten Studien ausgeschlossen) keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit einer Logopädie sowohl für die Behandlung der Dysarthrie als auch der Aphasie^{289, 290}. Kognitives Training kann die Wachheit und Daueraufmerksamkeit verbessern, aber es gibt keine Evidenz zur Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag²⁹¹. Vor allem in der Akutphase gibt es keine Studien, die einen Unterschied eines spezifischen Aufmerksamkeitstrainings im Vergleich zur spontanen Remission zeigen konnten²⁹². Obwohl sich der visuo-spatiale Neglect in

standardisierten Testverfahren nach kognitivem Training bessert, gibt es keine ausreichende Evidenz für einen Langzeiteffekt und Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit im Alltag oder einer durch das Training bedingten Änderung des Entlassungsziels nach der Rehabilitation²⁹³.

Für das Gedächtnistraining konnten Nair und Lincoln²⁹⁴ nur zwei die Kriterien erfüllenden Studien mit 18 PatientInnen in einer rezenten Metaanalyse finden, so dass nach den Cochran-Kriterien kein Beweis für einen Therapieeffekt existiert, jedoch nach anderen Kriterien konzediert wird^{292, 295}.

Für die motorische Apraxiebehandlung liegen keine gesicherten Daten für die Effektivität einer spezifischen Intervention vor²⁹⁶.

Empfehlungen Kapitel 15: Rehabilitation nach Schlaganfall	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
PatientInnen mit akutem Schlaganfall sollten an einer Stroke Unit, ausgestattet mit einem multidisziplinären Team, behandelt werden.	I, A
Eine Rehabilitation sollte für alle SchlaganfallpatientInnen in Betracht gezogen werden, aber es gibt nur wenig Evidenz über die Rehabilitation von Schwerstbetroffenen.	II, B
Es wird empfohlen, die Rehabilitation so früh wie möglich zu beginnen.	III, C
Eine möglichst hohe Intensität der Rehabilitation wird empfohlen.	II, B
Es wird empfohlen, die Rehabilitation nach der Entlassung während des ersten Jahres nach Schlaganfall fortzusetzen.	II, A
Eine frühe Entlassung von der Stroke Unit nach Hause kann für medizinisch stabile PatientInnen mit geringer oder mäßiger Behinderung empfohlen werden, wenn eine anschließende Rehabilitation von einem multidisziplinären Team mit Schlaganfallerfahrung durchgeführt wird.	II, A
Physiotherapie wird empfohlen, allerdings ist unklar, welche Methode die beste ist.	I, A
Ergotherapie wird empfohlen, allerdings ist unklar, welche Methode die beste ist.	I, A
Die Untersuchung auf Kommunikationsdefizite wird empfohlen, allerdings gibt es keine ausreichenden Daten, um eine bestimmte Behandlung zu empfehlen.	III, GCP
Die Untersuchung auf kognitive Defizite wird angeraten, allerdings gibt es keine ausreichenden Daten, um eine bestimmte Behandlung zu empfehlen.	III, GCP

16. Prähospitalmanagement

16.1. Allgemeines

Grundsätzlich ist der Schlaganfall als medizinischer Notfall anzusehen und als solcher zu behandeln („time is brain“-Prinzip). Bei Verdacht auf Schlaganfall soll – unabhängig vom Schweregrad – der Rettungsdienst (Notruf 144) alarmiert werden.

16.2. Rettungsleitstelle, Sanitäter, Notärzte, Hausärzte

Ziel eines jeden Mitarbeiters der Rettungsleitstelle sollte sein, anhand der Beschreibung am Telefon Schlaganfallsymptome zu erkennen. Die Leitstelle sollte einen elektronischen Algorithmus mit validierten Fragen zur

Schlaganfallerkennung verwenden^{297, 298}. MitarbeiterInnen der Rettungsleitstelle und Rettungssanitäter sollten in der Lage sein, mittels einfacher Werkzeuge, wie z. B. dem „Face-Arm-Speech-Test“, Schlaganfälle zu diagnostizieren²⁹⁹ und PatientInnen zu identifizieren, die wegen früher Komplikationen oder Begleiterkrankungen des Schlaganfalls (z. B. Vigilanzstörung, epileptische Anfälle,

Erbrechen oder Kreislaufinstabilität) eine Notarztbehandlung benötigen.

Im Rahmen des klinischen neurologisch-interneuropathologischen Assessments (Neurologischer Status inkl. NIH-Stroke-Scale sowie orientierender internistischer Status)³⁰⁰ sind die Kontrolle der Vitalfunktionen inklusive Atmung/Lungenfunktion, die Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie, die Bestimmung der Herzfrequenz inklusive Ableitung eines EKG sowie Blutdruckmessung vordergründig. Bei Sauerstoffsättigung < 95 % sollte eine Sauerstoffgabe erfolgen, üblicherweise durch Zufuhr von 2–4 l O₂/min über eine Nasensonde oder – besser – über eine O₂-Maske. Nach Legen eines venösen Zuganges (wenn möglich am nichtparetischen Arm) sollte eine

Blutabnahme inklusive Blutzuckerschnelltest und die Gabe von Flüssigkeit i.v. (Ringerlactat, NaCl) erfolgen. Abrupte Blutdrucksenkung sollte vermieden werden^{191–193}.

Wichtig für die rasche Einleitung einer Therapie ist eine gute Zusammenarbeit und Kommunikation zwischen ErstversorgerInnen (Laien, Sanitäter, Notärzte und Hausärzte), Rettungsdiensten, Notfallambulanz und Schlaganfallspezialisten (NeurologInnen) unter rechtzeitiger Voranmeldung im Zielkrankenhaus („Stroke Hotline“).

Der Transport mit einem Notarzt/Rettungswagen verkürzt die Zeit bis zum Eintreffen im Krankenhaus. In abgelegenen bzw. ländlichen Gegenden kann der Transport mittels Notarzt-Hubschrauber notwendig sein, um die Zeit bis

zur Krankenseinlieferung zu verkürzen^{301, 302} und den Zugang zur Thrombolysetherapie in ländlichen Regionen zu erhöhen³⁰³. PatientInnen mit V. a. Schlaganfall sollten primär an einer Stroke Unit aufgenommen werden, auch wenn gegebenenfalls ein weiterer Anfahrtsweg in Kauf genommen werden muss. Krankenhäuser, in denen die PatientInnen nicht direkt auf eine Stroke Unit aufgenommen werden können, sollten die Notambulanz so organisieren, dass das Schlaganfallteam so rasch wie möglich informiert wird. Dies führt zu einer Beschleunigung der organisatorischen Abläufe im Krankenhaus, erhöhten Thrombolyseraten, Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und Reduktion der Krankenhausmortalität^{304–320}.

Empfehlungen Kapitel 16: Prähospitalmanagement	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Grundsätzlich ist der Schlaganfall als medizinischer Notfall anzusehen und als solcher zu behandeln!	I, A
Bei V. a. Schlaganfall wird die umgehende Information des Rettungsdienstes (Notruf 144) sowie die vordringliche Behandlung empfohlen („Time is brain“-Prinzip).	II, B
Training im Einsatz standardisierter Instrumente wie z. B. dem Face-Arm-Speech-Test in der Diagnose des Schlaganfalls für RettungsleitstellenkoordinatorInnen und Rettungswagenpersonal.	IV, GCP
Notfall-Triage und klinische Untersuchung sollten umgehend erfolgen. Raschestmögliches Anstreben labormedizinischer und bildgebender Untersuchungen sowie rasche Diagnosestellung mit entsprechenden Therapieentscheidungen werden empfohlen.	III, B
Bei allen SchlaganfallpatientInnen sollte die periphere Sauerstoffsättigung pulsoximetrisch kontrolliert werden. Ab einer peripheren Sauerstoffsättigung < 95 % sollte Sauerstoff über eine Nasensonde oder O ₂ -Maske (Flussrate 2–4 l O ₂ /min) insuffliert werden. Vorsicht ist geboten bei Zuständen mit möglicher CO ₂ -Retention (Gefahr der CO ₂ -Narkose). Für routinemäßige O ₂ -Gabe bei PatientInnen mit normaler O ₂ -Sättigung gibt es keine Evidenz.	IV, GCP
Abrupte Blutdrucksenkung sollte vermieden werden.	II, C
Bevorzugter Transport ohne Zeitverlust mit Vorankündigung im Zielkrankenhaus mit einer Stroke Unit und der Möglichkeit einer Akuttherapie („Stroke Hotline“).	III, B
Entlegene Regionen: Verwendung eines Rettungshubschraubers erwägen, um den Zugang zu rascher Therapie zu ermöglichen.	III, C
Verwendung telemedizinischer Werkzeuge, um die Chance auf rasche Therapie zu erhöhen.	II, B

17. Allgemeinmedizinische Aspekte der akuten Schlaganfallbehandlung

17.1. Hypoxämie

Bei allen SchlaganfallpatientInnen sollte die periphere O₂-Sättigung pulsoximetrisch kontrolliert werden. Ab einer peripheren O₂-Sättigung von < 95 % sollte über eine Nasensonde oder O₂-Maske mit einer Flussrate von 2–4 l O₂/min insuffliert werden. Vorsicht ist geboten

bei Zuständen mit möglicher CO₂-Retention, da Gefahr der CO₂-Narkose besteht. Für routinemäßige O₂-Gabe bei PatientInnen mit normaler O₂-Sättigung gibt es keine Evidenz^{312–314}.

17.2. Hyperglykämie

Hyperglykämie ist mit erhöhtem Risiko für

Tod oder schwere Behinderung verbunden. Aus diesem Grund werden ein regelmäßiges Blutzucker-Monitoring und die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte (z. B. ab 180 mg/dl) empfohlen. Routinemäßige Glukose-Insulin-Kalium(GIK)-Infusionen sind nicht zu empfehlen. Auf Glukoselösungen sollte in der akuten Schlaganfallphase verzichtet werden. Allerdings ist eine Hypoglykämie (< 50 mg/dl) zu vermeiden und gegebenen-

falls mit Glukoseinfusionen (10–20 %) zu behandeln^{315–318}.

17.3. Blutdruck

Blutdruckveränderungen, meist im Sinne von arterieller Hypertonie, sind in der akuten Phase eines Schlaganfalls sehr häufig. In der IST-Studie³⁵ zeigten > 60 % der Betroffenen systolische Blutdruckwerte > 160 mmHg. Extreme RR-Werte (hoch oder niedrig) sind mit schlechterem Outcome verknüpft. Ein systematischer Cochrane Review sowie mehrere kleinere Studien mit verschiedenen Antihypertensiva versus Placebo erbrachten insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf Mortalität, Abhängigkeit, Länge des Krankenhausaufenthalts oder Schlaganfallrezidivrate zwischen aktiven Gruppen und Placebogruppen^{73, 319–323}.

Allgemeine Richtlinien bezüglich Weiterverarbeitung oder Absetzen einer bestehenden Blutdruckmedikation können vorerst nicht formuliert werden. Die Ergebnisse derzeit laufender Studien sind abzuwarten. Im Allgemeinen werden jedoch in der Akutsituation des ischämischen Schlaganfalls erst sehr hohe Blutdruckwerte, meist Werte ab 220/110 mmHg (Mehrfachmessungen), gesenkt. Dies kann

mittels RR-Titrierung (z. B. mit Urapidil i.v.) erfolgen. Generell sind regelmäßiges Blutdruck- und klinisches Monitoring notwendig und rasche/r Blutdrucksenkung/-abfall zu vermeiden. Umgehende Blutdrucksenkung wird empfohlen bei: hypertensiven Notfällen (Myokardinfarkt, Lungenödem, hypertensiver Enzephalopathie, Aortendissektion, zerebraler [Ein-]Blutung und [Prä-]Eklampsie). Ansonsten ist eine langsame Blutdrucksenkung ab dem 2. bis 3. Tag zu empfehlen.

Bei ThrombolysepatientInnen sollte der Blutdruck vor Beginn der Lysetherapie auf Werte ≤ 185/110 mmHg gesenkt werden^{2–4}. Liegen hämodynamisch wirksame Gefäßstenosen oder -verschlüsse vor, sollte eine evtl. indizierte Blutdrucksenkung mit größter Vorsicht durchgeführt werden und mit regelmäßigen klinischen Kontrollen einhergehen.

17.4. Körpertemperatur

Fieber ist mit einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden und sollte umgehend zu einer ätiologischen Abklärung führen (Suche nach Infektionsfokus). Als fiebersenkende Medikation (ab 37,5 °C in der Akutphase) ist Paracetamol empfohlen.

17.5. Frühmobilisierung

Durch Frühmobilisierung kann die Rate an Komplikationen reduziert werden. SchlaganfallpatientInnen sollen möglichst innerhalb von 24 Stunden bzw. sobald es ihr klinischer Zustand zulässt, mobilisiert werden. Insbesondere Infektionen (Aspirationspneumonien), Beinvenenthrombosen und Decubitalulzera treten dadurch weniger auf, Gelenkskontrakturen oder Schulterluxationen werden vermieden. Durch Positionstraining (Sitzen, Vermeiden von Linksseitenlage) wird die Oxygenierung verbessert und entsprechend die O₂-Sättigung erhöht. Weiters wird durch Frühmobilisierung die orale Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme beschleunigt. Mögliche Komplikationen sind Blutdruckabfälle oder Stürze während mobilisierender Maßnahmen^{324, 325}.

RCT zu diesen Punkten fehlen weitgehend bzw. sind teils methodisch anfechtbar. Insgesamt zeigten sich bei aktiv und früh mobilisierten PatientInnen positive Trends für ADL sowie Ganggeschwindigkeit, die allerdings nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar waren^{326, 327}.

Empfehlungen Kapitel 17: Allgemeinmedizinische Aspekte der akuten Schlaganfallbehandlung	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Bei allen SchlaganfallpatientInnen sollte die periphere Sauerstoffsättigung pulsoximetrisch kontrolliert werden. Ab einer peripheren Sauerstoffsättigung < 95 % sollte Sauerstoff über eine Nasensonde oder O ₂ -Maske (Flussrate 2–4 l O ₂ /min) insuffliert werden. Vorsicht ist geboten bei Zuständen mit möglicher CO ₂ -Retention (Gefahr der CO ₂ -Narkose). Für routinemäßige O ₂ -Gabe bei PatientInnen mit normaler O ₂ -Sättigung gibt es keine Evidenz.	IV, GCP
Hyperglykämie ist mit erhöhtem Risiko für Tod oder schwere Behinderung verknüpft. Daher wird regelmäßiges Blutzucker-Monitoring empfohlen. Es wird empfohlen, erhöhte Blutzuckerwerte z. B. ab 180 mg/dl zu senken. Routinemäßige Glukose-Insulin-Kalium(GIK)-Infusionen sind nicht zu empfehlen. Auf Glukoselösungen sollte in der akuten Schlaganfallphase verzichtet werden.	IV, GCP
Hypoglykämie (< 50 mg/dl) ist zu vermeiden und ggf. mit Glukoseinfusionen (10–20 %) zu behandeln	IV, GCP
Allgemeine Richtlinien bezüglich Weiterverarbeitung oder Absetzen einer bestehenden Blutdruckmedikation können vorerst nicht formuliert werden; die Ergebnisse derzeit laufender Studien sind abzuwarten. Im Allgemeinen werden in der Akutsituation erst sehr hohe Blutdruckwerte gesenkt (> 220/110 mmHg, nach Mehrfachmessungen).	IV, GCP
Die medikamentöse Titrierung (z. B. mit Urapidil i.v.), regelmäßiges Blutdruck- und klinisches Monitoring sowie Vermeiden rascher RR-Abfälle sind notwendig.	II, GCP
Umgehende Blutdrucksenkung wird bei hypertensiven Notfällen (MCI, Lungenödem), hypertensiver Enzephalopathie, Aortendissektion, zerebraler (Ein-)Blutung und (Prä-)Eklampsie empfohlen. Ansonsten ist eine langsame Blutdrucksenkung ab dem 2. bis 3. Tag zu empfehlen.	IV, GCP
Bei ThrombolysepatientInnen sollte der Blutdruck vor der Behandlung auf unter 185/110 mmHg gesenkt werden.	I, A
Bei hämodynamisch wirksamen Gefäßstenosen oder -verschlüssen sollte eine eventuell indizierte Blutdrucksenkung mit größter Vorsicht durchgeführt werden und mit regelmäßigen klinischen Kontrollen einhergehen.	IV, GCP

Fieber ist mit einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden und sollte umgehend zu einer ätiologischen Abklärung führen (Suche nach Infektionsfokus).

IV, GCP

Als fiebersenkende Medikation (ab 37,5 °C in der Akutphase) ist Paracetamol empfohlen.

III, GCP

SchlaganfallpatientInnen sollen mobilisiert werden, sobald ihr klinischer Zustand dies zulässt. Insbesondere sollte die sitzende Position so früh wie möglich eingenommen werden. Positionstraining (Sitzen, Vermeiden von Linksseitenlage) kann die O₂-Sättigung erhöhen.

IV, GCP

Literatur

- 1 Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj 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; 11:577-581.
- 2 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick J, Brott 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.
- 3 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Effect of intravenous recombinant tissue plasminogen activator on ischemic stroke lesion size measured by computed tomography. *Stroke* 2000; 31:2912-2919.
- 4 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Jarrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kumer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317-1329.
- 5 Hug A, Böttinger M, Ringleb P. Systemische Thrombolyse-therapie des akuten Hirninfarktes: Kaum noch Platz für Zweifel. *Akt Neurol* 2008; 35:504-510.
- 6 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.
- 7 Graham G. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34:2847-2850.
- 8 Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford G, Grond M, Hacke W, Hennerici M, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369:275-282.
- 9 Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR, SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372:1303-1309.
- 10 Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. 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; 38(5):1655-711.
- 11 Kohrmann MJ, Juttler E, Fiebach 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.
- 12 Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson R, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G, SITS-MOST Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39:3316-3322.
- 13 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.
- 14 Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furner 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.
- 15 Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38:2640-2645.
- 16 Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi I, Dávalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Söhlngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS 2): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8:141-150.
- 17 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. *Stroke* 1998; 29:4-11.
- 18 Nagel S, Schellinger PD, Hartmann M, Juettler E, Huttner HB, Ringleb P, Schwab S, Köhrmann M. Therapy of acute basilar artery occlusion: intraarterial thrombolysis alone vs bridging therapy. *Stroke* 2009; 40:140-146.
- 19 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.
- 20 Alexandrov A. Ultrasound enhancement of fibrinolysis. *Stroke* 2009; 40(Suppl 1):S107-S110.
- 21 Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzer M, Sliwka U, Els T, Sedlaczek O, Koroschetz 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.
- 22 Nogueira RG, Yoo AJ, Buonanno FS, Hirsch JA. Endovascular Approaches to Acute Stroke, Part 2: A Comprehensive Review of Studies and Trials. *Am J Neuroradiol* 2009; 30:859-875.
- 23 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 (MERCi) trial, part I. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:1177-1182.
- 24 Gralla J, Schroth G, Remonda L, Nedelchev K, Slotboom J, Brekenfeld C. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: thrombus-device interaction, efficiency, and complications in vivo. *Stroke* 2006; 37:3019-3024.
- 25 Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymmer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP; Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobely T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroschetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39:1205-1212.
- 26 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324:71-86.
- 27 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; 66:557-559.
- 28 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Br Med J* 1994; 308:81-106.
- 29 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.
- 30 Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC, Kaste M, Sivenius J, Hennerici MG, Hacke W; EUSI Executive Committee; EUSI Writing Committee. Prevention. European Stroke Initiative. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:15-29.
- 31 Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B, Eagle C, Hawk E, Lechuga M, Zauber AG, Bertagnoli MM, Arber N, Wittes J; 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.
- 32 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. *Br Med J* 2006; 332:1302-1308.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
- 36 CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-1649.
- 37 Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
- 38 ESPRIT Study Group; Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamol versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1665-1673.
- 39 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
- 40 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.
- 41 Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamol versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1238-1251.
- 42 Kennedy J, Hill MD, Rycykbor KJ, Elasziv M, Demchuk AM, Buchan AM; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6:961-969.
- 43 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.
- 44 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Hafner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudou 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.
- 45 Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Fabry-Ribaudou L, Hu T, Topol EJ, Fox KA; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1982-1988.
- 46 Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, 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.
- 47 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 neuroradiologists. *Nervenarzt* 2006; 77:1444-1455.
- 48 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 Ibuprofen for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526):1903-12.
- 49 Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of anti-thrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP

- Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 26:6275-6445.
- 50 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.
 - 51 Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2028-2033.
 - 52 Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118:1626-1636.
 - 53 Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100:1419-1426.
 - 54 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1351.
 - 55 Hennerici MG; PERFORM Study Investigators. Rationale and design of the Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (PERFORM) Study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(Suppl 3):28-32.
 - 56 Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, Li Z, Zhang W, Ding M, Gao X, Fan D, Zeng J, Wong K, Lu C, Xiao J, Yao C. Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention cooperation investigators. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008; 7:494-9. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2008; 7:675.
 - 57 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360:354-362. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group.
 - 58 Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
 - 59 ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(20):2066-78.
 - 60 Halperin JL; 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.
 - 61 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Keeleakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward 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.
 - 62 Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486-1588.
 - 63 Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *Br Med J* 1996; 313:147.
 - 64 Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke - An overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35:1024-1033.
 - 65 Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:1056-1083.
 - 66 Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overview of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet* 2003; 362:1527-1535.
 - 67 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Verikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group*. *Lancet* 1999; 353:793-796.
 - 68 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.
 - 69 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
 - 70 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; 358:1033-1041.
 - 71 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WG, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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.
 - 72 Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N; Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369:1431-1439.
 - 73 Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC; MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nifedipine for secondary prevention - Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36:1218-1224.
 - 74 Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. Intravenous Nimodipine West European Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4:204-210.
 - 75 Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS study-Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34:1699-1703.
 - 76 Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraza 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; 37:1583-1633.
 - 77 Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1829-1839.
 - 78 Kurth T, Everatt BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007; 68:556-562.
 - 79 Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *Br Med J* 2006; 333:22.
 - 80 Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
 - 81 Amarencio 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.
 - 82 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
 - 83 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; 44:720-732.
 - 84 Amarencio P, Bogouslavsky 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.
 - 85 Goldstein LB, Amarencio P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70:2364-2370.
 - 86 Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008; 39:497-502.
 - 87 Amarencio P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Sillesen H, Hennerici MG, Gilbert S, Rudolph AE, Simunovic L, Zivin JA, Welch KM. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. *Stroke* 2009; 40:1405-1409.
 - 88 Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, Amarencio P, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Sillesen H, Rudolph A, Welch MA; SPARCL Investigators. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology* 2009; 72:688-694.
 - 89 Sillesen H, Amarencio P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, Messig M, Welch KM; SPARCL Investigators. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008; 39:3297-3302.
 - 90 Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yañez M, García-Gil M, Leira R, Lizaolaín I, Serena J, Vivanco J, Moro MA, Dávalos A, Castillo J. Statin treatment withdrawal in ischaemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69:904-910.
 - 91 Berge KG, Canner PL. Coronary Drug Project: experience with niacin. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40(Suppl 1):49-51.
 - 92 Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins, or the Combination for the Prevention of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583-1592.
 - 93 Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. 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.
 - 94 Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schemtgen G, Witt JT, Wittes J. 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; 341:410-418.
 - 95 Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1780-1788.
 - 96 Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, Veltri EP. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58:653-658.
 - 97 Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Vissersen FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-1443.
 - 98 Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343-1356.
 - 99 Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359:1357-1366.
 - 100 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. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:383-390.
- 101 Joshijima KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282:1233-1239.
- 102 Chiuvè SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008; 118:947-954.
- 103 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.
- 104 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.
- 105 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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; 285:2486-2497.
- 106 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
- 107 Sandhofer A, Iglseider B, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:109-116.
- 108 Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
- 109 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.
- 110 Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RJ. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002; 59:809-815.
- 111 Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007; 30:3131-3140.
- 112 Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke* 2005; 36:1366-1371.
- 113 Liou CW, Tan TY, Lin TK, Wang PW, Yip HK. Metabolic syndrome and three of its components as risk factors for recurrent ischaemic stroke presenting as large-vessel infarction. *Eur J Neurol* 2008; 15:802-809.
- 114 Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke* 2008; 39:1078-1083.
- 115 Li W, Ma D, Liu M, Liu H, Feng S, Hao Z, Wu B, Zhang S. Association between metabolic syndrome and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:539-547.
- 116 Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, Wright C, Giordina EG, DiTullio MR, Homma S, Paik MC. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39:30-35.
- 117 Arenillas JF, Spierto L, Millán M, Escudero D, Pérez de la Ossa N, Dorado L, Guerrero C, Serena J, Castillo J, Dávalos A. Metabolic syndrome and resistance to IV thrombolysis in middle cerebral artery ischemic stroke. *Neurology* 2008; 71:190-195.
- 118 Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, Brunner D, Behar S, Sela BA. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003; 34:632-636.
- 119 Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Total homocyst(e)ine concentration and the likelihood of nonfatal stroke - Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Stroke* 1998; 29:2473-2477.
- 120 Bonaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-1588.
- 121 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-1577.
- 122 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.
- 123 Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:1876-1882.
- 124 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445-453.
- 125 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337:1235-1243.
- 126 MRC European Carotid Surgery Trialists. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379-1387.
- 127 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.
- 128 SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stinglele R, Zeumer H, Hacke W. 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.
- 129 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic Carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361:107-116.
- 130 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363:915-924.
- 131 Nicolaidis AN, Shifrin EG, Bradbury A, Dhanjil 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.
- 132 De Bray JM, Glatt B. Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5:414-426.
- 133 Rantner B, Pavelka M, Posch L, Schmidauer C, Fraedrich G. Carotid endarterectomy after ischemic stroke - is there a justification for delayed surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30:36-40.
- 134 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.
- 135 Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallech 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.
- 136 Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *J Neurosurg* 1995; 83:778-782.
- 137 Kern R, Ringleb PA, Hacke W, Mas JL, Hennerici MG. Stenting for carotid artery stenosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:212-220.
- 138 Stinglele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, Fraedrich G, Allenberg J, Hartmann M, Ringleb PA, Fiehler J; SPACE investigators, Bruckmann H, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Zeumer H, Hacke W. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 2008; 7:216-222.
- 139 Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stinglele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:893-902.
- 140 Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Brückmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009; 40:841-846.
- 141 Mas JL, Chateletier G, Beysses B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albuquer JF, Viguer A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355:1660-1671.
- 142 The Internet Stroke Center Web site. Stroke trials directory. International Carotid Stenting Study (ICSS). www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=86.
- 143 Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273:1421-1428.
- 144 Halliday A, Mansfield A, Marro J, Petro C, Petro 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.
- 145 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.
- 146 Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a metaanalysis of case control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-1179.
- 147 Handke M, Harloff A, Olschschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357:2262-2268.
- 148 Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:440-445.
- 149 Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Covalt JL, Wiebers DO, Seward JB. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999; 99:1942-1944.
- 150 Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740-1746.
- 151 Santamarina E, Gonzalez-Alujas 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.
- 152 Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002; 105:2625-2631.
- 153 Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, Kasner SE; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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.
- 154 The Internet Stroke Center Web site. Stroke trials directory. Trial PC-Trial: patent foramen ovale and cryptogenic embolism. www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=522
- 155 Khairi P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systemic review. *Ann Intern Med* 2003; 139:753-760.
- 156 Horner S, for the Austrian PFO Study Group and the Austrian Society for Stroke Research. T.A.C.E.T. - The Austrian Paradoxical Cerebral Embolism Trial. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(Suppl 2):98.
- 157 Diener HC, Putzki N (Hrsg.). Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie (Gemeinsame Leitlinie der DGN und der DSG). In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005; 261-287.
- 158 Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion (SPREAD) Group. Italian guidelines for stroke prevention and management: syntheses and recommendations. *Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion, Milan* 2003.
- 159 U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. CardioSEAL® Septal Occlusion System Transcatheter Cardiac Occlusion Device. Summary of Safety and Probable Benefit. Humanitarian Device Exemption (HDE) No. H990011.
- 160 TACET - The Austrian paradoxical Cerebral Embolism Trial. www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=863&search_string=tacet; www.meduni.graz.at/neurologie/TACET/Home.htm.
- 161 Erkinjuntti T. Cerebrovascular dementia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 1999; 12:35-48.
- 162 Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1:426-436.
- 163 Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1431-1438.
- 164 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Fagard A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodanis C, 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.
- 165 Black S, Román 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.
- 166 Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubmann K, Minzer J, Kertesz A, Pratt R. Donepezil 308 Study Group, Donepezil

- in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61:479-486.
- 167 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 randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1283-1290.
- 168 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.
- 169 Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, 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.
- 170 Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A, on behalf of the MMM 500 group. A double-blind, placebo controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:297-305.
- 171 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.
- 172 Ferro JM. Update on intracerebral haemorrhage. *J Neurol* 2006; 253:985-999.
- 173 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.
- 174 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.
- 175 Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66:1175-1181.
- 176 Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43:18-24.
- 177 Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:391-399.
- 178 Roch A, Michelet P, Jullien AC, Thirion X, Bregeon F, Papazian L, Roche P, Pellet W, Auffray JP. Longterm outcome in intensive care unit survivors after mechanical ventilation for intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2003; 31:2651-2656.
- 179 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; 352:777-785.
- 180 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358:2127-2137.
- 181 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.
- 182 Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel FT. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol* 2003; 60:15-22.
- 183 Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, Bullock R, Schmutzhard E, Pausler B, Keyl PM, Tuhim S, Hanley DF. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase. Effect on 30-day survival. *Stroke* 2000; 31:841-847.
- 184 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.
- 185 Rincon F, Mayer SA. Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care* 2008; 12:237.
- 186 Simmons BB, Parks SM. Intracerebral hemorrhage for the palliative care provider: what you need to know. *J Palliat Med* 2008; 11:1336-1339.
- 187 Qiu TM, Zhang Y, Wu JS. Preliminary application of pyramidal tractography in evaluating prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 105:165-170.
- 188 Hornig CR, Rust DS, Busse O, Jauss M, Laun A. Space-occupying cerebellar infarction. Clinical course and prognosis. *Stroke* 1994; 25:372-374.
- 189 Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicat E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser 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; 6:215-222.
- 190 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 hemispherectomy for space occupying cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:270-274.
- 191 Aichner FT. Diagnostik des Schlaganfalls – ein Update. *Wien Med Wochenschr* 2003; 153:14-20.
- 192 Brainin M, Olsen TS, Chamorro A, Diener HC, Ferro J, Hennerici MG, Langhorne P, Sivenius J; 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.
- 193 Diener HC, Putzki N (Hrsg.). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005; 243-260.
- 194 Fazekas F, Niederkorn K, Ebner F, Diez-Tejedor E. Relevance of neuroimaging in the evaluation of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(Suppl1):1-8.
- 195 Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WT, 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.
- 196 Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, Bogousslavsky J, Brainin M, Chabriet H, Herholz K, Markus HS, Martínez-Vila E, Niederkorn K, Schellinger PD, Seitz RJ. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13:1271-83.
- 197 Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40:2276-2293.
- 198 Calvet D, Touzé E, Oppenheim C, Turc G, Meder JF, Mas JL. DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* 2009; 40:187-192.
- 199 Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36:1330-1340.
- 200 Carota A, Berney A, Aybek S, Iaria G, Staub F, Ghika-Schmid F, Annable L, Guex P, Bogousslavsky J. A prospective study of predictors of poststroke depression. *Neurology* 2005; 64:428-433.
- 201 Boden-Albala B, Litwak E, Elkind MS. Social isolation and outcomes poststroke. *Neurology* 2005; 64:1888-1892.
- 202 Herrmann N, Black SE, Lawrence J. The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke* 1998; 29:618-624.
- 203 Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L. Quantification of the risk of post stroke depression: the Italian multicenter observational study DESTRO. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112:272-278.
- 204 Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36:2296-2301.
- 205 Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:258-261.
- 206 Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke* 2001; 32:113-117.
- 207 Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4:CD003437.
- 208 Robinson RG, Jorge RE, Clarence-Smith K. Double-blind randomized treatment of poststroke depression using nefiracetam. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20:178-184.
- 209 Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 40:275-285.
- 210 Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40:2115-2222.
- 211 Towle D, Lincoln NB, Mayfield LM. Evaluation of social work on depression after stroke. *Clin Rehabil* 1989; 3:89-96.
- 212 Lincoln NB, Flannaghan T. Cognitive behavioral psychotherapy for depression following stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2003; 34:111-115.
- 213 Watkins CL, Auton MF, Deans CF, Dickinson HA, Jack CJ, Lightbody CE, Sutton CJ, van den Broek MD, Leathley MJ. Motivational interviewing early after acute stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007; 38:1004-1009.
- 214 Zhao H-W, Zhou C-X, Su X-L, Xiao X-C, Guo Y. Effect of mental intervention on post-stroke depression and rehabilitation of neurological function. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2004; 8:2408-2409.
- 215 Turner-Stokes L, Hassan N. Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 2: Treatment alternatives. *Clin Rehabil* 2002; 16:248-260.
- 216 Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4:145-54.
- 217 Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Ann Intern Med* 2002; 132:738-742.
- 218 Hackett ML, Anderson CS, House A, Hallett C. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3:CD003689.
- 219 Chen Y, Patel NC, Guo JJ, Zhan S. Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22:159-166.
- 220 Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Solodkin A, Small SL, Fonzetti P, Hegel M, Arndt S. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:2391-2400.
- 221 Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
- 222 Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1479-1486.
- 223 Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, Ross GW, Silbershatz H, Higgins MW, Popper J, Wolf PA, Curb JD. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002; 33:230-236.
- 224 Lesch OM (Hrsg.). Raucherentwöhnung - Tipps zur Prävention und Therapie in der Praxis. 1. Aufl. UNI-MED Science, Bremen 2007.
- 225 Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986; 315:717-720.
- 226 Colditz DA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988; 318:937-941.
- 227 Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003; 34:1151-5.
- 228 Broderick JP, Viscoli CM, Bratt T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilentz JL, Horwitz RJ. Hemorrhagic Stroke Project Investigators; Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2003; 34:1375-1381.
- 229 Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989; 298:789-794.
- 230 WHO Collaborative Study Group. Ischemic Stroke and combined oral contraceptives: Results of an international, multicenter case control study. *WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet* 1996; 348:498-505.
- 231 WHO Collaborative Study Group. Hemorrhagic stroke, overall stroke risk and combined oral contraceptives: Results of an international, multicenter case control study. *WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet* 1996; 338:505-510.
- 232 Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA. Cigarette smoking among spouses: neither risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005; 36:e74-e76.
- 233 Lesch OM, Walter H. Alkohol und Tabak. Medizinische und Soziologische Aspekte von Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit. Springer Wien New York 2008.
- 234 Fagerström KO. Introduction: studies of tobacco dependence treatment and methodology. *Nicotine Tob Res* 2003; 5:141-144.
- 235 Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Kazan 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. *Circulation* 2006; 113:e409-e449.
- 236 Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD000146.

- 237 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD000031.
- 238 Gonzales D, Rennard SJ, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:47-55.
- 239 Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR. Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:56-63. Erratum in: *JAMA* 2006; 296:1355.
- 240 Cahill K, Steda LF, Lancaster T. Nicotin receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3:CD006103.
- 241 Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365:1389-1397.
- 242 WHO; Dilling H (Hrsg.). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. Verlag Hans Huber, Bern 2006.
- 243 Lesch OM, Dvorak A, Hertling I, Klingler A, Kunze M, Ramskogler K, Saletu-Zyhlarz G, Schoberberger R, Walter H. The Austrian Multicentre Study on Smoking: Subgroups of Nicotine Dependence and their Craving. *Neuropsychobiology* 2004; 50:78-88.
- 244 Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978; 3:235-241.
- 245 Haberstick BC, Timberlake D, Ehringer MA, Lessem JM, Hoffer CJ, Smolen A, Hewitt JK, Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; RIO-Europe Study Group-Genes, time to first cigarette and nicotine dependence in a general population sample of young adults. *Addiction* 2007; 102:655-665.
- 246 Kapusta ND, Plener PL, Schmid R, Thau K, Walter H, Lesch OM. Multiple substance use among young males. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 86:306-11.
- 247 Prochaska J, DiClemente C. Stages of change in modification of problem behaviors. In: Hersen M, Eysler R, Miller P (Eds.). *Progress in behavior modification*. Sage, Newbury Park 1992; 84-218.
- 248 Volpicelli JR, Pettinati HM, McLellan AT, O'Brien CP. Combining medication and psychosocial treatments for addictions: The BRENDA method. Guilford Press, New York 2001.
- 249 Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: Preparing people for change*, 2nd Ed. Guilford Press, New York 2002.
- 250 Lancaster T, Stead LF. Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3): CD001118.
- 251 Stead LF, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD002850.
- 252 Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD001007.
- 253 World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. World Health Organization, Geneva 2001.
- 254 Warlow C, van Gijn J, Dennis M, Wardlaw J, Bamford J, Hankey G, Sandercock P, Rinkel G, Langhorne P, Sudlow C, Rothwell P. A practical approach to the management of stroke and transient ischaemic attack patients. In: *Stroke: Practical Management*, 3rd Ed. Blackwell Publishing, Oxford 2007; 503-536.
- 255 Gladman JR, Sackley CM. The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998; 20:391-394.
- 256 Kalra L, Eade J. Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995; 26:2031-2034.
- 257 Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil* 1979; 60:14-17.
- 258 Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke* 2002; 33:1034-1040.
- 259 Taub NA, Wolfe CD, Richardson E, Burney PG. Predicting the disability of first-time stroke sufferers at 1 year. 12-month follow-up of a population-based cohort in southeast England. *Stroke* 1994; 25:352-357.
- 260 Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, Kasner SE. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke* 2003; 34:134-137.
- 261 Feigin VL, Barker-Collo S, McNaughton H, Brown P, Kerse N. Long-term neuropsychological and functional outcomes in stroke survivors: current evidence and perspectives for new research. *Int J Stroke* 2008; 3:33-40.
- 262 Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
- 263 Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P. Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *Br Med J* 2000; 320:549.
- 264 Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997; 28:1861-1866.
- 265 Early Supported Discharge Trialists. Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD000443.
- 266 Rodin M, Saliba D, Brummel-Smith K. Guidelines abstracted from the Department of Veterans Affairs/Department of Defense clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:158-162.
- 267 Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragioni M. Early vs delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:695-700.
- 268 Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R. Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006; 38:113-117.
- 269 Stroke Unit Trialists Collaboration. How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke* 1997; 28:2139-2144.
- 270 Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008; 39:390-396.
- 271 Tay-Teo K, Moodie M, Bernhardt J, Thrift AG, Collier J, Donnan G, Dewey H. Economic evaluation alongside a phase II, multi-centre, randomised controlled trial of very early rehabilitation after stroke (AVERT). *Cerebrovasc Dis* 2008; 26:475-481.
- 272 Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2529-2539.
- 273 Tilling K, Sterne JA, Wolfe CD. Multilevel growth curve models with covariate effects: application to recovery after stroke. *Stat Med* 2001; 20:685-704.
- 274 Legg L, Langhorne P. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004; 363:352-356.
- 275 Aziz NA, Leonard-Bee J, Phillips M, Gladman JR, Legg L, Walker MF. Therapy-based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005952.
- 276 Van Peppen RPS, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJM, Van der Wees PJ, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 2004; 18:833-862.
- 277 Pollock A, Baer G, Pomeroy V, Langhorne P. Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001920.
- 278 Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D, EXCITE Investigators. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke - The EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296:2095-2104.
- 279 Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Thompson PA, Taub E, Uswatte G, Morris D, Blanton S, Nichols-Larsen D, Clark PC. Retention of upper limb function in stroke survivors who have received constraint-induced movement therapy: the EXCITE randomised trial. *Lancet Neurology* 2008; 7:33-40.
- 280 Pomeroy VM, King L, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P. Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003241.
- 281 Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
- 282 Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
- 283 Mehrholz J, Platz T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving arm function and activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006876.
- 284 Kwakkel G, Kollen BJ, Krebs HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22:111-121.
- 285 Walker MF, Leonard-Bee J, Bath P, Langhorne P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JR, Jongbloed L, Logan P, Parker C. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004; 35:2226-2232.
- 286 Legg LA, Drummond AE, Langhorne P. Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.
- 287 Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998; 41:172-187.
- 288 Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003; 34:987-993.
- 289 Sellars C, Hughes T, Langhorne P. Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
- 290 Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
- 291 Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
- 292 Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, van Heugten CM, ENFS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an ENFS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12:665-680.
- 293 Bowen A, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
- 294 Nair RD, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
- 295 Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmir K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:1681-1692.
- 296 West C, Bowen A, Hesketh A, Vail A. Interventions for motor apraxia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD004132.
- 297 Porteous GH, Corry MD, Smith WS. Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999; 3:211-216.
- 298 Camerlingo M, Casto L, Corsari B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partiziguan T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mammoli A. Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neuro Sci* 2001; 22:357-361.
- 299 Nor AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004; 35:1355-1359.
- 300 Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *NINDS TPA Stroke Study Group*. *Stroke* 1994; 25:2220-2226.
- 301 Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK. The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002; 6:210-214.
- 302 Svenson JE, O'Connor JE, Lindsay MB. Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J* 2006; 25:170-172.
- 303 Silliman SL, Quinn B, Huggert V, Merino JG. Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003; 34:729-733.
- 304 Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005; 36:1597-1616.
- 305 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. *Stroke* 1997; 28:1530-1540.
- 306 Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK. Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007; 38:3097-3115.
- 307 Alvarez Sabin J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, Garcia F, Alijotas J. "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:481-483.
- 308 Lindsberg PJ, Happaola O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006; 67:334-336.
- 309 Hamidon BB, Dewey HM. Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007; 14:831-834.
- 310 Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC. Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005; 64:422-427.
- 311 Bèlviz R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons J, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J. Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona/Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19:96-101.

- 312 Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee Guideline Development Group. UK Ambulance Service Clinical Practice Guideline 2006. <http://jrca.org.uk/guidelines.html>
- 313 Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasirandomized controlled trial. *Stroke* 1999; 30:2033-2037.
- 314 Chiu EH, Liu CS, Tan TY, Chang KC. Venturi mask adjuvant oxygen therapy in severe acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2006; 63:741-744.
- 315 Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:57-65.
- 316 Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999; 52:280-284.
- 317 Uytendboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain* 2007; 130:1626-1630.
- 318 Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurology* 2007; 6:397-406.
- 319 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;CD001928.
- 320 Bath PMW, Willmot MM, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;CD000398.
- 321 Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000; 31(6):1250-1255.
- 322 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2001; 32:461-465.
- 323 Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JR. Low dose beta blockade in acute stroke ('BEST' trial): an evaluation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:737-41.
- 324 Tyson SF, Nightingale P. The effects of position on oxygen saturation in acute stroke: a systematic review. *Clin Rehabil* 2004; 18:863-871.
- 325 Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke* 2002; 33:2037-2042.
- 326 Fang Y, Chen X, Li H, Lin J, Huang R, Zeng J. A study on additional early physiotherapy after stroke and factors affecting functional recovery. *Clin Rehabil* 2003; 17:608-617.
- 327 Richards CL, Malouin F, Wood-Dauphinee S, Williams JJ, Bouchard JP, Brunet D. Task-specific physical therapy for optimization of gait recovery in acute stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74:612-620.

Impressum

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Dr. Michael Ackerl, Präsident der ÖGN. **Medieninhaber und Verlag:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: 01/407 31 11-0, E-Mail: office@medmedia.at. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Redaktion:** Dr. Albert Brugger. **Lektorat:** Christine Obergottsberger. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Projektbetreuung:** Natascha Fial. **Coverbild:** ZEPHYR / SCIENCE PHOTO LIBRARY. **Print:** „agensketterl“ Druckerei GmbH, Mauerbach. **Druckauflage:** 8.350 Stück im 1. Halbjahr 2009, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **Grundsätze und Ziele von neurologisch:** Kontinuierliche medizinische Fortbildung für Neurologen, Psychiater und Allgemeinmediziner. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler.



Empfehlungen

Kapitel 1: 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 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. Dies wurde zuletzt in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie bestätigt (ECASS III). Daten des SITS-MOST-Registers belegen die Sicherheit der Thrombolyse in dem erweiterten Zeitfenster. Dementsprechend kann bei entsprechend kritischer Bewertung von Aus- und Einschlusskriterien und PatientInnenselektion die Behandlung mit rt-PA bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn empfohlen werden, ist aber in diesem Zeitfenster immer noch als individueller Heilversuch anzusehen.	I, A
Multimodale Bildgebung kann bei der Selektion von ThrombolysepatientInnen helfen, wird aber für die tägliche Routine nicht empfohlen.	III, C
Unterstützende antithrombotische Maßnahmen sollen erst 24 Stunden nach Verabreichung von rt-PA eingeleitet werden. Niedermolekulares Heparin zur Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose wurde in der ECASS-III-Studie unmittelbar verabreicht und hat zu keinem erhöhten Blutungsrisiko geführt.	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 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 oder standardisierten qualitätskontrollierten Registern zum Einsatz kommen.	IV, GCP
Neuroprotektion	
Derzeit können weiterhin keine neuroprotektiven Substanzen für die Behandlung im Akutstadium des Schlaganfalls empfohlen werden.	I, A

Kapitel 2: Thrombozytenfunktionshemmer	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Bei PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA 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 nichtkardialembolische 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 Einblutungsrisikos 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 Komorbidität (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 ASS effektiver war, sind die ASS-Unverträglichkeit und Hochrisikogruppen (insbesondere PatientInnen mit einer koexistenten manifesten PAVK).	II, B
Im Direktvergleich der ASS/Dipyridamol-Kombination mit Clopidogrel (PROFESS-Studie) fand sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Rezidivschlaganfällen. Dies gilt auch für den gesamt-kardiovaskulären Endpunkt.	I, A
Zur bestmöglichen Therapie für PatientInnen, die unter Acetylsalicylsäure einen erneuten Schlaganfall erleiden, liegen keine validen Daten vor. Unbedingt sollte in jedem Fall die Ursache des Schlaganfalls neu evaluiert werden. Pragmatisch gesehen stellen alle diese PatientInnen Hochrisikopatienten 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 Protonenpumpenhemmern (PPI) fortgesetzt werden. Die Dauer der ASS-Karenz orientiert sich am Risiko für Rezidivblutungen und Rezidivschlaganfälle. Die Kombination von ASS und PPI (nach kurzer Medikamentenpause) führt zu weniger Blutungskomplikationen als eine Clopidogrel-Therapie ohne PPI.	I, A
Zur Vorbeugung von gastrointestinalen Blutungen wird eine Dauertherapie mit PPI in folgenden Situationen empfohlen: vorausgehende Ulkuserkrankung bzw. gastrointestinale Blutung, duale TFH-Therapie, Kombination eines TFH mit einer AK-Therapie, Kombination von zumindest 2 Risikofaktoren (Alter \geq 60, Einnahme von Kortikosteroiden, Dyspepsie/GERD-Syndrom).	II, B
Zur Vorbeugung von gastrointestinalen Blutungen und Ulcera wird bei vorausgehender Ulkuserkrankung und Notwendigkeit einer dauerhaften TFH-Therapie eine Testung auf <i>H. pylori</i> und Eradikation empfohlen.	III, C
Eine Dauertherapie mit (nichtselektiven) NSAR und COX-2-Inhibitoren ist aufgrund des erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisikos bzw. einer möglichen Interferenz mit der TFH-Wirkung (Erhöhung des kardiovaskulären Risikos) problematisch.	I, A
Für eine Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel gibt es derzeit nach ischämischen Schlaganfall keine gesicherten Indikationen (Ausnahmen: PatientInnen mit koexistentem akutem Koronarsyndrom oder Stent-Anlage).	I, A
Beim ischämischen nichtkardialembolischen Schlaganfall ist eine Antikoagulationstherapie bei höherem Nebenwirkungsrisiko einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nicht überlegen. Dies gilt auch für PatientInnen mit Anti-Phospholipid-Antikörpern und intrakraniellen symptomatischen Gefäßstenosen.	I, A
Muss die Therapie mit einem TFH 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 thromboembolischem Risiko niedermolekulares Heparin oder unfractioniertes Heparin (FaktorXa-/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
Ein ungelöstes Problem stellen symptomatische intrakranielle Stenosen dar. Treten unter der TFH-Standardtherapie weiterhin ischämische Ereignisse auf, besteht ein sehr hohes Rezidivrisiko. Ohne ausreichende Datenlage kommen im Einzelfall eine ASS- und Clopidogrel-Kombination, Stent-Anlage oder eine EC/IC-Bypass-Operation bei primär hämodynamisch bedingten Ischämien zum Einsatz (Low-flow-Infarkte). Stent und Bypass sollten nur im Rahmen standardisierter qualitätskontrollierter Protokolle oder im Rahmen von klinischen Studien Anwendung finden.	IV, GCP

Kapitel 3: Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen Ereignissen	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Bei PatientInnen mit TIA oder ischämischen 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 muralem 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

Kapitel 4: 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 Komorbiditäten Rücksicht zu nehmen.	IV, GCP
Wahrscheinlich sind alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam. Spezifisch getestet wurden ACE-Hemmer, Diuretika, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) und Kalziumantagonisten. Im Direktvergleich war der ARB Eprosartan dem Kalziumantagonisten Nitrendipin überlegen. Aus zahlreichen Primär- und Sekundärpräventionsstudien sowie einer großen Metaanalyse ergeben sich für ARB Hinweise auf Zusatzeffekte, die über die Blutdrucksenkung hinausgehen. Allerdings konnten diese in 2 rezenten Studien (PROFESS und ONTARGET) nicht weiter untermauert werden.	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
Kapitel 5: 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 Nichterreichen der Zielwerte die Statindosis gesteigert bzw. auf ein potenteres Statin umgestellt werden. Eine Hochdosistherapie mit Atorvastatin bei Schlaganfall-PatientInnen ohne koronare Herzerkrankung führt zu einer signifikanten Reduktion von Rezidivinsulten.	I, A
Eine vorbestehende Therapie mit Statinen sollte möglichst lückenlos fortgeführt bzw. modifiziert werden.	II, B
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 können neben Lebensstilmodifikationen (Gewichtabnahme, ausreichende körperliche Aktivität etc.) Fibrate 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 Fibraten/Niacin.	III, C
Kapitel 6: Ernährung/metabolisches Syndrom/Homozystein, Vitaminsupplement	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Da eine Blutdrucksenkung wesentlich in der Schlaganfallprävention ist, sind eine verminderte Natriumzufuhr und eine ausreichende Kaliumzufuhr zu empfehlen. Die empfohlene Kochsalzaufnahme beträgt < 2,3 g (100 mmol)/Tag und die empfohlene Kaliumaufnahme ≤ 4,7 g (120 mmol)/Tag.	III, C
Obst- und gemüsereiche Diät sowie gesunder Lebensstil können 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

<p>Aus der gegenwärtigen Studienlage kann man keine Empfehlung zur Substitution mit hoch dosierten B-Vitaminen und/oder Folsäure zur Sekundärprävention des Schlaganfalls ableiten.</p>	<p>I, A</p>
<p>Kapitel 7: Symptomatische und asymptomatische Karotisstenosen</p>	
<p>Symptomatische Karotisstenose</p>	
<p>Die Karotis-Endarteriektomie (CEA) stellt die Standardbehandlung der symptomatischen hochgradigen Karotisstenose dar.</p>	<p>I, A</p>
<p>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).</p>	<p>I, A</p>
<p>Das präoperative neurologische Defizit soll nach Rankin-Skala ≤ 3 betragen.</p>	<p>IV, GCP</p>
<p>Die CEA sollte innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Ereignis angestrebt werden (Abnahme des Nutzens mit zeitlichem Abstand zum Ereignis).</p>	<p>III, C</p>
<p>Qualitätssicherung des Zentrums unter Einbeziehung des Neurologen/der Neurologin (prä- und postoperativ), perioperatives Risiko (Tod/Schlaganfall) < 6 %.</p>	<p>IV, GCP</p>
<p>Eine randomisierte Studie (SPACE) zeigt, dass die Stent-PTA in Bezug auf das periinterventionelle Risiko (Tod/Schlaganfall) vergleichbare Ergebnisse erzielen kann. Auch die 2-Jahres-Ergebnisse zeigen vergleichbare Ergebnisse im klinischen Endpunkt (periinterventioneller bzw. perioperativer Tod und Schlaganfall sowie ipsilateraler Schlaganfall bis zur 2-Jahres-Untersuchung). 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. Die Subgruppenanalyse von SPACE zeigt, dass das periinterventionelle Risiko bei der Stent-PTA mit dem Alter signifikant zunimmt. Die 2-Jahres-Nachuntersuchung zeigt auch, dass die Restenoserate (Stenosegrad 70 %) bei der Stent-PTA höher ist als bei der Karotisoperation (10,7 % versus 4,6 %).</p>	<p>II, B</p>
<p>Die International-Carotid-Stenting-Studie (ICSS) liefert Ergebnisse, die zeigen, dass die CEA sicherer ist als die Stent-PTA. Das Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod liegt nach 120 Tagen bei 5,1 % (CEA) bzw. 8,5 % (Stent-PTA). Der Unterschied war signifikant. Der Unterschied war zu einem großen Teil verursacht durch Schlaganfälle ohne Behinderung. Nach ICSS bleibt die CEA die Methode der Wahl zur Behandlung einer symptomatischen Karotisstenose.</p>	<p>II, B</p>
<p>Mögliche Indikationen für Stent-PTA sind Rezidivstenosen nach CEA, strahleninduzierte und operativ nicht zugängliche Karotisstenosen.</p>	<p>III, C</p>
<p>Asymptomatische Karotisstenose</p>	
<p>Die CEA einer hochgradigen, asymptomatischen Karotisstenose reduziert das Schlaganfallrisiko. Voraussetzung ist eine unter 3 % liegende perioperative Morbidität und Mortalität und eine Lebenserwartung des/der Patienten/-in von > 5 Jahren (NNT = 1:100).</p>	<p>I, A</p>
<p>Aufgrund des unmittelbaren Risikos der Operation, des relativ geringen langfristigen Nutzens (erreichbar nur bei sehr niedrigem perioperativem 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.</p>	<p>III, C</p>
<p>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; 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 NeurologInnen); d) ausführliche Aufklärung des Patienten über Risiko und Alternativen.</p>	<p>IV, GCP</p>
<p>Es gibt keine gesicherte Evidenz, eine Stent-PTA bei asymptomatischen Karotisstenosen durchzuführen. Dies sollte nur im Rahmen randomisierter Studien erfolgen.</p>	<p>IV, GCP</p>
<p>Kapitel 8: Persistierendes Foramen ovale (PFO)</p>	
<p>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.</p>	<p>IV, GCP</p>

Kapitel 8 (Fortsetzung)	
Für PatientInnen mit alleinigem PFO und erstem zerebrovaskulär-ischämischen Ereignis ist die Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers 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 Schlaganfall und Vorliegen eines 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) präinterventionelle 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

Kapitel 9: 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 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 Wahl. Der globale klinische Eindruck wird wahrscheinlich nicht beeinflusst.	I, B
Rivastigmin kann mit niedrigerer Zuverlässigkeit empfohlen werden. Galantamin ist wahrscheinlich bei Mischformen der Demenz effektiv und kann empfohlen werden.	II, C 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 Cholinesterasehemmern 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

Kapitel 10: Spontane intrazerebrale Hämatom	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 Hämatom).	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 (Zielblutdruckwert: mittlerer arterieller Blutdruck < 130 mmHg) sowie die konsequente Aspirationsprophylaxe.	IV, GCP

<p>Die Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin ist nicht mit einer höheren Rezidivblutungsrate assoziiert. Frühmobilisation ist möglich, wenn keine Hirndruckzeichen vorliegen.</p>	<p>II, B IV, GCP</p>
<p>Kapitel 11: Dekompressive Kraniotomie bei raumfordernden Hirninfarkten</p>	
<p>Die dekompressive suboccipitale 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.</p> <p>Die dekompressive Kraniotomie beim malignen raumfordernden Mediainfarkt, durchgeführt möglichst 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. deren Angehörigen ist das mögliche Outcome, insbesondere auch das Überleben mit einem schweren Defizit, zu besprechen.</p>	<p>Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)</p> <p>III, A II, B</p>
<p>Kapitel 12: Diagnosestandards beim akuten Schlaganfall</p>	
<p>Prähospitalphase: a) Neurologisch-internistisches Assessment; b) Blutdruckmessung; c) Blutzuckerbestimmung; d) EKG; e) Pulsoximetrie; f) Kontaktaufnahme mit nächstgelegener Stroke Unit</p> <p>Notfalldiagnostik im Krankenhaus: a) Neurologischer Status inklusive NIH-SS; b) Akutlabor (Blutbild und Gerinnung); c) CCT – alternativ MRT des Gehirns inklusive Diffusion und Perfusion; d) Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Thrombolyse.</p> <p>Obligate Untersuchungen im Krankenhaus: 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 internen und externen Hirnarterien; d) CCT</p> <p>Fakultative Untersuchungen im Krankenhaus: a) Echokardiographie (vor allem bei Endokarditis-Verdacht, PFO-Diagnostik, Rhythmusstörungen und bei PatientInnen < 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.</p>	<p>Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)</p> <p>IV, GCP IV, GCP IV, GCP IV, GCP</p>
<p>Kapitel 13: Post-Stroke Depression</p>	
<p>Die Post-Stroke Depression stellt ein signifikantes Problem dar und sollte im Rahmen der Behandlung oder Nachsorge erkannt werden.</p> <p>Eine medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva erhöht die Chance einer Remission der Post-Stroke Depression und kann depressive Symptome verringern.</p> <p>Als präventive Interventionen sind stützende psychotherapeutische Verfahren und SSRI wahrscheinlich hilfreich.</p> <p>Eine schwere depressive Episode („major depression“) nach Schlaganfall sollte analog zu einer nicht mit Schlaganfall assoziierten schweren Depression mit Antidepressiva pharmakologisch behandelt werden.</p> <p>Im Falle einer Behandlung wird eine Behandlungsdauer von mindestens vier bis sechs Monaten empfohlen. Nach Remission der Post-Stroke Depression sollten Antidepressiva noch für wenigstens vier Monate weitergegeben werden.</p>	<p>Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)</p> <p>I, A II, B II, B IV, C IV, C</p>
<p>Kapitel 14: Rauchen, Raucherentwöhnung</p>	
<p>Primäre Abstinenz. Nach Schlaganfall absolute Tabakkarenz.</p> <p>Passivrauchen verdoppelt das Schlaganfallrisiko und ist zu vermeiden.</p> <p>In der Therapie der Rauchabhängigkeit ist der Gebrauch von Nikotinersatz, von Varenicline und von Bupropion als effektiv nachgewiesen.</p>	<p>Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)</p> <p>III, B IV, GCP II, A</p>

Kapitel 15: Rehabilitation nach Schlaganfall	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
PatientInnen mit akutem Schlaganfall sollten an einer Stroke Unit, ausgestattet mit einem multidisziplinären Team, behandelt werden.	I, A
Eine Rehabilitation sollte für alle SchlaganfallpatientInnen in Betracht gezogen werden, aber es gibt nur wenig Evidenz über die Rehabilitation von Schwerstbetroffenen.	II, B
Es wird empfohlen, die Rehabilitation so früh wie möglich zu beginnen.	III, C
Eine möglichst hohe Intensität der Rehabilitation wird empfohlen.	II, B
Es wird empfohlen, die Rehabilitation nach der Entlassung während des ersten Jahres nach Schlaganfall fortzusetzen.	II, A
Eine frühe Entlassung von der Stroke Unit nach Hause kann für medizinisch stabile PatientInnen mit geringer oder mäßiger Behinderung empfohlen werden, wenn eine anschließende Rehabilitation von einem multidisziplinären Team mit Schlaganfallerfahrung durchgeführt wird.	II, A
Physiotherapie wird empfohlen, allerdings ist unklar, welche Methode die beste ist.	I, A
Ergotherapie wird empfohlen, allerdings ist unklar, welche Methode die beste ist.	I, A
Die Untersuchung auf Kommunikationsdefizite wird empfohlen, allerdings gibt es keine ausreichenden Daten, um eine bestimmte Behandlung zu empfehlen.	III, GCP
Die Untersuchung auf kognitive Defizite wird angeraten, allerdings gibt es keine ausreichenden Daten, um eine bestimmte Behandlung zu empfehlen.	III, GCP

Kapitel 16: Prähospitalmanagement	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Grundsätzlich ist der Schlaganfall als medizinischer Notfall anzusehen und als solcher zu behandeln!	I, A
Bei V. a. Schlaganfall wird die umgehende Information des Rettungsdienstes (Notruf 144) sowie die vordringliche Behandlung empfohlen („Time is brain“-Prinzip).	II, B
Training im Einsatz standardisierter Instrumente wie z. B. dem Face-Arm-Speech-Test in der Diagnose des Schlaganfalls für RettungsleitstellenkoordinatorInnen und Rettungswagenpersonal.	IV, GCP
Notfall-Triage und klinische Untersuchung sollten umgehend erfolgen. Raschestmögliches Anstreben labormedizinischer und bildgebender Untersuchungen sowie rasche Diagnosestellung mit entsprechenden Therapieentscheidungen werden empfohlen.	III, B
Bei allen SchlaganfallpatientInnen sollte die periphere Sauerstoffsättigung pulsoximetrisch kontrolliert werden. Ab einer peripheren Sauerstoffsättigung < 95 % sollte Sauerstoff über eine Nasensonde oder O ₂ -Maske (Flussrate 2–4 l O ₂ /min) insuffliert werden. Vorsicht ist geboten bei Zuständen mit möglicher CO ₂ -Retention (Gefahr der CO ₂ -Narkose). Für routinemäßige O ₂ -Gabe bei PatientInnen mit normaler O ₂ -Sättigung gibt es keine Evidenz.	IV, GCP
Abrupte Blutdrucksenkung sollte vermieden werden.	II, C
Bevorzugter Transport ohne Zeitverlust mit Vorankündigung im Zielkrankenhaus mit einer Stroke Unit und der Möglichkeit einer Akuttherapie („Stroke Hotline“).	III, B
Entlegene Regionen: Verwendung eines Rettungshubschraubers erwägen, um den Zugang zu rascher Therapie zu ermöglichen.	III, C
Verwendung telemedizinischer Werkzeuge, um die Chance auf rasche Therapie zu erhöhen.	II, B

Kapitel 17: Allgemeinmedizinische Aspekte der akuten Schlaganfallbehandlung	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Bei allen SchlaganfallpatientInnen sollte die periphere Sauerstoffsättigung pulsoximetrisch kontrolliert werden. Ab einer peripheren Sauerstoffsättigung < 95 % sollte Sauerstoff über eine Nasensonde oder O ₂ -Maske (Flussrate 2–4 l O ₂ /min) insuffliert werden. Vorsicht ist geboten bei Zuständen mit möglicher CO ₂ -Retention (Gefahr der CO ₂ -Narkose). Für routinemäßige O ₂ -Gabe bei PatientInnen mit normaler O ₂ -Sättigung gibt es keine Evidenz.	IV, GCP

Hyperglykämie ist mit erhöhtem Risiko für Tod oder schwere Behinderung verknüpft. Daher wird regelmäßiges Blutzucker-Monitoring empfohlen. Es wird empfohlen, erhöhte Blutzuckerwerte z. B. ab 180 mg/dl zu senken. Routinemäßige Glukose-Insulin-Kalium(GIK)-Infusionen sind nicht zu empfehlen. Auf Glukoselösungen sollte in der akuten Schlaganfallphase verzichtet werden.	IV, GCP
Hypoglykämie (< 50 mg/dl) ist zu vermeiden und ggf. mit Glukoseinfusionen (10–20 %) zu behandeln	IV, GCP
Allgemeine Richtlinien bezüglich Weiterverabreichung oder Absetzen einer bestehenden Blutdruckmedikation können vorerst nicht formuliert werden; die Ergebnisse derzeit laufender Studien sind abzuwarten. Im Allgemeinen werden in der Akutsituation erst sehr hohe Blutdruckwerte gesenkt (> 220/110 mmHg, nach Mehrfachmessungen).	IV, GCP
Die medikamentöse Titrierung (z. B. mit Urapidil i.v.), regelmäßiges Blutdruck- und klinisches Monitoring sowie Vermeiden rascher RR-Abfälle sind notwendig.	II, GCP
Umgehende Blutdrucksenkung wird bei hypertensiven Notfällen (MCI, Lungenödem), hypertensiver Enzephalopathie, Aortendissektion, zerebraler (Ein-)Blutung und (Prä-)Eklampsie empfohlen. Ansonsten ist eine langsame Blutdrucksenkung ab dem 2. bis 3. Tag zu empfehlen.	IV, GCP
Bei ThrombolysepatientInnen sollte der Blutdruck vor der Behandlung auf unter 185/110 mmHg gesenkt werden.	I, A
Bei hämodynamisch wirksamen Gefäßstenosen oder -verschlüssen sollte eine eventuell indizierte Blutdrucksenkung mit größter Vorsicht durchgeführt werden und mit regelmäßigen klinischen Kontrollen einhergehen.	IV, GCP
Fieber ist mit einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden und sollte umgehend zu einer ätiologischen Abklärung führen (Suche nach Infektionsfokus).	IV, GCP
Als fiebersenkende Medikation (ab 37,5 °C in der Akutphase) ist Paracetamol empfohlen.	III, GCP
SchlaganfallpatientInnen sollen mobilisiert werden, sobald ihr klinischer Zustand dies zulässt. Insbesondere sollte die sitzende Position so früh wie möglich eingenommen werden. Positionstraining (Sitzen, Vermeiden von Linksseitenlage) kann die O ₂ -Sättigung erhöhen.	IV, GCP

