

Neues und Altbewährtes

Diagnostik und Therapie des ischämischen Hirninfarktes

J. Philipps, O. Busse

Neurologische Klinik, Klinikum Minden
(Chefarzt: Prof. Dr. O. Busse)

klinikarzt 2004; 33 (4): 86–92

In den letzten Jahren haben sich Akuttherapie und Prävention des ischämischen Hirninfarktes deutlich verbessert. Durch die Einrichtung von neurologischen Schlaganfallstationen, die Zulassung der Thrombolyse und neuer Thrombozytenfunktionshemmer stehen differenzierte Behandlungsstrategien zur Verfügung. Das multimodale Schlaganfall-MRT ist eine dem kranialen Computertomogramm (CCT) in der Akutphase überlegene Methode, mit der früh die Pathogenese und die Prognose abgeschätzt werden können. Patienten mit perakuten oder instabilen Hirninfarkten sollten auf einer Schlaganfallstation behandelt werden. In den ersten drei Stunden nach Auftreten der Symptome ist die intravenöse Thrombolyse mit t-PA eine sichere und effektive Therapie. Eine gesicherte Indikation für intravenöses Heparin beim Schlaganfall gibt es nicht. Zur Prophylaxe können heute je nach individuellem Risikoprofil verschiedene Thrombozytenfunktionshemmer neben der oralen Antikoagulation eingesetzt werden. Patienten mit hochgradigen, symptomatischen Karotis-interna-Stenosen sollten einer Thrombendarterektomie zugeführt werden, in Einzelfällen kann auch eine Stent-Angioplastie indiziert sein. Die frühe osteoklastische Trepanation bei raumfordernden Hirninfarkten ist eine lebensrettende und das klinische Endergebnis verbessernde Maßnahme. Die zunehmend differenzierte Diagnostik und Therapie des ischämischen Hirninfarktes erfordern auf der Basis der neurologischen Schlaganfallexpertise eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Der Schlaganfall ist nach Herzinfarkt und Krebs die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. Zudem ist er die häufigste Ursache einer chronischen Behinderung. Das folgende Update soll anhand von sechs Problembereichen, die in der Behandlung von ischämischen Hirninfarkten jeden klinisch tätigen Arzt berühren, wesentliche Aspekte der Therapie des ischämischen Hirninfarktes nach aktuellem Standard beleuchten.

- Welche Patienten sollten auf einer Schlaganfallstation behandelt werden?

- Welche Untersuchungen sollen beim akuten Schlaganfall durchgeführt werden?
- Welche Patienten profitieren von einer Thrombolyse?
- Welche Patienten profitieren von einer Dekompressionsoperation?
- Was gibt es Neues bei den Karotisstenosen?
- Welche medikamentöse Prophylaxe eignet sich für welchen Schlaganfallpatienten?

Behandlung auf der Schlaganfallstation

Durch die Behandlung auf einer spezialisierten neurologischen

Schlaganfallstation kann die Mortalität bei akuten Hirninfarkten und Hirnblutungen gesenkt werden (22, 23). Die Basistherapie besteht aus einem kontinuierlichen Monitoring mit Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz (invasiv oder nicht-invasiv), Körpertemperatur, Blutzucker, Sauerstoffsättigung und neurologischem Befund anhand eines standardisierten Scores (NIH-Score). Der Blutdruck soll in den ersten Behandlungstagen, bis zur Stabilisierung des neurologischen Befundes, systolisch 140 mmHg und diastolisch 70 mmHg nicht unterschreiten.

Pathophysiologisch wird angenommen, dass um jedes ischämische Areal ein „ischämischer Halbschatten“, die so genannte Penumbra, als potenziell noch zu erhaltendes Gewebe mit aufgehobener Autoregulation von Perfusionsdruck und Blutfluss existiert. Die Abhängigkeit des regionalen zerebralen Blutflusses vom systemischen Blutdruck beim akuten Hirninfarkt ist erwiesen (20), ein positiver Effekt einer hypervolämischen-hypertensiven Therapie ist vielfach anhand von Einzelfällen beschrieben und im klinischen Alltag zu beobachten. Ebenso werden durch die strenge Beachtung von Normothermie (14) und Normoglykämie (19) sowie einer normalen Sauerstoffsättigung zytotoxische Kaskaden

in der Penumbra verlangsamt. Die engmaschige und regelmäßig dokumentierte neurologische Untersuchung anhand eines standardisierten Scores durch das speziell geschulte Pflegepersonal dient der frühen Erkennung einer Befundprogredienz.

Insgesamt gibt es derzeit mehr als 100 zertifizierte Schlaganfallstationen in Deutschland, deren Bettenkapazität vier bis acht Betten pro Station beträgt (2). Zwangsläufig kann also nicht jeder akute Schlaganfall auf einer solchen Station behandelt werden. Welche Patienten sollten daher auf eine solche Station aufgenommen werden und gegebenenfalls aus einem Krankenhaus ohne Stroke Unit verlegt werden? Grundsätzlich sollte es sich dabei um Risikopatienten handeln, deren Gefäß- und neurologischer Befund eine Instabilität oder Progredienz vermuten lässt.

Daraus ergeben sich drei Patientengruppen, die in jedem Fall auf einer Schlaganfallstation behandelt werden sollten:

- perakute Hirninfarkte und Hirnblutungen, also Insulte, die nicht länger als 24 Stunden vor der Aufnahme aufgetreten sind. In solchen Fällen kann nicht von einer stabilen Situation ausgegangen werden, mit Fluktuationen muss gerechnet werden
- akute zerebrale ischämische Insulte bei Stenosen und frischen Verschlüssen hirnversorgender Arterien. Auch außerhalb der Akutphase ist bei solchen Patienten beispielsweise mit blutdruckabhängigen Fluktuationen zu rechnen, die sehr häufig gut zu behandeln sind
- Schlaganfälle außerhalb der Akutphase, die instabil werden und in der Schwere der Symptomatik fluktuieren oder neue Befunde entwickeln (Kasuistik 1). Hier ist ein hohes Maß an Flexibilität gefordert. Eine rasche Abklärung der Ursache der Fluktuation und therapeutische Maßnahmen können auf der Schlaganfallstation gezielter erfolgen als auf der Normalstation.

Fazit

Es sollten die Patienten auf einer Schlaganfallstation behandelt wer-

den, bei denen eine potenzielle oder manifeste Instabilität der neurologischen Symptomatik mit den Basismaßnahmen – der Kontrolle von Blutdruck, Blutzucker, Sauerstoffsättigung und Temperatur – oder gegebenenfalls mit speziellen Therapiemaßnahmen behandelt werden kann.

■ Weiterführende Diagnostik

Wenn die klinische Diagnose eines akuten Schlaganfalls aufgrund der Anamnese (auch telefonisch) gestellt wird, ist eine sofortige Einweisung in die Klinik erforderlich. Jede weitere ambulante Diagnostik sollte unterbleiben, da damit kostbare Zeit verloren geht. In der Notaufnahme der Klinik ist dann sofort zu entscheiden, ob eine Weiterverlegung auf eine Schlaganfallstation sinnvoll ist. Sollte der Patient nicht in der primär versorgenden Klinik weiterbehandelt werden, ist auch hier jede zeitaufwändige Bildgebung und andere Diagnostik zu unterlassen.

In der definitiv versorgenden Klinik wird die Anamnese insbesondere bezüglich des genauen Zeitpunktes des Einsetzens der Symptomatik erfragt, Informationen von Angehörigen sind hierzu oft unabdingbar. Der neurologische Befund inklusive beidseitiger Blutdruck-

messung und NIH-Score sollten erhoben werden. Blutbild, Gerinnung, Blutzucker, Elektrolyte und CRP („C-reaktives Protein“) sollten als Notfalllabor vorliegen. Wenn es die Zeit erlaubt, kann ein Röntgenthorax angefertigt werden.

Da es sich beim Schlaganfall immer um eine Gefäßerkrankung unterschiedlicher Pathogenese handelt, sollte in jedem Fall so schnell wie möglich ein Gefäßbefund erstellt werden. Dies ist nichtinvasiv und im „bed-side“-Verfahren mit der extra- und intrakraniellen Doppler- und farbkodierten Duplexsonografie möglich. Gefäßverschlüsse und höhergradige Stenosen können bereits in der Notaufnahme nachgewiesen werden, sodass dieser Gefäßbefund schon mit in die Entscheidung über die weitere Patientenversorgung einfließen kann. Aufgrund der Nichtinvasivität des Verfahrens sind Verlaufskontrollen bei dynamischen Befunden jederzeit möglich.

Bei schlechter intrakranieller Darstellbarkeit können mit Echokonstrastverstärkern deutlich bessere Untersuchungsergebnisse erreicht werden. Vor einer Überbewertung der abbildungstechnisch sicher überlegenen farbkodierten Duplexsonografie ist jedoch zu warnen, oft können mit

Kasuistik 1

Ein 74-jähriger Patient entwickelt um 6.00 Uhr eine sensomotorische Hemiparese rechts. Die Armfunktion ist durch eine distal betonte Parese deutlich eingeschränkt, er ist nicht gehfähig, und eine Dysarthrie schränkt seine Kommunikationsfähigkeit ein (NIH-Score 6). Die Aufnahme des Patienten erfolgt um 8.10 Uhr, im kranialen Computertomogramm finden sich keine frischen Infarktzeichen, eine Blutung ist ausgeschlossen. Um 8.55 Uhr erfolgt eine intravenöse Lyse mit Alteplase auf der Schlaganfallstation.

Die sensomotorische Hemiparese bildet sich innerhalb der nächsten drei Stunden vollständig zurück. Doppler- und duplexsonografisch finden sich in beiden Karotiden und intrakraniell massive atherosklerotische Veränderungen. Das Verlaufs-CCT zeigt weder einen frischen Infarkt noch eine Blutung. Prophylaktisch bekommt der Patient Acetylsalicylsäure.

Nach drei Tagen fällt nachts bei einem Blutdruck von 125/70 mmHg eine leichte brachiofazial betonte Hemiparese auf, die das Gehen leicht einschränkt. Auf der Schlaganfallstation wird der Blutdruck kontrolliert über 140 mmHg systolisch gehalten, Blutzuckerwert, die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) und die Temperatur liegen im Normbereich. Als zusätzlichen Thrombozytenfunktionshemmer erhält der Patient Clopidogrel. Zur Thromboseprophylaxe erhält er 15 000 E Heparin/Tag. Im weiteren Verlauf bildet sich die Symptomatik bis auf eine leichte Gesichtsschwäche zurück.

Die Verschlechterung des neurologischen Befundes nach erfolgreicher Thrombolyse ist wahrscheinlich auf einen nächtlichen Blutdruckabfall zurückzuführen. Das kontinuierliche Monitoring des Blutdrucks gehört zu den Basismaßnahmen auf der Stroke Unit. Diese helfen, progrediente Schlaganfälle bei Risikopatienten zu behandeln.

Kasuistik 2

Ein 70-jähriger Patient kommt mit einer zwei Stunden zuvor akut aufgetretenen Hemiplegie und Aphasie zur Aufnahme. Im kranialen Computertomogramm zeigt sich eine sehr diskrete Aufhebung der Mark-Rinden-Grenze im Mediastromgebiet links. Doppler- und duplexsonografisch zeigt sich ein Verschluss der linken A. cerebri media. Im multimodalen Schlaganfall-MRT mit Diffusions- und Perfusionswichtung sowie intrakranieller MRA kommt eine das gesamte Mediastromgebiet umfassende Diffusions- und Perfusionsstörung zur Darstellung. Ein Mismatch zwischen diffusions- und perfusionsgestörtem Areal findet sich nicht (Abb. 1). MR-angiografisch stellt sich die linke A. cerebri media nicht dar. Eine Thrombolyse wird nicht durchgeführt.

Die Entscheidung, diesen Patienten innerhalb des Drei-Stunden-Zeitfensters nicht mit einer Thrombolyse zu behandeln, beruhte neben dem klinischen Befund auf dem im akut durchgeführten MRT nachgewiesenen Mediatotalinfarkt. Hätte sich dort ein deutliches Mismatch zwischen Diffusions- und Perfusionsstörung gezeigt, wäre eine Thrombolyse mit dem Ziel, das „tissue at risk“ zu erhalten, indiziert gewesen. Bei fraglicher Indikation zur Thrombolyse kann das multimodale Schlaganfall-MRT hilfreich sein.

der technisch einfacheren CW- und PW- Dopplersonografie (CW = „continuous wave“; PW = „pulse wave“) die entscheidenden pathologischen Befunde in der Akutsituation leichter herausgearbeitet werden.

Bei jeder Form einer gerinnungsaktiven Therapie einschließlich der oralen Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers ist eine kraniale Computertomografie (CCT) erforderlich, um Hirnblutungen auszuschließen. Oft ist im Verlauf das Infarktareal auch im CCT darstellbar. Das Erkennen von Frühzeichen eines Hirninfarkts im CCT (hyperdenses Mediazeichen, Verlust der Mark-Rinden-Differenzierung, vor allem im Inselkortex) ist oft Anlass zu Kontroversen. Eine CT-Angiografie und eine Perfusionsmessung sind im kontrastmittelgestützten Spiral-Computertomogramm möglich.

Das MRT beim akuten Schlaganfall bietet den großen Vorteil gegenüber dem Standard-CCT, dass in der Diffusionswichtung (DWI, Abb. 1a) das frühe zytotoxische Ödem als Ausdruck des ischämischen Areals bereits nach wenigen Minuten als Hyperintensität dargestellt wird. Insbesondere infratentoriell ist das MRT dem CCT deutlich überlegen. Im Perfusions-MRT (PWI, Abb. 1b) kann darüber hinaus das gesamte Areal der Minderperfusion abgeschätzt werden. Die MR-Angiografie („time of flight“ oder KM-Bolus-MRA) bildet den aktuellen Gefäßbefund ab. Diese Informationen, die

aus dem so genannten multimodalen Schlaganfall-MRT zu entnehmen sind, lassen bereits in der Akutphase Aussagen über Infarktausdehnung, Prognose und zugrunde liegende Gefäßpathologie zu (10).

Die Differenz zwischen perfusionsgemindertem und diffusionsgestörtem Areal entspricht weitgehend der Penumbra („DWI/PWI-Mismatch“), auch als „tissue at risk“ bezeichnet. Dieses Gewebe wäre bei einer Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes zu erhalten, sodass mit dem multimodalen Schlaganfall-MRT die Indikation zur Thrombolyse untermauert werden kann, insbesondere bei Einzelfallentscheidungen zur Thrombolyse außerhalb

des zugelassenen dreistündigen Zeitfensters. Eine Hirnblutung lässt sich im Magnetresonanztomogramm ausschließen.

Probleme des multimodalen Schlaganfall-MRTs sind in erster Linie die Verfügbarkeit und die Notwendigkeit einer guten Kooperation des Patienten, die im akuten schweren Schlaganfall oft nicht gegeben ist.

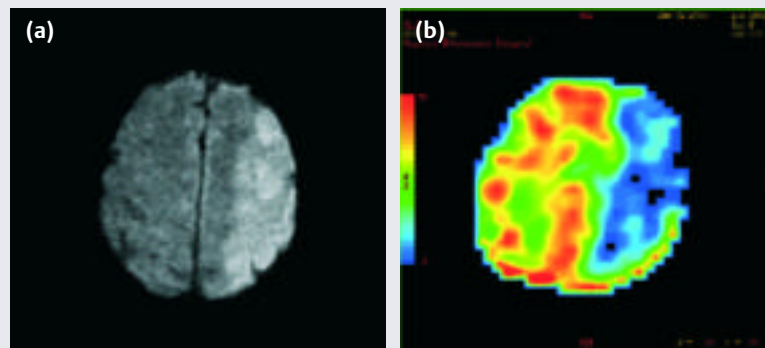
Fazit

Die Untersuchungen beim akuten Schlaganfall sollten zielgerichtet in der behandelnden Klinik durchgeführt werden. Neben klinischen und Routinelaboruntersuchungen ist eine meist doppler- und duplexsonografische Gefäßdiagnostik und eine zerebrale Bildgebung (CCT, MRT) bei geplanter gerinnungswirksamer Therapie notwendig. Eine Differenzierung zwischen einer Hirnblutung und einem Hirninfarkt ist klinisch nicht möglich. Das multimodale Schlaganfall-MRT ist – sofern es zur Verfügung steht – eine wesentliche Bereicherung des diagnostischen Arsenal.

Thrombolyse – Wann einsetzen?

Die systemische (intravenöse) Thrombolyse mit t-PA („tissue plasminogen activator“, z.B. Alteplase, Actilyse®) ist derzeit in einem Zeitfenster von drei Stunden nach dem Auftreten der Symptome zugelassen. Mehrere multizentrische, randomi-

Abb. 1 Schlaganfall-MRT



Das MRT in Diffusionswichtung (DWI) zeigt eine Hyperintensität im gesamten Mediastromgebiet links (a). Dies entspricht einem ausgedehnten Mediatotalinfarkt. Die Perfusionsmessung (PWI) bildet im MRT die deutliche Minderperfusion (blau) im gesamten Mediastromgebiet links ab (b). Das perfusionsgestörte Areal entspricht dem diffusionsgestörten Areal, es besteht kein Mismatch

Tab. 1 Kontraindikationen zur TPA-Lysetherapie*

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • hämorrhagische Diatase • orale Antikoagulation • Verdacht auf oder anamnestisch bekannte Hirnblutung • Schlaganfall in den letzten drei Monaten • floride Endokarditis, Perikarditis | <ul style="list-style-type: none"> • Heparinabgabe in den letzten 48 Stunden und erhöhte PTT • Thrombozytopenie (< 100 000 / μl) • Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko • Blutzucker unter 50 und über 400 mg/dl • systolischer Blutdruck über 185 mmHg |
|--|---|

*Auswahl, nach den Zulassungskriterien

sierte doppelblinde Studien belegen die Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse (13, 26, 30). Die „number needed to treat“, also die erforderliche Anzahl an behandelten Patienten, die nötig ist, um bei einem Patienten eine schwere Behinderung oder Tod zu vermeiden, liegt mit 4 in den ersten 90 Minuten und 7 innerhalb der ersten drei Stunden außerordentlich niedrig (26).

Jede Zeitverzögerung bis zur Lyse sollte vermieden werden, daher kann man unserer Ansicht nach auch auf das akute Schlaganfall-MRT bei einer klaren Indikation zur Lyse im Drei-Stunden-Zeitfenster verzichten. Hier sollte so wie in der NINDS¹-Studie (30) zügig behandelt werden, das Motto „time is brain“ hat hier seine Berechtigung (Kasuistik 1). Ist die Indikation zur Lyse nicht eindeutig, kann das multimodale Schlaganfall-MRT hilfreich sein (Kasuistik 2).

Eine deutliche Befundbesserung in der Akutsituation ist keine Kontraindikation zur Lyse, auch ein im Verlauf ausgedehnter Hirninfarkt kann initial stark fluktuieren. Auch ein im NIH-Score nur mit wenig Punkten bewertetes Symptom – wie eine isolierte Aphasie oder eine Ataxie – kann eine Indikation zur Thrombolyse sein. Bei einer vollständigen, die gesamte Aufnahme-prozedur überdauernden Befundrückbildung sollte keine Thrombolyse durchgeführt werden. Im Bereich von drei bis sechs Stunden nach Auftreten der Symptome ist die intravenöse Lyse ein Heilversuch, der besonders sorgfältig abgewogen werden muss. Hier können der Gefäßbefund und das DWI/PWI-Mismatch hilfreich sein. Momentan untersucht die ECASS²-III-Studie die systemische Lyse im Zeitfenster von drei bis vier Stunden.

Eine mögliche zukünftige Alternative sind die intravenösen Glyko-

protein(GP)-IIb/IIIa-Antagonisten. Abciximab beispielsweise wurde bereits in einer Phase-II-Studie im Sechs-Stunden-Zeitfenster untersucht mit dem Ergebnis einer Überlegenheit gegenüber Placebo (28).

Eine intraarterielle Lyse wird nur in wenigen Zentren durchgeführt und bedarf weiterer Evaluation. Eine Überlegenheit der intraarteriellen Lyse mit Pro-Urokinase gegenüber Placebo wurde im Sechs-Stunden-Zeitfenster für den akuten Mediaverschluss nachgewiesen (11). Insbesondere die längere Zeitdauer bis zur Applikation des Thrombolytikums spricht gegen eine frühe intraarterielle Lyse – wenn eine i.v.-Lyse im Drei-Stunden-Fenster möglich ist. Eine so genannte „Bridging-Strategy“, bei der ein Teil des Thrombolytikums i.v. vor einer anschließenden intraarteriellen Lyse gegeben wird, kann diesen Nachteil vermeiden (18).

Eine besondere Situation ist der akute Basilararterienverschluss. In dieser Situation war bislang die intraarterielle Lyse die Therapie der Wahl, die Ergebnisse sind der Literatur zufolge unterschiedlich, eine randomisierte Studie gibt es nicht. Die erforderliche Logistik – die digitale Subtraktionsangiografie bei zum Teil bewusstseinsgestörten Patienten – führt zu Zeitverzögerungen vor der Therapie. Derzeit wird eine Kombination aus intravenösem t-PA und einem intravenösen GP-IIb/IIIa-Antagonisten beim akuten Basilararterienverschluss prospektiv, nicht kontrolliert, untersucht.

Fazit

Jeder Schlaganfallpatient sollte in einem Zeitfenster von drei Stunden schnellstmöglich in einem Zentrum mit Erfahrung in der Schlaganfallbehandlung zur t-PA-Lyse vorgestellt werden. Auch leicht betroffene oder fluktuierende Patienten

sollten – solange keine Ausschlusskriterien vorliegen – mit t-PA behandelt werden. Im Zeitfenster zwischen drei und sechs Stunden kann eine Thrombolyse in Schlaganfallzentren als Heilversuch erwogen werden.

Dekompressionsoperation – Wer profitiert?

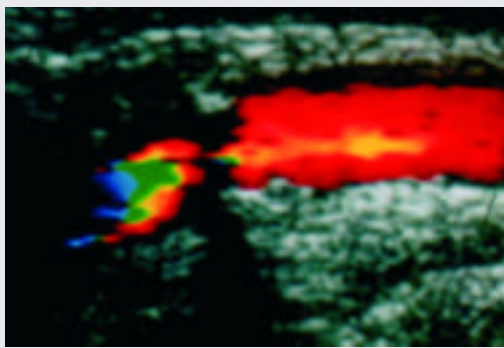
Die osteoklastische Dekompression ist seit langem bei raumfordernden Kleinhirnfarkten und Blutungen mit Hirnstammkompression eine lebensrettende Maßnahme, die jedoch aus ethischen Gründen nicht randomisiert untersucht werden konnte (16). Die perioperativen Komplikationen dieses Verfahrens sind gering und der weitere Krankheitsverlauf sehr günstig, oft kommt es zu einer kompletten Restitutio.

Bei raumfordernden supratentoriellen Hirnfarkten, in erster Linie kompletten Mediainfarkten, ist die osteoklastische Trepanation seit den 80er Jahren untersucht worden. Die Letalität durch die Hirnschwellung mit konsekutiver oberer Einklemmung beträgt bis zu 80% (27). Zunächst war daher das Behandlungsziel der osteoklastischen Dekompression die Senkung der hohen Letalität. Vergleiche zwischen einer Dekompression am ersten Tag und einer späteren Intervention zeigten jedoch, dass nicht nur die Letalität auf unter 20% gesenkt werden kann, sondern auch das funktionelle Endergebnis bei einer frühen Dekompression besser ist (27). Im eigenen Patientengut konnten diese Ergebnisse bei früher Dekompressionsoperation bestätigt werden (Kasuistik 3).

¹ national institut of neurological disorders and stroke

² european cooperative acute stroke study

Abb. 2 Stenose der A. carotis interna



Die farbkodierte Duplexsonografie zeigt eine hochgradige Stenose der A. carotis interna aufgrund eines zirkulären Plaques

Patienten über 50 Jahre haben mit oder ohne Dekompressionsoperation eine deutlich schlechtere Prognose, sodass eine Dekompression in dieser Altersgruppe nicht empfohlen wird. Kein Unterschied sollte jedoch bezüglich der Seite des Hirninfarktes gemacht werden. Patienten mit linkshemisphärischen Infarkten haben ein hohes Rehabilitationspotenzial (Kasuistik 3) und sollten nicht aufgrund einer zu erwartenden Aphasie von einer lebensrettenden und das klinische Endergebnis verbessernden Operation ausgeschlossen werden.

Derzeit führen wir in unserer Klinik die frühe Dekompressionsoperation in Kombination mit einer moderaten Hypothermie (17) und einer intrazerebralen Druck-, Temperatur- und Sauerstoffpartialdruck-Messung durch. Eine Evaluation dieses Verfahrens steht noch aus. Insbesondere die kontinuierliche intrazerebrale Druck-, Temperatur- und Sauerstoffpartialdruck-Messung hilft, Druckspitzen und damit akute Patientengefährdung zu vermeiden. Jede Manipulation am Patienten, Lagerung und Transporte können so möglichst schonend durchgeführt werden.

Fazit

Die frühe osteoklastische Dekompression beim raumfordernden

³ north american symptomatic carotid endarterectomy trial

⁴ european carotid surgery trial

⁵ stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy

⁶ stentgeschützte perkutane Angioplastie der Karotis vs. Endarterektomie

Mediainfarkt ist bei Patienten unter 50 Jahren eine lebensrettende und das klinische Endergebnis verbessernde Maßnahme. Diese sollte unabhängig von der Seite des Hirninfarktes indiziert werden.

Neues bei Karotisstenosen

Derzeit ist gesichert, dass Patienten mit hochgradigen, symptomatischen Karotisstenosen von einer Thrombendarterektomie (TEA) der Karotis profitieren. Sowohl die NASCET³- als auch die ECST⁴-Studie zeigen eine deutliche absolute Risikoreduktion (20% im Fünf-Jahres-Follow-up) für erneute Schlaganfälle oder Tod nach einer Karotis-TEA bei hochgradigen (70–99%), symptomatischen Stenosen der A. carotis interna (Abb. 2). Allerdings profitiert die Patientengruppe mit höchstgradigen Stenosen (so genannten Pseudookklusionen) nicht von einer Operation (24).

Ungeklärt ist, ob auch asymptomatische Stenosen operativ beseitigt werden sollen und ob die Stent-Angioplastie der Operation überlegen ist. Letzteres untersuchen derzeit mehrere Studien. Die SAPHIRE⁵-Studie konnte bei Risikopatienten für die Karotis-TEA einen Benefit für die Stent-Angioplastie gegenüber der TEA zeigen (9). In Deutschland und Österreich wird die Stent-Angioplastie gegenüber der TEA im Rahmen der SPACE⁶-Studie (koordiniert durch die Neurologische Universitätsklinik Heidelberg) prospektiv randomisiert untersucht. Bis zur Klärung in der Langzeitbeobachtung ist die Karotis-TEA die Methode der ersten Wahl. Bei Patienten mit erheblicher Komorbidität, erhöhtem Operationsrisiko, chirurgisch schlecht erreichbaren distalen Stenosen und Restenosen kann eine Stent-Angioplastie indiziert sein.

Bezüglich der Indikation zur Intervention bei asymptomatischen Stenosen ist das Risikoprofil des Patienten entscheidend. Aus noch nicht veröffentlichten Daten der gerade beendeten ACST⁷-Studie geht hervor, dass auch Patienten mit einer asymptomatischen hochgradigen Karotisstenose von einer Operation profitieren. Ein besonderer Vorteil scheint bei Patienten mit ausgeprägten vaskulären Risikofaktoren vorzuliegen.

Fazit

Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen Karotis-interna-Stenose sollten einer Thrombendarterektomie zugeführt werden, in Einzelfällen kann jedoch auch eine Stent-Angioplastie indiziert sein. Erste Studienergebnisse bezüglich der Operation auch asymptomatischer hochgradiger Karotisstenosen bei multiplen Risikofaktoren sind ermutigend.

Welche medikamentöse Prophylaxe?

Zu unterscheiden ist zwischen einer frühen Prophylaxe nach dem akuten Hirninfarkt und der über längere Zeit einzunehmenden späteren Prophylaxe.

Frühe Prophylaxe

Bei der frühen Rezidivprophylaxe spielen derzeit nur zwei Substanzen eine Rolle: Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin. Die Rolle der frühen Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin wird zurzeit sehr kontrovers diskutiert. Befürworter der frühen Antikoagulation halten es für gerechtfertigt, bei Verschlüssen großer hirnversorgender Gefäße, hochgradigen Stenosen und kardiogenen Embolien mit hohem Rezidivrisiko eine Vollheparinisierung durchzuführen (3). Gegner lehnen diese jedoch in jedem Fall ab und fordern eine Aufklärung des Patienten über den experimentellen und unbewiesenen Charakter der Therapie (25). Die Ursache der Kontroverse ist die Tatsache, dass keine Studie existiert, welche die PTT-wirksame Antikoagulation mit Heparin beim Hirninfarkt rechtfertigt.

In der IST⁸- (15) und CAST⁹-Studie (4) wurden insgesamt über 40 000 Schlaganfallpatienten mit Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder unfractioniertem Heparin (s.c.) behandelt. Nur für die frühe Gabe von ASS ließ sich eine signifikante Verbesserung des Behandlungsergebnisses finden (32). Auch in der Untergruppe mit Vorhofflimmern fand sich keine Verbesserung durch Heparin (1, 15).

In Deutschland wird intravenöses Heparin ausschließlich bei ausgewählten Patienten mit einem

hohen Rezidivrisiko für kardiogen-embolische Hirninfarkte und bei Dissektionen auf fast allen Schlaganfallstationen eingesetzt (25). Eine solche PTT-wirksame Heparinisierung kann sicher und technisch effektiv durchgeführt werden (5). Eine randomisierte Untersuchung zur Wirksamkeit der frühen Antikoagulation bei den Patienten, die als Hochrisikopatienten für frühe Embolierisikofaktoren gelten können, gibt es nicht – auch in Zukunft wird es eine solche Studie wohl nicht geben. Daher können Hirninfarktpatienten mit künstlichen Herzklappen, Vorhofflimmern bei Vorhofflattern, Dissektionen und flottierenden Gefäßthromben nur ohne gesichertes Studienergebnis voll heparinisiert werden.

Eine Heparinbolusgabe ist obsolet, die strenge PTT-Kontrolle und das Monitoring der Thrombozyten ist aufgrund einer potenziellen heparin-induzierten Thrombozytopenie obligat. Die Vollheparinisierung sollte wenige Tage nicht überschreiten, in dieser Zeit muss eine nach der Infarktpathogenese indizierte dauerhafte Prophylaxe begonnen werden.

Die frühe Sekundärprophylaxe der Wahl ist niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (100–300 mg). Eine Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem fraktioniertem Heparin kann und sollte durchgeführt werden, bei höheren Dosierungen steigt das allgemeine und intrazerebrale Blutungsrisiko an (8).

Langfristige Prophylaxe

Die Indikation einer langfristigen Antikoagulation mit Phenprocoumon bei kardiogenen Embolien ist gesichert (29) und kommt bei manchen Thrombophilien (Kasuistik 3) sowie Dissektionen in Betracht. Die Ziel-INR („international normalized ratio“ = Thromboplastinzeit) sollte 2–3 betragen, bei einzelnen Hochrisikopatienten 2,5–3,5 oder 4. Bei lebenslanger Antikoagulation ist eine INR-Selbstmessung mit Schulung indiziert. Bei einem persistierenden Foramen ovale ist weder eine Antikoagulation noch der operative oder interventionelle Verschluss als sekundärprophylaktische Maßnahme durch Studien be-

Kasuistik 3

Eine 13-jährige Patientin kommt nach viertägigen linksseitigen Kopfschmerzen mit einer Sprachstörung und armbetonter Hemiparese rechts zur Aufnahme. Dopplersonografisch sowie in der Magnetresonanztomografie und der digitalen Subtraktionsangiografie ist ein Verschluss des proximalen Abschnitts der A. cerebri media links zu sehen. Im kranialen Computertomogramm und der Magnetresonanztomografie kommt ein Mediatotalinfarkt zur Darstellung. Echokardiografisch und im Kontrastmitteldoppler ist ein deutlicher Rechts-Links-Shunt bei persistierendem Foramen ovale ohne erkennbares Septumaneurysma nachzuweisen. Die Thrombophiliediagnostik ergibt eine heterozygote Faktor-V- und -II-Mutation.

Im Verlauf nimmt die Bewusstseinsstörung der Patientin immer mehr zu. Bei zunehmender Raumforderung des Mediatotalinfarkts werden eine osteoklastische Trepanation und Hypothermiebehandlung eingeleitet, die komplikationslos verlaufen.

Nach der Rehabilitation ist die gehfähige Patientin in der Lage, sich selbst zu versorgen, es besteht eine spastische Parese des rechten Arms und eine vorwiegend motorische Aphasie mit einzelnen Wortfindungsstörungen. Das Sprachverständnis ist weitgehend intakt.

Prophylaktisch wird die Patientin derzeit oral antikoaguliert, ein Verschluss des persistierenden Foramen ovale wurde bisher nicht durchgeführt.

Die osteoklastische Trepanation mit Hypothermie wurde als lebensrettende und das Endergebnis verbessernde Maßnahme bei Mediatotalinfarkt links durchgeführt. Eine Beschränkung dieser Maßnahme auf rechtshemisphärische Infarkte ist nicht gerechtfertigt. Die Indikation zum Verschluss des persistierenden Foramen ovale ist noch nicht durch Studien belegt.

legt. Jede Entscheidung ist daher individuell abzuwägen (Kasuistik 3). Möglicherweise wird die Antikoagulation durch die klinische Einführung der oralen Thrombininhibitoren (Ximelagatran) in Zukunft einfacher und gefahrloser (30).

Alle anderen Patienten erhalten grundsätzlich einen Thrombozytenfunktionshemmer. Je niedriger die ASS-Dosis in der Langzeitbehandlung gewählt wird, desto geringer ist das Risiko für gastrointestinale Blutungen, wie neuere Studien zeigen (31). Durch die Kombination von Dipyridamol und Acetylsalicylsäure können mehr Schlaganfälle verhindert werden als durch ASS allein (7). Patienten mit multiplen Gefäßrisikofaktoren wie Diabetes mellitus und Hyperlipidämie profitieren bezüglich kardialer und zerebraler Ereignisse von Clopidogrel (12).

Da nur einer von 100 Schlaganfällen durch ASS innerhalb eines Jahres verhindert werden kann, ist ein erneuter Insult unter ASS-Einnahme kein Grund für eine Änderung der Prophylaxe. Liegt eine ASS-Unverträglichkeit vor oder weist der Patient multiple Risikofaktoren bei massiver Atherosklerose auf und ist eine gute Compliance zu erwarten, ist eine Umstellung auf Clopidogrel oder

die Kombination aus Dipyridamol und ASS (Aggrenox®) zu empfehlen. Das gute Management aller Risikofaktoren (Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas, Hyperlipidämie) beeinflusst wesentlich die Langzeitprognose.

Fazit

Eine gesicherte Indikation für eine PTT-wirksame Heparinisierung beim akuten Hirninfarkt gibt es nicht. Ungefährlich und auch zu empfehlen ist eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin. Die frühe Gabe von Acetylsalicylsäure verringert das Rezidivrisiko. Als Dauerprophylaxe kommt ein Thrombozytenfunktionshemmer (ASS, Dipyridamol + ASS, Clopidogrel) je nach Risikoprofil und Verträglichkeit oder eine orale Antikoagulation bei kardiogenen Embolien und Thrombophilien infrage.

The New and the Well-tried – Diagnosis and Treatment of Ischaemic Stroke

Acute treatment and prevention of ischaemic stroke have improved sig-

⁷ asymptomatic carotid surgery trial

⁸ international stroke trial

⁹ chinese acute stroke trial

nificantly in recent years. Stroke units, the approval of thrombolysis and new platelet inhibitors offer innovative treatment strategies. The multimodal stroke MRI is superior to CCT in predicting the pathogenesis and prognosis in the acute phase of stroke. Patients with acute or unstable stroke should be treated on a stroke unit. Intravenous thrombolysis with t-PA is safe and effective in the first three hours after onset of symptoms. Intravenous heparin in stroke is not an evidence-based treatment. For stroke prevention, various platelet inhibitors and oral anticoagulation can be used according to the patients risk profile. Endarterectomy should be performed in patients with symptomatic, severe stenosis of the internal carotid artery. In individual patients stent-angioplasty can be considered. Early decompressive craniectomy can be life-saving and improves the clinical outcome in space-occupying cerebral infarctions. The increasingly sophisticated diagnostic and therapeutic possibilities in ischaemic stroke require intensive interdisciplinary cooperation based on the neurological stroke expertise.

Key Words

stroke-unit – thrombolysis – stroke-prevention – diagnostic facilities

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikarzt.info

Anschrift für die Verfasser

Dr. J. Philipps
Neurologische Klinik
Klinikum Minden
Friedrichstr. 17
32427 Minden

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (07 11) 89 31-0
Telefax (07 11) 89 31-2 98

Verlag und Copyright:
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Managing Editors:
Adolf Grünert, Ulm
Winfried Hardinghaus, Osnabrück
Burckart Stegemann, Hagen
Achim Weizel, Mannheim

Wissenschaftliche Beiräte:
Anästhesiologie: Reiner Dölp, Fulda; **Chirurgie:** Rainer Engemann, Aschaffenburg; Karl-Joseph Paquet, Bad Kissingen; **Dermatologie:** Hans F. Merk, Aachen; **Endokrinologie:** Klaus-Henning Usadel, Frankfurt; **Ernährung:** Adolf Grünert, Ulm; **Gastroenterologie:** Gerald Holtmann, Essen; **Gynäkologie/Geburthilfe:** Matthias W. Beckmann, Erlangen; **Herz- und Thoraxchirurgie:** Bruno Reichart, München; **Hämatologie:** Hermann Heimpel, Ulm; **HNO:** Wolfgang Stoll, Münster; **Immunpharmakologie:** Ulrich Kleeberg, Berlin; **Innere Medizin:** Wolfram Domschke, Münster; Eckhart G. Hahn, Erlangen; **Intensivmedizin:** Jürgen E. Schmitz, Wiesbaden; **Kardiologie:** Berndt Lüderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinikhygiene:** Franz Daschner, Freiburg; **Klinische Chemie:** Klaus Dörner, Kiel; **Klinische Pathologie:** Paul Hermanek, Erlangen; **Klinische Pharmakologie:** Martin Wehling, Mannheim; **Med. Statistik und Dokumentation:** Wilhelm Gaus, Ulm; **Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie:** Rainer Schmelzeisen, Freiburg; **Nephrologie:** Konrad Andrássy, Heidelberg; **Neurologie:** Eberhard Schneider, Hamburg; **Onkologie:** Rainer Souchon, Hagen; Clemens Unger, Freiburg; **Ophthalmologie:** Gerhard K. Lang, Ulm; **Orthopädie:** Wolfgang Pförringer, München; **Pädiatrie:** Friedrich C. Sitzmann, Homburg/Saar; **Pulmologie:** Gerhard Schultze-Werninghaus, Bochum; **Psychiatrie:** Hans-Jürgen Möller, München; **Psychosomatik:** Ernst Petzold, Aachen; **Radiologie:** Ingolf P. Arlart, Stuttgart; **Strahlentherapie:** Michael Wannemacher, Heidelberg; **Thorax- und Gefäßchirurgie:** Ludger Sunder-Plassmann, Ulm; **Traumatologie:** Lothar Kinzl, Ulm; **Urologie:** Rolf Harzmann, Augsburg

Manuskriptrichtlinien:
Es werden nur unveröffentlichte Manuskripte angenommen, die auch nicht gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Autorenrichtlinien können beim Verlag angefordert werden. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Der Verlag geht davon aus, dass der Autor für alle zur Publikation eingereichten Abbildungen das Veröffentlichungsrecht hat. Der Verlag behält sich vor, Leserbriefe gekürzt wiederzugeben. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt und Übersicht werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

Copyright 2004:
Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlags. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn im Inhaltsverzeichnis (s. o.) nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren.

Redakteurin:
Stephanie Schikora, Telefon (07 11) 89 31-4 16
E-Mail: stephanie.schikora@thieme.de

Redaktionsleitung:
Günther Buck, Telefon (07 11) 89 31-4 40

Redaktionsassistentin:
Sabine Bischoff, Telefon (07 11) 89 31-5 51
Telefax (07 11) 89 31-3 22



Organ der
Deutschen Gesellschaft
für Interdisziplinäre
Klinische Medizin
Telefon (07 11) 89 31-4 16
Telefax (07 11) 89 31-3 22

Internet-Adresse:
<http://www.thieme.de>; <http://www.klinikarzt.info>

Verantwortlich für den Anzeigentel:
pharmedia, Anzeigen- und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:
Greta Weller, Telefon (07 11) 89 31-304
E-Mail: greta.weller@pharmedia.de

Zeitschriftenvertrieb:
Telefon (07 11) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreislise vom 1.10.2003

Herstellung:
Werner Schulz, Telefon (07 11) 89 31-331

Satz, Grafik, Layout:
Wolfgang Eckl, Werner Schulz, Karl-Heinz Zobel

Druck: Konradin Druck GmbH,
70771 Leinfelden-Echterdingen

33. Jahrgang
Druckauflage: 23 000 Exemplare;
Verbreitete Auflage: 22 100 Exemplare,
(lt. IVW 2/96)

Erscheinungsweise: monatlich

Bestellungen:
Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag.

Bankverbindung:
Deutsche Bank Stuttgart,
BLZ 600 700 70, Kto.-Nr. 1420 017
Landesbank Baden-Württemberg,
BLZ 600 501 01, Kto.-Nr. 2 055 723
Postgiro Stuttgart
BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 450 00-705

Bezugsbedingungen:
Einzelheft € 11,- inkl. Porto.
Jahresabonnement € 88,- inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bank-einzug € 43,50 inkl. MwSt. und Porto. Ausland zuzügl. Porto € 18,80 (Europa) bzw. 49,80 (Airlift) (cash with order).
Für die Mitglieder der DGIM ist der Bezug der Zeitschrift im Mitgliedsbeitrag enthalten. Der Abonnementpreis umfasst 12 Kalendermonate (Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter, wenn nicht 3 Monate vor Jahresfrist eine Abbestellung beim Verlag vorliegt. Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskampf (Streik, Aussperrung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft
IA-MED Leseranlyse medizinischer Zeitschriften e.V.

Regularly listed in EMBASE/Excerpta Medica

Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnis, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf Ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.