

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie

K. Ungersböck

THEMENHEFT „SCHLAGANFALL“

Das Management des Schlaganfalls im Wandel

A. Gruber, E. Knosp

Ischämischer Schlaganfall

J. Ferrari, W. Lang

Neuroimaging bei Schlaganfall

C. Nasel

Interventionelles Management des Schlaganfalls

G. Schroth et al.

Interventionelles Management des Schlaganfalls: Behandlungsalgorithmen in Österreich

W. Serles et al.

Medizinische Kontraindikationen für eine dekompressive Hemikraniektomie beim raumfordernden Mediainfarkt – Diskussionsgrundlage der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie

K. A. Leber, A. Gruber

Neurologisch-intensivmedizinische Therapie beim Schlaganfall

M. Sykora

News-Screens

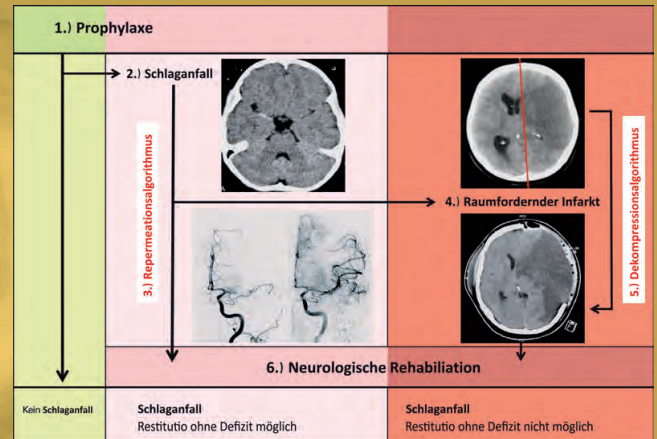
Steckbrief seltener Krankheitsbilder

Für Sie gelesen

Medizintechnik

Pharma-News

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr



Member of the 

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIODISE/SCOPUS



150 Years
Science For A Better Life

1x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

1301.0011.L.GM.Xarelto

* Details siehe FKI

Fachkurzinformation siehe Seite 206

Inhalt

Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie	
5 Jahre Tumorboard: Erfahrungen und Perspektiven	145
K. Ungersböck	
THEMENHEFT „SCHLAGANFALL“	
Editorial	
Das Management des Schlaganfalls im Wandel	146
A. Gruber, E. Knosp	
Ischämischer Schlaganfall	149
J. Ferrari, W. Lang	
Neuroimaging bei Schlaganfall	156
C. Nasel	
Interventionelles Management des Schlaganfalls	163
G. Schroth, H. P. Mattle, C. Zubler, C. Ozdoba	
Interventionelles Management des Schlaganfalls: Behandlungsalgorithmen in Österreich	173
W. Serles, H.-P. Haring, J. Trenkler, J. R. Weber, K. A. Hausegger, A. Gruber, M. Killer-Oberpfalzer	
Medizinische Kontraindikationen für eine dekompressive Hemikraniektomie beim raumfordernden Mediainfarkt – Diskussionsgrundlage der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie	181
K. A. Leber, A. Gruber	
Neurologisch-intensivmedizinische Therapie beim Schlaganfall	184
M. Sykora	
RUBRIKEN	
News-Screen Neurologie	192
News-Screen Psychiatrie	194
Steckbrief seltener Krankheitsbilder	195
Für Sie gelesen	200
Medizintechnik	202
Pharma-News	203
Impressum	180
Hinweise für Autoren	207
Titelbild: Management des ischämischen Schlaganfalls. Aus: Gruber A., Knosp E., S. 146, Abb. 1.	

Editor Neurologie:
Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:
K. Ungersböck, St. Pölten

Editor Psychiatrie:
S. Kasper, Wien

Editorial Board:

M. Aigner, Wien
Th. Berger, Innsbruck
H. Binder, Wien
Th. Brücke, Wien
M. Feichtinger, Graz
E. Fertl, Wien
C. Geretsegger, Salzburg

W. Grisold, Wien
A. Gruber, Wien
M. Kalousek, Wien
H. P. Kapfhammer, Graz
A. Kastner, Linz
R. Katzenschlager, Wien
E. Knosp, Wien
W. Kristoferitsch, Wien
W. Lang, Wien

M. Mühlbauer, Wien
M. Musalek, Wien
L. Pezawas, Wien
C. Rados, Villach
H. Schanda, Göllersdorf
M. Schmidbauer, Wien
G. Wenning, Innsbruck
D. Winkler, Wien
F. Zimprich, Wien

Zur Schlaganfallprävention bei VHF[§]-Patienten
mit einem oder mehreren Risikofaktoren*

**ELIQUIS®: Überlegenheit gegenüber
einem Vitamin-K-Antagonisten**
in 3 wichtigen Endpunkten:**

- a** **Signifikante Reduktion** von Schlaganfällen/
systemischen Embolien²
21 % RRR^{***}, $p = 0,01$
- b** **Signifikante Reduktion** schwerer Blutungen²
31 % RRR^{***}, $p < 0,001$
- c** **Signifikante Reduktion** der Gesamtmortalität²
11 % RRR^{***}, $p = 0,047$
- d** Keine routinemäßige INR Kontrolle erforderlich¹³

ELIQUIS®: erfüllt als einziges orales Antikoagulans...

E **Alle oben genannten Punkte**

** Warfarin

*** RRR = Relative Risikoreduktion

§ nicht valvuläres Vorhofflimmern

**Rückerstattet (RE1)
seit 1. August 2013**



www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 206



*ELIQUIS®: Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen VHF[§]-Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren angezeigt ist, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II).³

¹ Während der Behandlung mit ELIQUIS® ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Die Gerinnungsparameter (z.B. PT, INR und aPTT) werden erwartungsgemäß durch ELIQUIS® beeinflusst. Auch wenn eine Behandlung mit ELIQUIS® keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann der Rotachrom Anti-FXa-Test in Ausnahmesituationen herangezogen werden (z.B. bei Notfalloperation).

Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation und den ELIQUIS®-Verschreibungsrichtlinien. Bitte geben Sie dem Patienten bei einer ELIQUIS®-Verschreibung den Patientenausweis mit.

Literaturangaben: 1. Camm AJ et al. Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs253. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 3. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.

Erstellungsdatum: August 2013
www.eliquis.at



Bristol-Myers Squibb



Eliquis®
Apixaban

Macht den Unterschied

5 Jahre Tumorboard: Erfahrungen und Perspektiven

Als 2008 vom Gesetzgeber im Österreichischen Strukturplan Gesundheit (ÖSG) interdisziplinäre Tumorkonferenzen als Instrument der Qualitätssicherung festgelegt wurden, gehörten regelmäßige onkologische Fallbesprechungen von Neurochirurgen, Neuroonkologen, Pathologen und Strahlentherapeuten an Universitätskliniken und den großen Zentralkrankenanstalten bereits jahrelang zur gelebten Praxis. Entsprechend dem Auftrag des Gesetzgebers galt es zunächst, diese „Insellösungen“ in einem breiteren Organisationsbereich mit standardisierten Einmeldekriterien und geänderten Kommunikationsstrukturen unterzubringen. Um die angestrebte Interdisziplinarität und fachliche Expertise der einzelnen Fachrichtungen möglichst gut zu nutzen und andererseits Zeitverluste zu minimieren, haben sich wöchentliche Fixtermine und „Timeslots“ für die verschiedenen Fachbereiche etabliert. Verständlicherweise werden nicht jede Woche von den einzelnen chirurgischen und internistischen Disziplinen gleich viele Fälle eingemeldet, was zwangsläufig zu variierenden Besprechungszeiten und damit zu einem variablen Zeitplan der Konferenz führt. Die Einrichtung eines Tumorboard-Sekretariats zur zeitlichen Koordination und Abwicklung der Konferenz und zur Dokumentation der besprochenen Therapieempfehlungen war somit ein notwendiger Schritt. Parallel dazu wurden neue Kommunikationswege, insbesondere die Form der Telekonferenz eingerichtet, welche die Teilnahme von Experten ermöglicht, die nicht unmittelbar am Konferenztag vor Ort sind.

Nationale wie auch internationale demographische Statistiken zeigen, dass die Quantität der onkologisch zu betreuenden Patienten in den vergangenen Jahrzehnten erheblich zugenommen hat. Die Ursachen dafür sind multifaktoriell, zweifelsohne haben einerseits die verbesserte Diagnostik und andererseits die großen Fortschritte in der Krebsforschung und -therapie dazu beigetragen. Aus Sicht des neurochirurgischen Fachgebiets bemerken wir, dass innerhalb des vergangenen Jahrzehnts die Überlebenszeiten der sehr malignen Glioblastome zwar moderat, aber doch klar erkennbar verlängert werden konnten. Eine wesentliche Rolle kommt in diesem Zusammenhang der Einführung von Temozolomid zu [1].

Ein weiteres Faktum ist die relative Zunahme der Sekundärblastome im ZNS, was wiederum ein Indiz für die verbesserten Therapieoptionen der Primärtumoren und damit verlängerten Überlebenszeiten dieser Patienten darstellt. Ein anderer Aspekt, der sich zahlenmäßig noch nicht so deutlich abzeichnet, aber immer häufiger zur Besprechung kommt, sind Patienten mit Zweit- oder Mehrfachmalignomen. Bei diesen komplexen Fällen sind die Experten im Tumorboard gefordert, nach Jahren einer onkologischen und/oder strahlentherapeutischen Vorbehandlung ein Therapiekonzept für ein Zweitmalignom mit anderer Organmanifestation zu erarbeiten.

Die Institution Tumorboard hat in den vergangenen 5 Jahren deutlich an Fahrt aufgenommen und dient uns nicht nur als Instrument der Qualitätssicherung, sondern hat auch die interdisziplinäre Kommunikation verbessert. Die aktuellen Entwicklungen und Trends zeigen, dass dieses Werkzeug eine gewisse Dynamik entwickelt. An die Stelle des „Case Managers“ tritt verstärkt ein interdisziplinäres Behandlungsteam; dies hat an unserer Institution am Landeskrankenhaus St. Pölten zur Etablierung einer Hirntumorambulanz geführt, welche gemeinsam von Neurologen und Neurochirurgen betrieben wird. Wurden die Patienten ursprünglich zur primären Therapieentscheidung in das Tumorboard eingebracht, so nimmt jetzt die Frequenz von Patientennachbesprechungen und Verlaufskontrollen im Zuge der Nachsorgeprotokolle zu. Dieser Trend wird sich mit der steigenden Komplexität der Behandlungsmodalitäten fortsetzen. In Zukunft werden wir der steigenden Quantität auch mit unseren personellen Ressourcen Rechnung tragen müssen.

Literatur:

1. Dubrow R, Darefsky AS, Jacobs DI, et al. Time trends in glioblastoma multi-forme survival: the role of temozolomide. *Neuro Oncol* 2013 [Epub ahead of print].



Prim. Univ.-Prof. Dr. K. Ungersböck

Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck
Editor Neurochirurgie

Editorial: Das Management des Schlaganfalls im Wandel

A. Gruber, E. Knosp

Das Management des ischämischen Schlaganfalls hat im Lauf der vergangenen Jahre wesentliche Veränderungen erfahren, welche im vorliegenden Themenheft beleuchtet werden sollen. Wie in Abbildung 1 zusammengefasst, können im Management des ischämischen Schlaganfalls – stark vereinfacht ausgedrückt und zum besseren Verständnis des dieses Heft durchziehenden, thematischen roten Fadens graphisch in dieser Weise dargestellt – die folgende Bereiche unterschieden werden:

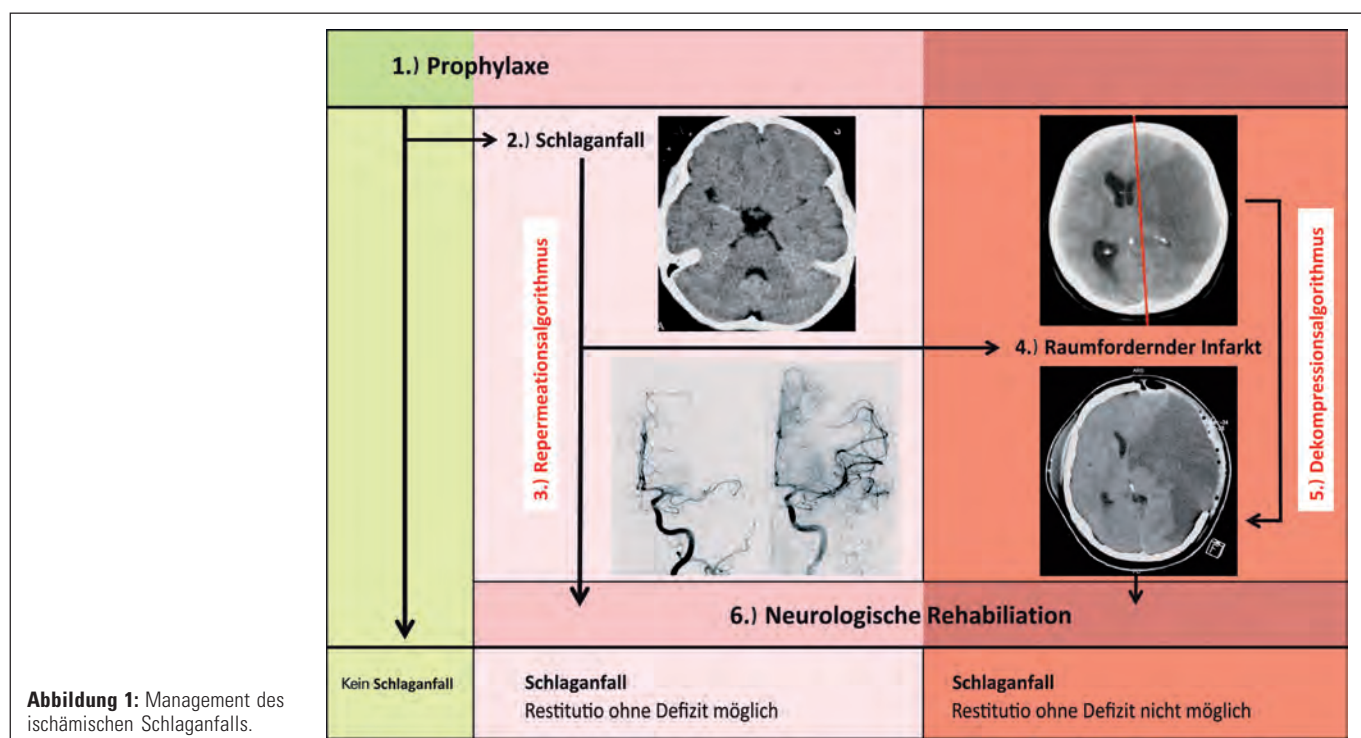
- Vorbeugung
- Behandlung an neurologischen Stroke Units
- Medikamentöse bzw. interventionelle Repermeation verschlossener Hirnarterien
- Dekompressive Hemikraniotomie in Fällen raumfordernder Territorialinfarkte
- Neurologische Rehabilitation

In einem einleitenden Artikel von **Dr. Ferrari** aus der Gruppe von **Prof. Lang** aus dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien wird der Wissensstand dargestellt und eine thematische Hinführung zu den folgenden Themen gegeben. Die Grundlagen des Neuroimagings bei ischämischen Schlaganfällen werden anschließend von **Prof. Nasel** vom Landesklinikum Tulln dargestellt. In einer Übersichtsarbeit der Gruppe von **Prof. Schroth** vom Universitätsinstitut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des Inselspitals Bern werden die derzeitigen Möglichkeiten der neurointerventionellen Behandlung embolischer Verschlüsse großer Hirnarterien dargestellt und die Erfahrungen dieses Zentrums diskutiert. Im daran anschließenden Artikel von **Prof. Serles** von der Uni-

versitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Wien werden die organisatorischen und logistischen Herausforderungen einer zeitnahen Repermeationstherapie („time is brain“) beschrieben und einige der in Österreich im Jahr 2013 implementierten Algorithmen vergleichend vorgestellt.

■ Repermeationsalgorithmus

Die Bedeutung der verschiedenen Strategien zur zeitnahen Wiedereröffnung thromboembolisch verschlossener Hirnarterien, d. h. systemische Lyse und neurointerventionelle Behandlung durch mechanische Thrombektomie bzw. superselektive Lyse [1–3], ist nach ermutigenden Berichten über erfolgreiche mechanische Repermeationen mit verschiedenen Clot-Retriever-Systemen [4–6] nach der Publikation mehrerer Studien im Frühjahr 2013 wieder zum Gegenstand der Diskussion geworden. Die „Interventional Management of Stroke III“- (IMS-III-) Studie [7], welche an 58 internationalen Zentren durchgeführt worden war, wurde nach 656 der geplanten 900 Patienten vorzeitig beendet, da der primäre Studienendpunkt (statistisch signifikanter Vorteil von systemischer Lyse und endovaskulärer Therapie gegenüber der systemischen Lyse alleine in Hinblick auf ein Überleben mit der modifizierten Rankin Scale ≥ 2 nach Schlaganfall) nicht erreicht werden konnte („The trial showed similar safety outcomes and no significant difference in functional independence with endovascular therapy after intravenous t-PA, as compared with intravenous t-PA alone“). In der SYNTHESIS-Expansion-Studie [8] wurden 362 Patienten innerhalb von 4,5



Stunden durch systemische Lyse oder neurointerventionell behandelt, wobei sich hinsichtlich des primären Studienendpunktes (Überleben mit der modifizierten Rankin Scale 0 oder 1 nach 3 Monaten) kein Unterschied zeigte („*The results of this trial in patients with acute ischemic stroke indicate that endovascular therapy is not superior to standard treatment with intravenous t-PA*“). In der MR-Rescue-Studie [9] wurden 118 Patienten innerhalb von 8 Stunden nach Onset durch systemische Lyse oder mechanische Thrombektomie behandelt, wobei insbesondere das Ausmaß der Penumbra („*substantial salvagable tissue*“) und deren Einfluss auf den endovaskulären Therapieerfolg analysiert wurden. Auch in dieser Studie konnte keine sichere Überlegenheit der neurointerventionellen Methode festgestellt werden („*A favorable penumbral pattern on neuroimaging did not identify patients who would differentially benefit from endovascular therapy for acute ischemic stroke, nor was embolectomy shown to be superior to standard care*“).

Die genannten Studien weisen jedoch erhebliche methodische Schwächen auf, welche die publizierten Ergebnisse relativieren bzw. nicht als den derzeitigen Stand der Wissenschaft ausweisen. In der SYNTHESIS-Studie wurde bei 109 der 165 endovaskulär behandelten Patienten die mechanische Repermeation durch mechanische Fragmentation des Thrombus mittels Mikroführungsdrähten erreicht, bei 5 Patienten wurde das Merci-Retriever-System verwendet und bei nur 51 Patienten kamen die heute üblichen Stent-Retriever-Systeme zum Einsatz („*Among the 165 patients who received endovascular treatment without an equipment breakdown requiring interruption, locoregional infusion of t-PA and fragmentation of the thrombus with a micro-guidewire were achieved in 109 patients, and in 56 patients, a device was added*“). Auch in der IMS-III-Studie wurde bei der Mehrzahl der Patienten die mechanische Repermeation nicht mit derzeit üblichen Systemen erreicht („*At the beginning of the trial, only a single thrombectomy device had been cleared for use by the FDA, and the trial leadership recognized that endovascular technology would continue to evolve. To keep the trial clinically relevant and optimize the endovascular approach, additional devices were allowed as they became cleared by the regulatory authorities of participating countries*“), bei lediglich 4 Patienten (4/434, d. h. < 1 %) kamen moderne Stent-Retriever-Systeme zum Einsatz [10]. Zusätzlich wurde in dieser Studie anfangs auf die Dokumentation des Hirnarterienverschlusses durch bildgebende Verfahren weitgehend verzichtet, was die Validität der Daten negativ beeinflusst haben dürfte („*At the beginning of the trial, CT angiography was used infrequently at participating hospitals to assess the presence of vascular occlusions in patients with acute stroke. Thus, the baseline NIHSS score was used to identify patients with a greater than 80 % likelihood of a major arterial occlusion on subsequent angiography*“). Diese Aspekte müssen gewürdigt werden, um den Wert dieser Studiendaten im Rahmen der derzeitigen Diskussion richtig einordnen zu können.

Unabhängig von der Therapiemethode, d. h. systemische Lyse und neurointerventionelle Behandlung durch mechanische Thrombektomie bzw. superselektive Lyse, ist diese Behandlung auf die Repermeation verschlossener Hirnarterien, die zeitnahe Reperfusion fokal ischämischen Parenchyms und

so auf die Vermeidung eines permanenten Funktionsverlustes durch Nervenzelluntergang ausgerichtet. Dieser kurative Behandlungspfad kann als Repermeationsalgorithmus bezeichnet werden und ist in den meisten Fällen mit der Verabreichung gerinnungshemmender Medikamente unterschiedlicher Halbwertszeit und teilweise eingeschränkter medikamentöser Antagonisierbarkeit verbunden. Dieser Teil der Schlaganfallbehandlung wird an Zentren mit neurologischer und neurointerventioneller Expertise durchgeführt. Eine zeitliche und räumliche Verfügbarkeit neurochirurgischer Operationskapazität wird erst bei Versagen dieses Behandlungsweges erforderlich, d. h. bei Entwicklung raumfordernder „*maligner*“ Mediainfarkte durch ausbleibende Repermeation und gleichzeitige Insuffizienz der arteriellen Kollateralversorgung. Zu diesem Zeitpunkt stehen die behandelnden Ärzte vor dem Problem, dass ein neurointerventionell und pharmakologisch ausgeschöpfter Repermeationsalgorithmus unter Zeitdruck in einen Dekompressionsalgorithmus, d. h. dekompressive Hemikraniotomie (DHC) und anschließende neurochirurgisch-intensivmedizinische Behandlung mit häufig invasivem Neuromonitoring, kippen soll.

■ Dekompressionsalgorithmus

In den vergangenen Jahren wurden in 3 europäischen Ländern randomisierte klinische Studien durchgeführt, um den vermuteten klinischen Vorteil der DHC bei malignem Mediainfarkt dokumentieren zu können. In die DESTINY-Studie [11] wurden 32 Patienten eingeschlossen, von welchen 17 in den chirurgischen und 15 in den konservativen Arm der Studie randomisiert wurden. In der DECIMAL-Studie [12] wurden 20 Patienten operiert und weitere 18 Patienten konservativ behandelt. In die HAMLET-Studie [13] wurden insgesamt 64 Patienten eingeschlossen, von denen 32 in den chirurgischen und ebenso viele in den konservativen Arm der Studie randomisiert wurden. Eine Metaanalyse [14] dieser 3 Einzelstudien zeigte Vorteile der DHC gegenüber dem konservativen Management. Die Chancen, einen malignen Mediainfarkt zu überleben, erhöhten sich von 29 % in der konservativ behandelten Gruppe auf 78 % in der chirurgischen Gruppe. Den Vorteilen der Chirurgie, d. h. Reduktion der Mortalität und Erhöhung der Zahl funktionell unabhängiger Überlebender, stand eine Verzehnfachung der funktionell abhängigen Patienten nach DHC gegenüber (31 % chirurgisch vs. 2 % konservativ). Die Zahl schwerster Pflegefälle war in beiden Therapiegruppen annähernd gleich (4 % chirurgisch vs. 5 % konservativ). Wie in diesem Bericht hervorgehoben: „*The choice of performing decompressive surgery in an individual patient with space-occupying hemispheric infarction will therefore depend on the willingness to accept survival with moderate disabilities*“. Nach der ebenfalls vorzeitigen Beendigung der HAMLET-Studie wurden 2009 deren Ergebnisse sowie eine neuerliche Metaanalyse der 3 nun beendeten Einzelstudien publiziert [15, 16]. Für > 60-jährige Patienten sowie für den Zeitraum > 48 Stunden nach Symptombeginn gab es weiterhin keine sicheren Daten und die Entscheidung über eine mögliche Operation musste einzelfallabhängig erfolgen. Die 2013 vorgestellten Ergebnisse der DESTINY-II-Studie [17, 18] weisen auf einen relevanten Vorteil der DHC in der Gruppe der > 60-Jährigen hin: Von den 112 Studienpatienten waren 49 operiert und 63 konservativ behandelt worden. Die

Mortalität und schwerste Morbidität (mRS 5–6) 6 Monate nach dem Schlaganfall war in der konservativ behandelten Gruppe mit 84,1 % signifikant höher als in der operativen Gruppe mit 59,2 % ($p = 0,0038$). Die Bedeutung der vorab veröffentlichten DESTINY-II-Resultate für den klinischen Alltag ist noch nicht absehbar und bedarf weiterführender Diskussion. Einerseits kann nun ein noch größeres Patientenkollektiv durch DHC behandelt und dieses Vorgehen auch mit wissenschaftlicher Evidenz begründet werden. Andererseits kann – unabhängig von jeder Studienlage – eine neurochirurgische Operation nicht pauschal eingefordert werden, da die Einschätzung der chirurgisch-technischen Morbidität nur einzelfallabhängig möglich sein kann und in die neurochirurgische Kernkompetenz fällt.

Die medizinischen Voraussetzungen für einen sicheren zeitnahen Eintritt in einen solchen Dekompressionsalgorithmus unterscheiden sich erheblich von jenen für den Eintritt in den Repermeationsalgorithmus, wobei sich die begleitende gerinnungshemmende Therapie wegen der längeren Halbwertszeit und der nur bedingten Antagonisierbarkeit mancher Präparate als ernsthaftes Problem erweisen kann. So wären beispielsweise flächige Blutungen an den großen Wundflächen unterhalb des Hautlappens in Form subgalealer postoperativer Hämatome als Folge suboptimaler Gerinnung in anderen Fällen relativ bedeutungslos oder könnten durch chirurgische Drainagen oder Druckverbände überhaupt vermieden werden. Nach großflächiger DHC wirken solche Hämatome jedoch durch das Fehlen des Knochendeckels unmittelbar als Epiduralhämatome, deren Raumforderung den Operationserfolg infrage stellen oder selbst vital bedrohlich werden kann. Eine Vermeidung dieser Komplikation ist chirurgisch-technisch nicht gänzlich möglich, da durch die gleichzeitig mit der DHC erfolgte entlastende Duraeröffnung keine chirurgischen subgalealen Drainagen unter Sog eingelegt werden können und sich die Verwendung von Druckverbänden vor dem Hintergrund der Größe der Knochenlücke nach DHC verbietet. Sollte intraoperativ auf das Legen einer subduralen Hirndrucksonde verzichtet worden sein, kann in der frühpostoperativen Phase die Notwendigkeit zur invasiven Hirndruckmessung eine Punktion von Hirngewebe unter suboptimalen Gerinnungsverhältnissen erforderlich machen. Da der mittel-

liniennahe, nach DHC verbliebene ipsilaterale Kalottenanteil für die Implantation des Sockels einer Hirndrucksonde oft nicht ausreicht, werden diese Sonden häufig kontralateral implantiert; postpunktionelle Parenchymblutungen in der kontralateralen Hemisphäre resultieren so abhängig von ihrer Größe in bihemisphärischen Parenchymdestruktionen.

In einem Artikel von **Prof. Leber** von der Universitätsklinik für Neurochirurgie der Medizinischen Universität Graz wird die DHC bei raumfordernden Infarkten beschrieben. Der Inhalt dieser Publikation, nämlich Überlegungen zu möglichen Kontraindikationen zur DHC anzustellen, soll als Diskussionsgrundlage für weitere Beratungen dienen, welche idealerweise in einen nationalen Konsens über Indikationen zur DHC und damit verbundene Behandlungsalgorithmen münden sollen. Durch die zwischenzeitliche Veröffentlichung der wesentlichsten Ergebnisse der DESTINY-II-Studie ist im Hinblick auf das Alter möglicher, für die DHC geeigneter Patienten neuer Diskussionsbedarf entstanden, weshalb der angestrebte Konsens in der zur Verfügung stehenden Zeit nicht zu erzielen war. Sobald dieses Einvernehmen hergestellt ist, sollen Gespräche mit der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft den Weg zu einem breiten nationalen Konsens bereiten.

In einem abschließenden Artikel von **Doz. Sykora** aus dem Team von Prof. Lang in Wien werden die grundlegenden neurologisch-intensivmedizinischen Behandlungsalgorithmen bei zerebraler Ischämie und der gegenwärtige Stand der Wissenschaft dargestellt.

Da nicht alle dargestellten Therapieoptionen an allen in die Behandlung ischämischer Schlaganfälle involvierten Zentren verfügbar sind und die genannten Behandlungen zumeist von verschiedenen Fachdisziplinen durchgeführt werden, kommt vor dem Hintergrund der kurzen Reaktionszeit („time is brain“) der zeitgerechten Kommunikation zwischen den beteiligten Abteilungen entscheidende Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere für die kritischen Zeitfenster zwischen Schlaganfall und neurointerventioneller Behandlung sowie zwischen Manifestation eines raumfordernden Ischämieareals und einer möglichen neurochirurgischen Intervention.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Andreas Gruber

Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien
Gasteditor des Themenschwerpunkts „Schlaganfall“

Univ.-Prof. Dr. Engelbert Knosp

Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Literatur:

1. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency management of stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30: 2598–605.
2. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 904–11.
3. The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) Study II. *Stroke* 2007; 38: 2127–35.
4. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36: 1432–8.
5. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final

results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205–12.

6. Gruber A. Interventional management of stroke. *Stroke* 2008; 39: 1663–4.
7. The IMS III Trial Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903.
8. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al.; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–13.
9. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al.; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914–23.
10. Fiehler J. Endovascular repermeation. Symposium on cerebral revascularisation. March 17, 2013, Vienna, Austria.
11. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive surgery for the treatment of malignant

infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): A randomized controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 2518–25.

12. Vahedi K, Vicaute E, Mateo J, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007; 38: 2506–17.
13. Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, et al. Hemispheric infarction after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials* 2006; 7: 29.
14. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215–22.

15. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemispheric infarction After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial HAMLET): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 326–33.
16. Mitchell P, Gregson BA, Crossman J, et al. Reassessment of the HAMLET study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 602–3.
17. Jüttler E, Bösel J, Amiri H, et al. DESTINY II: Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke* 2011; 6: 79–86.
18. Jüttler E, Woitzik J, Amiri H, et al. Destiny II – Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery. Primary and one year results of a randomised controlled interventional trial in patients older than 60 years. 22nd European Stroke Conference, May 28–31, 2013, London, UK.

Ischämischer Schlaganfall

J. Ferrari, W. Lang

Kurzfassung: Ziele der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls sind (1) die rasche Wiederherstellung der Perfusion, (2) die frühe Einleitung einer Sekundärprävention, (3) Prävention, frühes Erkennen und Behandeln von Komplikationen und (4) frühe Einleitung der Rehabilitation. In allen Bereichen wurden Fortschritte erzielt, die Inhalt dieser Übersicht sind. Die Stroke Unit mit ihrem spezialisierten multiprofessionellen Team hat sich als geeignete Struktur für die Akutbehandlung erwiesen und stellt das Bin-

deglied zwischen Rettungswesen einerseits und der weiteren Rehabilitation andererseits dar.

Schlüsselwörter: Ischämischer Schlaganfall, systemische Thrombolyse, endovaskuläre Therapie, Stroke Unit

Abstract: Ischemic Stroke. The aims of the treatment for patients with acute ischemic stroke are (1) rapid restoration of blood perfusion, (2)

secondary prevention, (3) prevention, early recognition, and therapy of complications, and (4) initiation of the process of rehabilitation. Recent developments in these fields are reported. Stroke units with their specialized, multi-disciplinary teams have been proven to be the adequate structure. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (4): 149–55.**

Key words: Ischemic stroke, thrombolysis, endovascular therapy, stroke unit

■ Definition und klinische Beurteilung in der Akutsituation

Als ischämischer Schlaganfall wird ein akutes, fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns bezeichnet. Der Durchblutungsstörung zugrunde liegt der Verschluss oder die hochgradige Einengung einer Hirnarterie.

Das Ereignis tritt „aus heiterem Himmel“ auf. Allerdings kann die Situation Hinweise auf die Pathophysiologie liefern: Eine Tätigkeit mit hohem intrathorakalem Druck, beispielsweise bei Gartenarbeit in gebückter Haltung, kann eine paradoxe Embolie über ein offenes Foramen ovale begünstigen. Rasche Kopfdrehungen und Traumata im Halsbereich (z. B. Gurtverletzungen) können zu einer Dissektion führen. Das Maximum der Symptomatik ist in der Regel bei Beginn des Ereignisses. Das Vorhandensein von Fluktuationen ist aber bedeutsam: Beim „capsular warning sign“ besteht eine intermittierend vorhandene Ischämie in einem der lentikulo-striatalen Gefäße mit wiederholt auftretenden Hemiparesen. Bei der Atherothrombose im vertebrobasilären Versorgungsbereich kommt es oft zu Fluktuationen der Klinik mit verschiedenen Symptomen. Die Ischämie verursacht in der Regel eine Ausfallssymptomatik, wie Parese oder Plegie. In seltenen Situationen kennen wir aber auch eine „Reizsymptomatik“ als Folge der Ischämie wie das „limb shaking“. Hier ist die vaskuläre Reserve in der Grenzzone zwischen A. cerebri anterior und A. cerebri media erschöpft. Auch ein geringer Abfall des Perfusionsdrucks wie beim raschen Aufstehen kann zur Ischämie und zu rhythmischen Zuckungen des Beins der Gegenseite führen.

Die Unterscheidung zwischen einem ischämischen Schlaganfall und einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) ist

im Fluss: Die Definition aus den 1950er-Jahren, dass eine TIA dann besteht, wenn sich die Symptome innerhalb von 24 Stunden zurückbilden, wird allgemein nicht mehr akzeptiert. Die moderne Bildgebung zeigt oft auch bei transienter Klinik die Frühzeichen eines Infarkts (Diffusion-Weighted-Imaging-Magnetresonanztomographie [DWI-MR]). Bei Läsionsnachweis wird die Diagnose eines „Hirnfarkts“ bzw. eines ischämischen Schlaganfalls gestellt. Die mittlere Dauer einer klassischen TIA liegt bei 12 Minuten. Wenn die Symptome > 2 Stunden anhalten, wird – auch bei fehlendem Läsionsnachweis – die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls gestellt.

Klinisch ist eine topographische Zuordnung des ischämischen Schlaganfalls möglich. Eine ausgedehnte Durchblutungsstörung im Versorgungsbereich der A. carotis bzw. der A. cerebri media wird als Total Anterior Circulation Syndrome (TACS) klassifiziert. Es besteht aus folgenden Symptomen/klinischen Zeichen:

- Wachheit/reduzierte Vigilanz
- Kontralaterale Hemiparese oder -plegie
- Kontralaterale Pyramidenbahnzeichen
- Kontralaterale Hemihypästhesie
- Hemianopsie
- Herdblick (konstant, inkonstant; mit Augen- und/oder Kopfdeviation)
- Aphasie/Apraxie (linkshirig) oder Hemineglect (rechts-hirig)

Eine partielle Durchblutungsstörung im Versorgungsbereich der A. cerebri media (Partial Anterior Circulation Syndrome [PACS]) ist in der Regel durch eines der folgenden Syndrome gekennzeichnet:

- Motorisches/somatosensorisches Defizit + Hemianopsie
- Motorisches/somatosensorisches Defizit + Störung einer höheren Hirnfunktion
- Störung einer höheren Hirnfunktion + Hemianopsie
- Rein motorisches/somatosensorisches Defizit, einen Teil des Körpers betreffend (z. B. Monoparese des Arms)
- Isolierte Störung einer höheren Hirnfunktion (z. B. Aphasie)

Leitsymptome bei Durchblutungsstörungen im vertebrobasilären Versorgungsbereich (Posterior Circulation Syndrome)

Eingelangt am 15. Mai 2013; angenommen am 28. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 17. Juli 2013

Aus der Abteilung für Neurologie, Neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Julia Ferrari, Abteilung für Neurologie, Neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, A-1020 Wien, Johannes von Gott Platz 1; E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

[POCS]) sind: vestibuläre, vestibulär-okuläre Symptome, visuelle Symptome, beidseitige Manifestationen somatosensibler oder motorischer Defizite und zerebelläre Zeichen.

Eine Ischämie im Bereich der lentikulo-striatalen Gefäße ist oft leicht als lakunäres Syndrom erkennbar (Lacunar Syndrome [LACS]):

- PMS (Pure Motor Stroke): rein motorische Halbseiten-symptomatik, alle Bereiche des Körpers (Gesicht/Arm/Bein) betreffend
- PSS (Pure Somatosensory Stroke): Hemihypästhesie (lateraler Thalamus)

Der Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls wird nach der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) angegeben. Die Skala beschreibt die Ausprägung von 15 klinischen Symptomen mit Werten zwischen 0 (kein Symptom) und 42 (maximale Ausprägung aller Symptome) [1].

Die Erfassung des Ereignisbeginns, die klinische Klassifikation und Lokalisation sowie die Beschreibung des Schweregrads und des klinischen Verlaufs erfordern nur einen geringen Zeitaufwand, stellen aber die Basis für die Akutbehandlung dar.

■ Akute Schlaganfallbehandlung

Ziele der Schlaganfallbehandlung sind:

- Allgemeine Behandlung/Basistherapie
- Spezifische Maßnahmen: rekanalisierende Therapie
- Sekundärprophylaxe
- Erkennung, Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen
- Frührehabilitation

Allgemeine Behandlung/Basistherapie

Die Erhaltung der Vitalfunktionen und die Behandlung entgleister physiologischer Parameter ist eine Basis der Akutbehandlung des Schlaganfalls. Vitalfunktionen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz) müssen überwacht werden.

Die Atemwege sind freizuhalten, auf eine Gefahr der Aspiration ist zu achten. Zentral bedingte Hypoventilation, reduzierte Vigilanz und Aspirationsgefahr sind zu beachten. Beim ischämischen Schlaganfall ist selten eine Intubation in der Akutsituation erforderlich. Ausnahme ist der akute Verschluss der A. basilaris. Die Kriterien zur Intubation ergeben sich aus der Reduktion der Vigilanz (Sopor/Koma), der respiratorischen Insuffizienz (Atemfrequenz $< 8/\text{Min.}$), Sauerstoffsättigung ($< 85\%$) und Blutgasanalyse. Sauerstoff wird in der Regel bei einem leichten Abfall der Sauerstoffsättigung über eine Nasensonde gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich überwacht.

Bei ca. 75 % der Patienten bestehen in der Akutsituation nach einem Schlaganfall erhöhte Blutdruckwerte (RR syst. $> 140 \text{ mmHg}$), aber nur bei der Hälfte dieser Patienten ist anamnestisch eine Hypertonie bekannt. Bei ca. 50 % der Patienten sinkt der Blutdruck innerhalb der ersten 90 Min. nach Aufnahme ohne spezifische Medikation. Die rasche Senkung des Blutdrucks durch die intravenöse Gabe von Nimodipin

hatte in einer Studie zu einer Zunahme des neurologischen Defizits geführt. Diese Daten und das Wissen, dass die Autoregulation der Hirndurchblutung im Randbereich des ischämischen Schlaganfalls beeinträchtigt ist, waren die Begründung für ein Belassen höherer Blutdruckwerte in der Akutsituation. Es ist gegenwärtiger Standard, systolische Blutdruckwerte bis 220 mmHg und diastolische Blutdruckwerte bis 120 mmHg in der Akutsituation zu belassen [2]. Es wird ein Zielwert von 180 mmHg systolisch bzw. 100–105 mmHg diastolisch für Patienten mit vorbestehender Hypertonie und ein Zielwert von 160–180/90–100 mmHg für Patienten ohne vorbestehende Hypertonie in den ersten 24–48 Stunden angegeben. Ausnahmen sind: Senkung des Blutdrucks $< 185/110 \text{ mmHg}$ bei Durchführung einer systemischen Thrombolyse mit rt-PA, Blutdrucksenkung $< 160/90 \text{ mmHg}$ bei akuter Myokardischämie (Klinik oder ST-Senkungen) oder hypertensivem Lungenödem und Senkung des Blutdrucks bei Gerinnungsstörungen (laufende orale Antikoagulation, Thrombozytopenie [$< 100.000/\mu\text{l}$], Fibrinogen $< 100 \text{ mg/dl}$, klinisch relevante Störung der Leberfunktion, Alkoholkrankheit) oder in seltenen Situationen wie bei Aortenaneurysma (z. B. RR $< 140/80 \text{ mmHg}$). An den Stroke Units in Österreich am meisten verwendet wird Urapidil als Bolus mit anschließender, kontinuierlicher intravenöser Gabe (z. B. Bolus 12,5 mg i.v., Wiederholung nach 15 Minuten und dann 4–8 mg/h i.v.). Obsolet ist die Gabe von Nifedipin i.v. oder sublingual, da das Ausmaß der oft raschen Blutdrucksenkung nicht vorhersehbar ist.

Eine Hypotonie bei Aufnahme ist in der Regel die Folge einer Exsikkose, kann aber auch auf eine Herzinsuffizienz, eine Myokardischämie oder eine Aortendissektion bzw. -ruptur hinweisen. Eine Exsikkose ist auszugleichen, andere Ursachen einer Hypotonie müssen erkannt und behandelt werden.

Kardiale Arrhythmien, insbesondere meist tachykardes Vorhofflimmern, sind in der Akutsituation ein häufiges Problem. Die Frequenzstabilisierung ist von der hämodynamischen Situation und den Begleiterkrankungen abhängig und erfolgt in Zusammenarbeit mit Internisten/Kardiologen.

Viele Schlaganfallpatienten sind Diabetiker. Eine Hyperglykämie findet sich aber bei bis zu 60 % der Schlaganfallpatienten ohne bekannten Diabetes mellitus. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird empfohlen, in der Akutsituation den Blutglukosespiegel ab einem Wert von 200 mg/dl zu behandeln, da es Hinweise gibt, dass eine Hyperglykämie den Infarkt vergrößert und ungünstig für den weiteren Krankheitsverlauf ist. Die Europäische Schlaganfall-Organisation (ESO) gibt einen Grenzwert von 180 mg/dl an. Es ist zu beachten, dass eine intensivisierte Blutzuckerkontrolle mit intravenöser Gabe von Insulin das Risiko für eine Hypoglykämie signifikant erhöht. In der INSULIN-FARCT-Studie bestanden bei nahezu $\frac{1}{3}$ der Patienten Hypoglykämien bei i.v.-Therapie mit Insulin. Die Hypothese, dass eine intensivisierte Blutzuckerkontrolle mit intravenös verabreichtem Insulin das Infarktvolumen vermindert, wurde nicht bestätigt [3]. Eine rezente Studie fand sogar eine Zunahme des Infarktvolumens bei rascher Senkung des Blutzuckerspiegels durch intravenöse Gabe von Insulin [4]. Die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft schlägt in einer SOP einen

Zielwert des Blutzuckerspiegels von 120–140 mg/dl vor. Die Interventionsgrenzen werden mit < 80 mg/dl und > 180 mg/dl festgelegt. Es wird empfohlen, geringe Erhöhungen des Blutzuckers in der Akutsituation (180–250 mg/dl) mit Insulin s.c. auszugleichen. Bei Werten > 250 mg/dl wird ein Insulinbypass empfohlen. Wichtig sind eine Kontrolle der Elektrolyte, insbesondere bei intravenöser Gabe von Insulin (Kalium!), und der Ausgleich der Elektrolyte. Eine Hypokaliämie stellt ein Risiko für Arrhythmien dar, weshalb Kalium hochnormal eingestellt werden sollte.

Rekanalisierende Maßnahmen

Systemische (intravenöse) Thrombolyse

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA wird innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls an erfahrenen Zentren (Stroke Units) empfohlen (0,9 mg/kg Körpergewicht [KG], Maximum 90 mg; 10 % der Gesamtdosis als Bolus, die restlichen 90 % im Anschluss über 60 Minuten als Infusion). Zwei randomisierte Studien haben die Wirksamkeit dieser Therapie bewiesen [5, 6]. Diese beiden Studien haben die Praxis der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls verändert. Die Gabe von rt-PA ist die einzige Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls mit nachgewiesenem Nutzen. Es konnte in weiterer Folge gezeigt werden, dass die Zeit bis zur Einleitung dieser Therapie ganz entscheidend ist: Wenn die Therapie innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn erfolgt, dann ist die NNT (number needed to treat), um eine Behinderung zu verhindern, 4–5. Im Zeitfenster von 91–180 Minuten müssen 9 Patienten behandelt werden, um einen vor der Behinderung zu bewahren, und im Zeitfenster von 181–270 Minuten beträgt die NNT 14 [7]. Es ist also von entscheidender Bedeutung, dass die Therapie so rasch wie möglich erfolgt und Verzögerungen verhindert werden. Dies ist möglich durch eine entsprechende Öffentlichkeitsarbeit, durch ein Avisosystem zwischen Rettung und Stroke Units und durch systematische Verkürzung der Abläufe im Spital (door-to-needle time [DNT] [8, 9]). Über viele Jahre galt als Ziel, die DNT auf < 60 Minuten zu reduzieren. Nun wurde das Ziel auf < 45 Minuten reduziert. Aktuell beträgt an den Stroke Units in Österreich die mittlere DNT bereits 45 Minuten. Die Verkürzung der Zeit wurde möglich durch Messungen der Gerinnung (INR) mit Bedside-Tests. Es wurde auch gezeigt, dass das Vorliegen einer relevanten Koagulopathie (INR-Wert > 1,7; Zahl der Thrombozyten < 100.000/µl) bei Kandidaten für eine systemische Thrombolyse ohne Hinweis auf eine Koagulopathie in der Anamnese sehr gering (0,4 %) ist, was den Behandlungsbeginn mit rt-PA auch vor Erhalt der Laborwerte bei ansonsten geeigneten Patienten rechtfertigt, die keinen Hinweis bzw. Verdacht auf eine Koagulopathie haben [10].

Da die Zahl der Patienten, die in den beiden relevanten Studien randomisiert wurden, gering war (648 in der NINDS-Study [5]; 821 in ECASS III [6]), waren weitere Studien und Daten aus Registern von großer Bedeutung, um die notwendige Sicherheit im Umgang mit der Therapie zu erlernen. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die systemische Thrombolyse wirksam ist, aber das Risiko einer Einblutung in den Hirninfarkt signifikant erhöht. Wesentliche Erkenntnisse der nachfolgenden Studien/Auswertungen sind:

- Die Altersbegrenzung in der gegenwärtigen europäischen Zulassung der systemischen Thrombolyse mit 80 Jahren ist wissenschaftlich nicht begründet.

Die Metaanalyse über 12 randomisierte Studien, in denen Patienten in einem Zeitfenster bis zu 6 Stunden behandelt wurden, zeigt, dass der Nutzen der Therapie bei Patienten > 80 Jahre derselbe ist wie bei Patienten < 80 Jahre [11]. Im International Stroke Trial-3 (IST-3) erfolgte eine Randomisierung zwischen systemischer Thrombolyse und Placebo auf Basis einer Unsicherheit bei der Entscheidung zur Therapie. 53 % der eingeschlossenen Patienten waren > 80 Jahre. In der Analyse der Daten nach Altersgruppe (> 80 Jahre und ≤ 80 Jahre) wurde der Nutzen der Therapie auch bei den älteren Menschen nachgewiesen [12]. In Europa wurde ein Register aufgebaut, in dem von vielen Zentren prospektiv Patienten dokumentiert werden, die eine systemische Thrombolyse erhielten (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke [SITS]). Diese Daten können mit den Placebogruppen aus Studien vor Zulassung der Thrombolyse (meist neuroprotektive Studien), zusammengefasst im Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA), verglichen werden. Diese Analysen zeigen, dass der Nutzen der systemischen Thrombolyse für alle untersuchten Altersgruppen zwischen 31 und 90 Jahren nachweisbar ist [13, 14]. Ältere Menschen haben auch keine höhere Rate an relevanten Einblutungen in den Hirninfarkt [15].

- Wirksamkeit und Sicherheit der systemischen Thrombolyse in speziellen klinischen Situationen

Die systemische Thrombolyse erfolgte mit Einschränkungen. Eine Einschränkung betraf Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Anamnese und Diabetes mellitus als Begleitkrankheit. Auf Basis von SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register) und VISTA wurden Patienten verglichen, die entweder eine Thrombolyse erhielten oder nicht und die in der Anamnese Diabetes mellitus, einen ischämischen Schlaganfall oder beides hatten. In allen Gruppen waren die nach Alter und Schweregrad bei Aufnahme korrigierten 3-Monats-Daten signifikant günstiger für Patienten mit Thrombolyse im Vergleich zu Patienten ohne Thrombolyse [16]. Die Daten sind ein Argument gegen die Einschränkung der Zulassung der Thrombolyse bei Patienten mit Diabetes mellitus und einem ischämischen Schlaganfall in der Anamnese.

Die Sicherheit der systemischen Thrombolyse bei Patienten mit einer Dissektion der hirnzuführenden Gefäße konnte in einer multizentrischen Fallserie gezeigt werden [17].

Die systemische Thrombolyse ist auch wirksam bei Verschlüssen der A. cerebri media, nachgewiesen durch ein hyperdenses Mediazeichen. Dies konnte durch eine nachträgliche Auswertung der NINDS-Studie gezeigt werden: 91 der 616 Patienten hatten dieses Zeichen eines Verschlusses der A. cerebri media. Bei Anwendung der systemischen Thrombolyse waren 28 % der Patienten nach 3 Monaten unbehindert, unter Placebo nur 18 % [18]. Diese Studie ist auch im Hinblick auf Studien zur endovaskulären Therapie bedeutsam. Auch diesen Personen darf die etablierte Therapie der systemischen Thrombolyse nicht vorenthalten werden. Eine umfassende Fallserie der Stroke Units aus Italien zeigt, dass auch Patienten mit einem akuten Verschluss der A. carotis interna ein besseres Ergebnis

mit systemischer Thrombolyse haben als ohne diese Therapie (28 % gutes Ergebnis vs. 18 %) [19].

Zirka 15 % der Patienten erleiden den Schlaganfall in den Morgenstunden und haben einen unklaren Ereignisbeginn. Eine Fallserie konnte ein besseres Ergebnis beim Einsatz der systemischen Thrombolyse als ohne diese Therapie zeigen [20]. Gegenwärtig wird an immer mehr Zentren beim „Wake Up Stroke“ ein multimodales MR-Imaging durchgeführt und bei Nachweis des Gefäßverschlusses und einem Mismatch zwischen DWI-Läsion und Ausdehnung des minderperfundierten Hirngebiets eine systemische Thrombolyse durchgeführt. Da es sich um eine Anwendung außerhalb der Zulassung handelt, ist eine Risikominimierung erforderlich. Die MRT bietet die Möglichkeit einer Einschätzung des Risikos einer relevanten Einblutung in den Infarkt: Je ausgedehnter die DWI-Läsion, desto größer ist das Einblutungsrisiko [21]. Auch der Ausprägungsgrad der zerebralen Mikroangiopathie ist ein unabhängiger Prädiktor für eine Blutungskomplikation [22]. Das SITS-Register zeigt zudem, dass dem Blutdruckmanagement innerhalb der ersten 24 Stunden bei/nach Durchführung der systemischen Thrombolyse besondere Bedeutung zukommt: Ein erhöhter Blutdruck innerhalb der ersten 24 Stunden nach Thrombolyse geht signifikant mit einem schlechteren Behandlungsergebnis einher. Systolische Blutdruckwerte zwischen 140 und 150 mmHg sind mit der geringsten Blutungsrate assoziiert [23].

Fluktuierende Verläufe wurden mit nichtfluktuierenden Verläufen verglichen. Der Nutzen der Thrombolyse war ebenso vorhanden [24]. Ganz besonders wichtig ist auch eine Metaanalyse aller randomisierten Thrombolysestudien zur Frage, ob die systemische Thrombolyse auch bei Subgruppen des Schweregrads nach NIHSS wirksam ist. Die Analyse zeigte, dass die systemische Thrombolyse in den Bereichen der NIHSS zwischen 4 und 25 wirksam ist. Nur bei sehr leichten (NIHSS 1–4) und sehr schweren Schlaganfällen (NIHSS > 25) ist die Wirkung nicht gesichert [25].

Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Beginn der systemischen Thrombolyse ist für den Therapieerfolg von großer Bedeutung: je früher, desto besser. Für eine Untergruppe von Patienten könnte nach MR-basierten Auswahlkriterien auch ein individuell längeres Zeitfenster bestehen [26, 27].

• Sicherheit der systemischen Thrombolyse bei Vorbehandlung mit Plättchenhemmern und mit oraler Antikoagulation

Plättchenhemmer

Die Vortherapie mit Acetylsalicylsäure stellt keine Kontraindikation für eine systemische Thrombolyse dar. Die große europäische Fallserie zur Anwendung der systemischen Thrombolyse in der Praxis (SITS) zeigt, dass die Vortherapie mit einem Plättchenhemmer das Risiko für eine symptomatische Einblutung in den Hirninfarkt von 1,1 % (ohne Vortherapie) auf 1,7 % (Vortherapie: Clopidogrel), 2,5 % (Vortherapie: ASS) bzw. 4,1 % (duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel als Vortherapie) erhöht. Wichtig ist aber auch die Beobachtung, dass es in Bezug auf das 3-Monats-Ergebnis keinerlei Unterschiede gab [28]. Zum Thema Plättchenhemmer und systemische Thrombolyse ist auch eine rezente Studie interessant: Nach derzeitigen Leitlinien soll die Thrombozytenaggregation mit ASS frühestens 24 Stunden

nach der Gabe von rt-PA erfolgen. In der ARTIS-Studie wurden alle Patienten, die eine systemische Thrombolyse erhielten, entweder mit 300 mg ASS intravenös innerhalb von 90 Minuten nach Beginn der Thrombolyse behandelt oder mit Placebo. Die orale Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern begann 24 Stunden nach der Gabe von rt-PA. Primärer Endpunkt der Studie war ein gutes Ergebnis nach 3 Monaten. Die Studie wurde aus Sicherheitsgründen abgebrochen, da es eine signifikante Erhöhung symptomatischer intrakranieller Blutungen in der Gruppe mit frühzeitiger Gabe von ASS gab (14 von 322 vs. 5 von 350) [29].

Orale Antikoagulation

Die Frage, wie mit Patienten umgegangen werden soll, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie z. B. Warfarin behandelt wurden, deren INR aber im subtherapeutischen Bereich liegt, wird in den USA und Europa ganz unterschiedlich gehandhabt. Die American Heart Association empfiehlt, bei Patienten mit einer INR < 1,7 die Thrombolyse durchzuführen, während die europäischen Leitlinien den Einsatz von rt-PA nicht empfehlen, wenn Patienten mit VKA vorbehandelt sind. Eine Reihe von Fallserien und Metaanalysen zeigt ein erhöhtes Risiko einer symptomatischen Einblutung bei Vorbehandlung mit VKA. In einer Metaanalyse lag der INR bei vorbehandelten Patienten zwischen 1,15 und 1,5. Das Risiko einer symptomatischen Blutung war um den Faktor 2,6 erhöht, wenn Patienten mit VKA vorbehandelt waren. Bezüglich des funktionellen Outcomes und der Mortalität ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede [30]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen 2 rezente Fallserien [31, 32].

• Zukünftige Entwicklungen der systemischen Thrombolyse

Eine kürzlich publizierte Phase-II-Studie zur Tenecteplase zeigt vielversprechende Ergebnisse: Ein signifikant besseres 3-Monats-Outcome im Vergleich zu rt-PA (Alteplase) bei niedrigerem Blutungsrisiko [33]. Tenecteplase ist noch Fibrin-spezifischer und deshalb möglicherweise sicherer als Alteplase. Eine Studie der Innsbrucker Neurologie zeigt, dass 40 % der symptomatischen Blutungen nach intravenöser Thrombolyse auf die mangelnde Fibrin-Spezifität von Alteplase und die Entwicklung einer so genannten Fibrinogen-Depletionskoagulopathie zurückzuführen sind [34]. Eine interessante Perspektive ist auch die Sonothrombolyse [35, 36].

Endovaskuläre Therapie

Die intraarteriell thrombolytische Behandlung mit Pro-Urokinase führte in einer randomisierten Studie bei Patienten mit Verschluss der proximalen A. cerebri media innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Ergebnisses [37]. Die Studie war zu klein für eine Zulassung der Therapie. Die Therapie selbst wurde aber als eine Therapieoption in den Leitlinien der Europäischen Schlaganfall-Organisation (ESO) aufgenommen.

Die endovaskuläre Therapie wurde in den vergangenen Jahren um die Möglichkeiten einer mechanischen Thrombektomie erweitert und beinhaltet nun die lokale (intraarterielle) Thrombolyse und/oder die mechanische Thrombusentfernung. Im März 2013 wurden die ersten 3 größeren randomisierten Studien in einer Ausgabe des *New England Journal of Medicine* veröffentlicht.

In IMS III (Interventional Management of Stroke III) wurden 656 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall innerhalb eines Zeitfensters von 3 Stunden nach Symptombeginn in 2 Therapiegruppen randomisiert [38]: systemische Thrombolyse alleine (Standard) bzw. systemische Thrombolyse und nachfolgende endovaskuläre Therapie (Interventionsgruppe). Bei Studienbeginn wurden in der Interventionsgruppe nur $\frac{2}{3}$ der Standarddosis von rt-PA über eine Zeit von 30 Minuten intravenös verabreicht, $\frac{1}{3}$ der Dosis intraarteriell. Nachdem eine andere Studie die Sicherheit einer intravenösen Gabe der Standarddosis von rt-PA (0,9 mg/kg KG; 10 % als Bolus, 90 % über eine Stunde i.v.) vor einem endovaskulären Eingriff zeigte [39], wurde ab dem Jahr 2011 in der Interventionsgruppe die volle Standarddosis verabreicht. Zu Beginn der Studie wurden Patienten mit einem NIHSS-Score ≥ 10 randomisiert. Später wurden auch Patienten mit einem NIHSS-Score von 8 und 9 eingeschlossen, wenn der Verschluss einer proximalen Hirnarterie (distale A. carotis interna, A. cerebri media, A. basilaris) in der Bildgebung nachweisbar war. Die mechanische Thrombektomie erfolgte fast ausschließlich mit Merci-Retriever oder Penumbra-System. Nur 4 Patienten in der Interventionsgruppe wurden mit einem Stent-Retriever behandelt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem guten Outcome (Rankin Scale Score ≤ 2). In der Interventionsgruppe erreichten 40,8 % dieses gute Ergebnis, in der Standardgruppe 38,7 %. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Konklusionen dieser Studie sind: Obwohl die endovaskuläre Therapie die Rate der Rekanalisation gegenüber der Standardtherapie um ca. 40 % erhöhte, machte sich dieser Unterschied nicht im klinischen Ergebnis bemerkbar. Diskutiert wird, dass die Rekanalisation durch den endovaskulären Eingriff zu spät erfolgte. Unseren Erachtens möglich ist auch, dass die Rekanalisation mit den „älteren“ Systemen zwar eine Gefäßöffnung bewirkte, aber keine ausreichende Perfusion in der Peripherie. Auf dieses Phänomen wurde bereits in früheren Metaanalysen hingewiesen [40]. Dennoch ist eine Botschaft der Studie, dass die endovaskuläre Therapie früh eingesetzt werden sollte. Der frühe endovaskuläre Behandlungsbeginn zeigte tendenziell ein günstigeres Ergebnis [41]. Die neuen Methoden zur mechanischen Thrombektomie („Stent-Retriever“) haben sich bereits als überlegen gegenüber den älteren bewiesen [42, 43].

Die italienische Synthesis-Studie ist bemerkenswert, da eine Randomisierung in 2 Gruppen erfolgte – die Standardtherapie der systemischen Thrombolyse bzw. die endovaskuläre Therapie (ohne vorausgegangene systemische Thrombolyse). Das Zeitfenster für den Einschluss war 4,5 Stunden. Die Studie ist negativ: Es besteht kein Unterschied im Ergebnis nach 3 Monaten [44].

Die dritte Studie (MR Rescue) überprüfte das MR-Mismatch-Konzept in einem 8-Stunden-Zeitfenster und verglich eine endovaskuläre Therapie (mit oder ohne vorherige systemische Thrombolyse) gegen eine systemische Thrombolyse (30 % innerhalb von 4,5 Stunden bzw. keine rekanalisierende Maßnahme). Auch diese Studie war negativ [45].

Frühe Sekundärprävention

In der Akutphase des Schlaganfalls, d. h. in den ersten 24–48 Stunden, ist bislang als einziger Thrombozytenfunktions-

hemmer Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von 160 bzw. 300 mg untersucht worden. Durch diese sehr frühe ASS-Verabreichung kann eine signifikante, wenn auch absolut gesehen geringe Risikoreduktion von 9 Ereignissen (Schlaganfall und Tod) pro 1000 behandelten Patienten erreicht werden. Entsprechend sollte, sofern vonseiten des Einblutungsrisikos vertretbar, ASS in der angegebenen Dosis bereits innerhalb der ersten 24–48 Stunden verabreicht werden. Nach Durchführung der intravenösen Thrombolyse darf ASS erst nach 24 Stunden eingesetzt werden, wenn die CCT-Kontrolle ein intrazerebrales Hämatom ausgeschlossen hat.

Verhinderung von Komplikationen

Ergebnisse der Wiener Schlaganfalldatenbank zeigten, dass in den Jahren 1998–2001 ca. 20 % der Schlaganfallpatienten eine Komplikation erlitten, meist innerhalb der ersten 5 Tage. Häufigste neurologische und medizinische Komplikationen sind: neuerlicher Schlaganfall, Einblutungen in einen Hirninfarkt oder Pneumonie infolge von Dysphagie und Aspiration. Neurologisches Monitoring und Dysphagiescreening können diese Komplikationen nachweislich reduzieren. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass der an der Neurologischen Abteilung in Gugging/Tulln entwickelte Dysphagie-Screeningtest („GUSS-Test“) zwischenzeitlich internationaler Standard wurde [46].

Niedrig dosiertes niedermolekulares Heparin innerhalb von 48 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall mit Immobilität aufgrund einer Beinparese reduziert das Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen, symptomatische und tödliche Lungenembolien auf 10 % [47]. Kompressionsstrümpfe verhindern nicht das Risiko einer Beinvenenthrombose, sondern erhöhen das Risiko für Komplikationen wie Hautnekrosen [48].

Mangelernährung ist bei Schlaganfallpatienten häufig und ein Prädiktor für ein ungünstiges Ergebnis. Eine routinemäßige Ernährung für alle Schlaganfallpatienten verbesserte das Outcome in einer randomisierten Studie nicht [49]. In der gleichen Studie zeigte sich kein Vorteil einer frühen (> 48 Stunden) gegenüber einer verzögerten (7 Tage) Ernährung über eine nasogastrale Sonde.

Frühanfälle ereignen sich meist innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls und betreffen (je nach Studie) 2–6,5 % der Patienten. Sie sind die Folge einer akuten, zellulären biochemischen Dysfunktion, wobei die Freisetzung von Glutamat eine besondere Rolle spielt. Prädiktoren sind der Schweregrad des Schlaganfalls und eine kortikale Lokalisation. Das Risiko für eine spätere Epilepsie ist bei Frühanfällen um das 8-Fache erhöht. Die vorbeugende Gabe von Antiepileptika bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall ohne bisherigen epileptischen Anfall wird derzeit nicht empfohlen. Zur akuten Behandlung eines Frühanfalls eingesetzt werden Benzodiazepine (z. B. Lorazepam) in Kombination mit einem Antiepileptikum. In der gegenwärtigen Praxis verwendet werden Phenytoin, Valproinsäure und Levetiracetam.

Patienten, die nach einem Schlaganfall Fieber entwickeln, haben einen Nutzen von einer Behandlung mit Paracetamol zur Temperatursenkung [50].

Die Entwicklung eines „malignen Mediainfarkts“ (oder auch „raumfordernden Mediainfarkts“) sollte frühzeitig erkannt werden, um eine dekompressive Kraniotomie erwägen zu können. Der „maligne Mediainfarkt“ wird meist definiert durch klinische und radiologische Zeichen wie NIHSS-Score > 18, Beeinträchtigung der Vigilanz, Nachweis eines ausgedehnten Infarkts auf ein Gebiet > 2/3 des Versorgungsbereichs der A. cerebri media und Zeichen der Raumforderung (Verlagerung der Mittellinie, Kompression der Seitenventrikel). Klinische und radiologische Parameter in der Akutsituation sind: hoher NIHSS-Score, kombinierter Verschluss der A. carotis interna und A. cerebri media und Größe der DWI-Läsion. Eine DWI-Läsion > 82 ml hatte einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines „malignen Mediainfarkts“ in den ersten 6 Stunden [51].

Frührehabilitation

Pflege und Rehabilitation verfolgen bereits in der Akutsituation Ziele, die im Team festgelegt werden. Art und Ausmaß der oralen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme werden individuell festgelegt und im Verlauf angepasst. Die Art der Kommunikation berücksichtigt das Vorhandensein von Aphasie, Apraxie und Verhaltensstörungen. Die Mobilität wird gefördert. So konnte nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der frühzeitigen Mobilisierung bereits einen signifikanten Effekt auf die Gehfähigkeit nach 3 Monaten hat. Pflege und spezifische Rehabilitation (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie) bilden in Stroke Units eine Einheit. Es werden bereits beginnend in der Akutsituation die Ziele der Rehabilitation besprochen, das Erreichen der Ziele überprüft und neue Ziele definiert. Das Gehirn kann als ein „sich selbst reorganisierender Computer“ betrachtet werden, der Fehler erkennt und neue Schaltkreise aufbaut, um die Funktion wieder zu erwerben. Der Lernvorgang muss aber frühzeitig gefördert werden. Stroke Unit und post-akute Nachsorge (Phase B und C) sind als Einheit zu betrachten. Ohne Frührehabilitation im Akutspital ist die Leistung der Stroke Unit nicht möglich. Das in den österreichischen Spitälern entwickelte Konzept der Integration von Akutversorgung und Frührehabilitation muss unbedingt erhalten bleiben und wird international gewürdigt.

■ Relevanz für die Praxis

Die Ziele der akuten Schlaganfallbehandlung sind die Basistherapie, spezifische Maßnahmen wie die rekanalisierende Therapie, die Sekundärprophylaxe, die Erkennung, Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen und die Frührehabilitation. Die systemische Thrombolysen innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden ist immer noch die einzige Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls mit nachgewiesenem Nutzen. Zukünftige Entwicklungen sind der Einsatz neuer, noch spezifischerer Fibrinolytika und für eine kleine, noch zu definierende Patientengruppe die endovaskuläre Therapie.

■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864–70.
2. Diener HC, Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls. Thieme, Stuttgart, 2012.
3. Rosso C, Corvol JC, Pires C, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke* 2012; 43: 2343–9.
4. McCormick M, Hadley D, McLean JR, et al. Randomized, controlled trial of insulin for acute poststroke hyperglycemia. *Ann Neurol* 2010; 67: 570–8.
5. Marler JR for the NINDS Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–29.
7. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–703.
8. Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, et al. Stroke thrombolysis: having more time translates into delayed therapy. *Stroke* 2010; 41: 2001–4.
9. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79: 306–13.
10. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, et al. Unsuspected coagulopathy rarely prevents iv thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73: 1957–62.
11. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364–72.
12. The IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352–63.
13. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010; 341: c6046.
14. Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, et al. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: A controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Stroke Archive (VISTA). *Stroke* 2010; 41: 2840–8.
15. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke* 2010; 41: 2568–74.
16. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology* 2011; 77: 1886–72.
17. Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, et al. Thrombolysis in cervical artery dissection – data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1199–206.
18. Qureshi AI, Ezzedine MA, Nasar A, et al. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology* 2006; 66: 1171–4.
19. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid Artery Occlusion: the ICARO study. *Stroke* 2012; 43: 125–30.
20. Barreto AD, Martin-Schild S, Halleivi H, et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke* 2009; 40: 827–32.
21. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, et al. MR Stroke Study Group Investigators. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; 63: 52–60.
22. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 2463–6.
23. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009; 40: 2442–9.
24. Ozdemir O, Beletsky V, Chan R, et al. Thrombolysis in patients with marked clinical fluctuations in neurological status due to cerebral ischemia. *Arch Neurol* 2008; 65: 1041–3.
25. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, et al. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2010; 41: 2612–7.
26. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508–17.
27. Schelling PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38: 2640–5.
28. Diederl J, Ahmed N, Sykora M, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke* 2010; 41: 288–94.
29. Zinkstok SM, Roos YB, on behalf of the ARTIS Investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 7311–7.
30. Miedema I, Luijckx GJ, de Keyser J, et al. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 537–40.
31. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2010; 67: 559–63.
32. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79: 31–8.
33. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 1099–107.
34. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology* 2013; 80: 1216–24.

35. Eggers J, König IR, Koch B, et al. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomised study. *Stroke* 2008; 39: 1470–5.

36. Alexandrov AV, Mikulík R, Ribo M, et al. A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-liquid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke* 2008; 39: 1464–9.

37. Furlan A, Higashida R, Wechsler J, et al. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. J Am Med Ass* 1999; 282: 2003–11.

38. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903.

39. Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR, et al. Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke* 2007; 38: 80–4.

40. Meyers PM, Schumacher C, Sander Connolly E, et al. Current state of endovascular

stroke treatment. *Circulation* 2011; 123: 2591–601.

41. Khatri P, Abuzzo T, Years SD, et al. Good clinical outcome after ischemic stroke is time dependent. *Neurology* 2009; 73: 1066–72.

42. Saver JL, Jahan R, Levy E, et al. Solitaire flow restoration device versus the MERCI Retriever in patients with acute ischemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–9.

43. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusion in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–40.

44. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–13.

45. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914–23.

46. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, et al. Dysphagia bedside screening for acute stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007; 38: 2948–52.

47. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1247–355.

48. CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958–65.

49. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Effect of timing and method of enteral tube feeding

for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 265: 764–72.

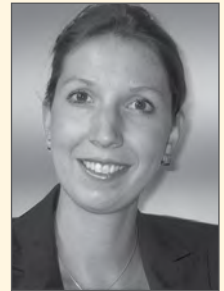
50. Den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 434–40.

51. Götz T, Hartmann F, Juettler E, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: a prospective multicenter observational study. *Ann Neurol* 2010; 68: 435–45.

OA Dr. med. Julia Ferrari

2000 Promotion an der Medizinischen Universität Wien. Neurologische Ausbildung an der Universitätsklinik Wien und bei den Barmherzigen Brüdern Wien. Seit 2008 Fachärztin für Neurologie, seit 2011 Oberärztin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder.

Schwerpunkt der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit im Bereich zerebrovaskuläre Erkrankungen.



Rückerstattet (RE1)
seit 1. August 2013



Eliquis®
Apixaban

zur Schlaganfallprävention
bei nicht-valvulärem
Vorhofflimmern¹

Neuroimaging bei Schlaganfall

C. Nasel

Kurzfassung: Während zunächst die Differenzialdiagnosen des Schlaganfalls erfasst werden sollten, wurde sehr bald das Neuroimaging in den Dienst der Behandlung der akuten Ischämie gestellt. Hier kommt der neuroradiologischen Bildgebung eine besondere Rolle zu, da zunehmend die Auswahl von Patienten für eine bestimmte Therapie von der Bildgebung abhängt. Der Verlauf von zerebralen Ischämien ist, bedingt durch stark variierende Faktoren wie Kollateralisation, frühe Rekanalisation etc., sehr unterschiedlich. Die multimodale MR- und CT-Bildgebung, welche eine Kombination aus konventioneller Bildgebung des Gehirns, angiographischen Verfahren und funktionellen Messungen, wie z. B. Perfusionsmessungen, darstellt, kann jede Ischämie sehr genau charakterisieren. Wichtig ist dabei ein klares Interpretationskonzept.

Bei Patienten, deren Symptombeginn eindeutig innerhalb der letzten 3–4,5 h liegt, kann die Nativ-CT, am besten in Kombination mit der CTA, als ausreichend zur Durchführung der anerkannten systemischen i.v.-Lyse sowie zur Feststellung eines Gefäßverschlusses, der einer weiteren Be-

handlung bedarf, angesehen werden. Im Zeitfenster > 4,5 h, bei unklarem Zeitfenster oder nach frustraner i.v.-Lyse, ist, insbesondere bei einem im Weiteren geplanten endovaskulären Eingriff, die multimodale MRI mit Anwendung des „Mismatch-match“-Konzepts zwischen diffusionsgewichteter MRI und Perfusions-MRI jedenfalls die Methode der ersten Wahl. Steht diese nicht zur Verfügung, kann alternativ das multimodale CT eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: Schlaganfall, Ischämie, Magnetresonanztomographie, Computertomographie

Abstract: Neuroimaging in Stroke. While neuroimaging initially aimed at the detection of differential diagnoses in acute stroke, various available methods were soon used to guide therapy in acute ischemia. In acute ischemia, neuroimaging plays an important role since the eligibility of patients for certain types of therapy is increasingly based upon neuroimaging findings. Additionally, the course of ischemia is highly variable and depends strongly on various

factors like collateralisation, spontaneous recanalisation etc. Multimodal MR and CT examinations, which combine conventional imaging of the brain with angiographic and functional methods, like perfusion imaging, are capable of defining acute ischemia quite precisely. However, a clear concept for the interpretation of findings in neuroimaging of acute stroke is mandatory.

So, for patients with an onset of symptoms within the last 3–4.5 h native CT will be enough to perform approved iv lysis. Furthermore, combining native CT with CT angiography will safely detect occlusion of any major cerebral vessel. In the time window > 4.5 h, if onset of symptoms is unknown, or after futile systemic lysis, especially when further endovascular treatment is planned, multimodal MRI adopting the “mismatch-match” concept between diffusion-weighted MRI and perfusion MRI is optimal. If unavailable, at least multimodal CT should be used. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (4): 156–62.**

Key words: stroke, ischemia, magnetic resonance imaging, computed tomography

■ Einleitung

Die neuroradiologische Diagnostik im Falle eines Schlaganfalls, insbesondere wenn es sich um den Nachweis einer akuten Mängeldurchblutung des Gehirns im Lichte einer Therapieoption mit systemischer intravenöser Lyse oder mit einem endovaskulären Eingriff handelt, muss rasch und sicher erfolgen. Obwohl dies zunächst sehr einfach klingt, kann die Frage, welche Bildgebung in allen Aspekten am besten geeignet ist, jene Patienten für eine Therapie auszuwählen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit von dieser Therapie am meisten profitieren werden, nicht eindeutig beantwortet werden. Dies steht in engem Zusammenhang mit dem Umstand, dass die Bildgebung zu oft nicht generell als Methode gesehen wird, um den jeweiligen Schlaganfall, den es ja zu behandeln gilt, am besten zu charakterisieren, sondern um ein bestimmtes Ergebnis zu erzielen. Eine Diskussion der neuroradiologischen Bildgebung muss daher die jeweilige therapeutische Situation berücksichtigen.

■ Bildgebung im Zeitfenster 0–4,5 h bei bekanntem Symptombeginn

Die ohne Kontrastmittel durchgeführte, so genannte native Computertomographie (Nativ-CT) des Kopfes ist die einzig

anerkannt notwendige neuroradiologische Bildgebung beim akuten Schlaganfall. Sie erlaubt weitgehend den Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen einer kritischen Mängeldurchblutung und stellt mit hoher Sicherheit eine intrakranielle Blutung dar. Die Nativ-CT ist schnell durchzuführen, steht in nahezu allen Krankenhäusern zur Verfügung und ist zumindest hinsichtlich des Ausschlusses einer intrakraniellen Blutung einfach zu interpretieren.

Wohl auch weil die Nativ-CT bereits früh in den 1990er-Jahren in vielen Kliniken zur Verfügung stand, fand sie Eingang in zahlreiche fundamentale Studien über die Erforschung der Wirksamkeit der intravenösen (i.v.) und intraarteriellen (i.a.) Lyse. Die damals nur punktuell zur Verfügung stehende konventionelle Magnetresonanztomographiebildgebung („magnetic resonance imaging“ [MRI]) war im Vergleich zur CT bei Weitem schwieriger durchzuführen und bot hinsichtlich der Bildgebung zunächst keinen Vorteil. Weder konnte das konventionelle MRI eine akute Ischämie bedeutend früher darstellen noch waren Blutungen, insbesondere vor der Einführung moderner Sequenzen, wie z. B. FLAIR-, SWI- oder Hemo-EPI-Sequenzen, in der Akutphase eindeutiger abzugrenzen.

Im Zusammenhang mit der Etablierung der i.v.- sowie auch der i.a.-Lysetherapie innerhalb der ersten 6 h nach Beginn der Symptome einer Gehirnmängeldurchblutung [1, 2] diente deshalb die Nativ-CT dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen einer Ischämie. Damit war jedoch die Bildgebung als Teil der Patientenselektion zu einem entscheidenden Faktor einer Studie geworden. Zwei Studien, die die Nativ-CT weitgehend nur zum Blutungsausschluss einsetzten, blieben in ih-

Eingelangt am 14. Juli 2013; angenommen am 17. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus dem Institut für Radiologie, Landesklinikum Tulln

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Prim. Dr. med. Christian Nasel, Institut für Radiologie, Landesklinikum Tulln, A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10; E-Mail: christian.nasel@meduniwien.ac.at

ren Ergebnissen im Zeitfenster von 6 h hinter ihren Zielsetzungen zurück bzw. zeigten erhebliche Komplikationen. Erst eine weitere Studie, welche ebenfalls die Wirksamkeit der i.v.-Lysetherapie zum Ziel hatte [3], erreichte eindeutig ihr Ziel, wobei als wesentlicher Faktor neben dem verkürzten Behandlungsintervall von 3 h auch der Ausschluss von schweren Schlaganfällen, identifiziert anhand der Nativ-CT [4], gesehen werden muss. In der ECAS-Studie wurde auch eine Ausdehnung der Infarktfrühzeichen in der Nativ-CT als ungünstig für den Verlauf definiert, wobei Infarkte als infaust angesehen wurden, die $> \frac{1}{3}$ des Territoriums der betroffenen A. cerebri media ausmachten. Zudem sind früh erkennbare Hypodensitäten im CT mit einem erhöhten Blutungsrisiko nach Thrombolyse verbunden [5]. Sehr viel später vorgeschlagene Scoring-Systeme mit einem räumlich etwas engeren Raster – am bekanntesten ist hier wohl der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) [6] – entsprechen im Wesentlichen ebenfalls dieser $\frac{1}{3}$ -Regel. Der ASPECT-Score zeigte in verschiedenen Studien eine akzeptable Übereinstimmung zwischen ermittelter Schwere der frühischämischen Veränderungen und dem Outcome 90 Tage nach dem Ereignis. Ein ASPECT-Score < 7 wurde als Grenzwert für eine schlechte Prognose einer Ischämie postuliert (z. B. [7]).

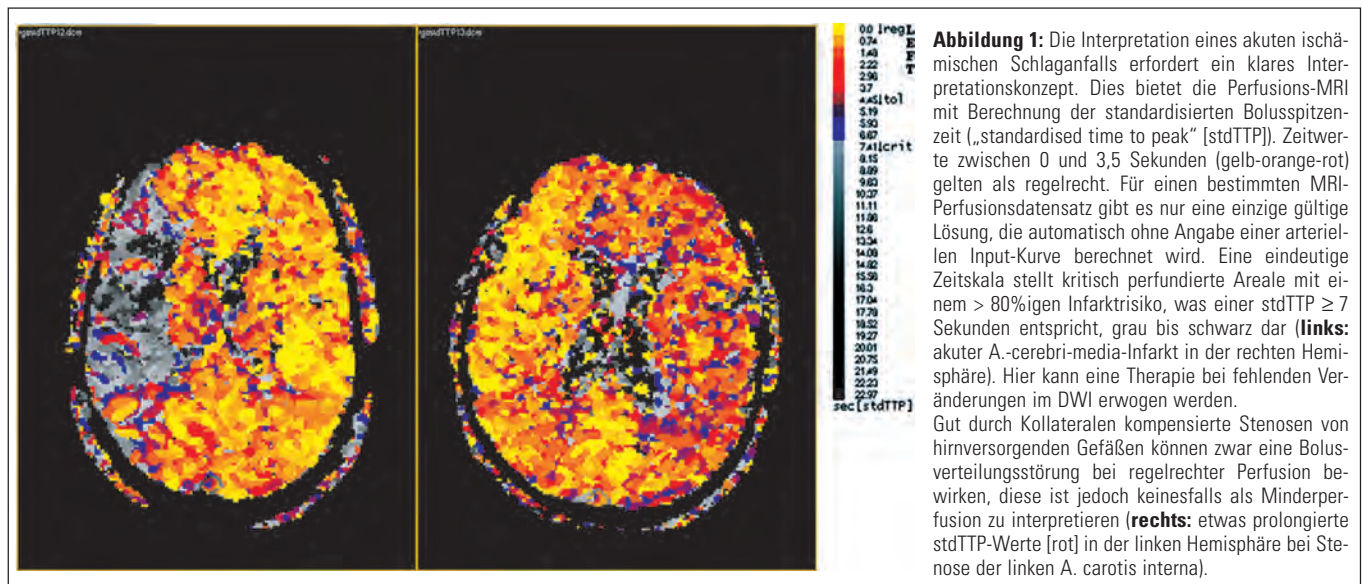
Mit der genaueren bildgestützten Patientenselektion der ECAS-Studie wurde es unmöglich, ohne Berücksichtigung der Bildgebung überhaupt Studien zu vergleichen, welche Reperfusion bei Ischämie zum Ziel hatten. Bei Selektion der Patienten einzig mit der Nativ-CT werden Fälle mit ausgezeichneter Kollateralisation, prolongierten transitorisch-ischämischen Attacken oder früher selbständiger Rekanalisation (laut PROACT-II-Studie immerhin 18 %) nicht glaubwürdig ausgeschlossen. Zusätzlich werden auch Fälle mit Mikro- und mit lakunären Infarkten (Schätzungen liegen bei 1–25 %), die besonders in der vorderen Zirkulation oft einen günstigen Verlauf nehmen, ebenfalls nicht ausreichend identifiziert [2, 8–10]. Dieser Umstand verzerrt insbesondere die i.v.-Lysestudien in den positiven (wirksamen) Bereich. Da umgekehrt aus den Daten von NINDS ableitbar war, dass die i.v.-Lyse bei schweren Gefäßverschlüssen zumeist wenig Wirkung zeigte, unabhängig davon, wann sie erfolgte [1, 11], schloss man durch Einbeziehung früher Infarktzeichen in die Patientenselektion mit der Nativ-CT ungünstig verlaufende Fälle in den Populationen der i.v.-Lysestudien weiter aus. In diesem Zusammenhang muss angemerkt werden, dass in der PROACT-II-Studie schwere Gefäßverschlüsse eingeschlossen wurden. Es darf durchaus die kühne These gewagt werden, dass der Erfolg der i.v.-Lysestudien ohne Patientenselektion über die neuroradiologische Bildgebung nicht möglich gewesen wäre. Es ergibt sich somit, dass eine möglichst genaue Bildgebung, in Relation zu ihrem Durchführungszeitpunkt gesehen, überhaupt erst die Grundlage eines weiteren Vergleichs von Studien ist. Leider wurde genau das unter dem Motto „time is brain“ häufig verhindert, indem Methoden, die Gefäßverschlüsse und Mikroinfarkte in einer akzeptablen Zeit durchaus sicher nachweisen konnten, gar nicht oder nur zögerlich zum Einsatz kamen. Insbesondere schwere Gefäßverschlüsse, welche schlecht mit der i.v.-Lyse behandelbar blieben, wurden nun zum Fokus der neuroradiologischen Bildgebung.

■ Einsatz angiographischer Schnittbildverfahren

Die kontrastmittelverstärkte CT-Angiographie (CTA) kann einen Gefäßverschluss rasch und sicher identifizieren. Darüber hinaus kann bei einem geplanten endovaskulären Eingriff auch der Zugangsweg zum Gefäßverschluss dargestellt werden. So kann bereits vor dem eigentlichen Eingriff die genaue Zugangstechnik festgelegt und so zum Wohle des Patienten deutlich Zeit eingespart werden. Der Zugangsweg zu einem Gefäßverschluss sowie der Gefäßverschluss selbst werden heute auch mittels MRT rasch und sicher dargestellt. Dabei kommen die kontrastmittelverstärkte dynamische MR-Angiographie sowie auch die Time-of-flight-MR-Angiographie zum Einsatz.

Schon sehr früh wurde auf einen ungünstigen Verlauf einer Ischämie bei Patienten hingewiesen (z. B. [12]), welche neben frühen schweren Infarktzeichen auch Zeichen eines Thrombus im Hauptstamm (M1-Strecke) der mittleren zerebralen Hirnarterie aufwiesen. In der Nativ-CT wurde dies als hyperdenses mittleres Hirnarterienzeichen („hyperdense middle artery sign“ [HCMS]) beschrieben und als Hinweis auf einen sehr wahrscheinlich vorliegenden Verschluss der A. cerebri media gewertet. Da die i.v.-Lyse hier keine guten Ergebnisse lieferte, blieb die endovaskuläre Therapie eine Option. Eine verbesserte Bildgebung sollte nun exakter jene Patienten identifizieren können, welche eventuell nach frustrierender i.v.-Lyse von den teilweise risikoreicheren i.a.-Lysetherapien am meisten profitieren [13]. Nachdem jedoch immer mehr prospektiv gutartig verlaufende Ischämien der erwiesenermaßen wirksamen systemischen Lyse zugeführt wurden und daher eine sehr stark negative Selektion im Patientengut der möglicherweise intraarteriell bzw. endovaskulär zu versorgenden Patienten vorlag, wurde der Nachweis eines Effekts der endovaskulären Therapie zunehmend schwierig. Zudem sind stark variierende Verläufe bei Gefäßverschlüssen bereits seit Langem bekannt [14]. Ein Nutzen der endovaskulären Therapie bei zerebralem Gefäßverschluss wurde allerdings nachgewiesen, insbesondere wenn von einem vergleichbaren Patientengut ausgegangen wird [15]. Für die neuroradiologische Bildgebung ergab sich nun die Notwendigkeit, neben den frühen Infarktzeichen auch den Gefäßverschluss sicher darzustellen und zu charakterisieren. Dies kann mittels einer CTA erfolgen, wobei ab einer Thrombus-/Verschlusslänge von 8 mm im Bereich der A. cerebri media keine Wirksamkeit der systemischen Lyse mehr erwartet werden darf [16, 17]. Eine ähnliche Thrombuslastbestimmung ist auch in der MRT möglich, wobei insbesondere moderne Sequenzen, wie die susceptibilitätsgewichtete Bildgebung („susceptibility-weighted imaging“ [SWI]), erfolgreich eingesetzt wurden [18].

Der erwähnte, sehr heterogene Verlauf von intrakraniellen Gefäßverschlüssen kann neben spontanen Rekanalisationen, welche immerhin in etwa 18 % aller Fälle erwartet werden können [2], auf eine unterschiedlich ausgeprägte Kollateralisation zurückgeführt werden. Letztere kann ebenfalls in der CTA untersucht und semiquantitativ beschrieben werden [19]. So wurde eine Skala beschrieben, welche basierend auf CTA-Rohdatenbildern und -Rekonstruktionen das Ausmaß



des Thrombus und der noch perfundierten, mittels Kontrastmittel markierten Kollateralen bestimmt. Tatsächlich ließ sich ein Zusammenhang zwischen Gefäßverschluss, Umgehungskreislauf und Verlauf der Ischämie zeigen. Auch in der MRT wurden ähnliche Ansätze verfolgt [20]. Häufig wird heute eine Kombination aus Nativ-CT und CTA in der Erstdiagnostik des akuten Schlaganfalls mit Erfolg eingesetzt.

Nachdem eine Anfärbung von Gefäßen jedoch noch keinen Rückschluss auf die tatsächliche Blutversorgung im betroffenen Gefäßabschnitt erlaubt, war es nur konsequent, auch funktionelle Parameter, welche direkt die Gewebepfusion beschreiben, zur Selektion von Patienten mit akuter Ischämie einzusetzen.

■ Einsatz funktioneller Bildgebung (Perfusion und Diffusion)

Während die CT-Diagnostik eine möglichst frühe Graduierung der Schwere der Ischämie mittels Nativ-CT anstrebte, wurden in der MRT-Diagnostik funktionelle Verfahren in die klinische Routine eingeführt, welche eine Abschätzung der Schwere einer Ischämie bereits nach 10–12 Minuten erlaubten. Scoring-Systeme, wie die $\frac{1}{3}$ -Regel oder ASPECTS, sind dabei auch auf MR-Daten anwendbar. Zunächst musste jedoch festgestellt werden, ob der zeitliche Mehraufwand, den die MRT-Untersuchung bedeutete, nicht von Nachteil für den Patienten war oder ob der Nutzen einer besseren MR-Diagnostik bei der Selektion von Patienten zur Lysetherapie bei Weitem den Mehraufwand rechtfertigte. Bereits früh zeigte sich, dass Zentren, die gut mit dem MRT umgehen konnten, kaum länger als für eine CT-Untersuchung benötigten, dass aber tendenziell die Patientenselektion in MRT besser als mit der CT war [21].

Messung der Gehirndurchblutung

Neben nuklearmedizinischen Verfahren wie SPECT und PET wurde bereits früh mit der CT versucht, direkt die Durchblutung des Gehirns darzustellen und zu quantifizieren. Aus den PET-Untersuchungen liegt hier ein klares Konzept zur Interpretation von quantitativen Messungen des regionalen zere-

bralen Blutflusses („regional cerebral blood flow“ [rCBF]) vor [22]. Eines der ersten CT-Verfahren, das ebenfalls den rCBF quantitativ erfasste, war die Xenon-CT. Dabei wurde das Edelgas Xenon als diffusibler Tracer eingesetzt (z. B. [23]). Verschiedene Kritikpunkte, insbesondere die Tatsache, dass Xenongas selbst zu einer Steigerung des rCBF führte, und Untersuchungszeiten von ca. 6 Minuten, wobei die Patienten möglichst ruhig im Scanner liegen sollten, verhinderten jedoch die weite Verbreitung der ansonsten – beispielsweise bei experimentellen oder onkologischen Ansätzen – sehr verlässlich arbeitenden Methode [24, 25].

Als Alternative etablierte sich die Perfusions-CT (P-CT), die sich gut in bestehende Protokolle mit Nativ-CT und CT-Angiographie integrieren lässt [26]. Zumindest unter optimalen Bedingungen ist mit der P-CT eine quantitative Blutflussmessung möglich. Das P-CT verwendet jodhaltiges Röntgenkontrastmittel als Tracer. Eine Untersuchung des gesamten Gehirns ist dabei jedoch nur auf den modernsten Geräten möglich, welche bei einer Röhrenrotation zwischen 256 und 320 Zeilen auslesen und damit die nötige Zeitauflösung für eine rCBF-Berechnung im gesamten Gehirn erreichen. Größere Ischämieareale, besonders solche, wie sie bei Gefäßverschlüssen vorkommen [26], können jedoch sicher auch mit leistungsschwächeren Geräten erfasst werden, welche in der Regel Zylinder zwischen 5 und 10 cm abdecken [27].

Parallel zur multimodalen CT-Untersuchung bei akutem Schlaganfall, welche die Kombination von Nativ-CT, CTA und P-CT meint, wurde bereits eine multimodale Untersuchung der akuten Ischämie in der MRT seit Mitte der 1990er-Jahre entwickelt. Die Frage, ob die MRT-Untersuchung nicht einen unverantwortbaren Zeitverlust bei der Durchführung einer rekanalisierenden Therapie bedeutet, lässt sich dahingehend beantworten, dass das durchschnittliche multimodale CT-Protokoll vergleichbare Untersuchungszeiten wie das auf einen akuten, zerebralen ischämischen Notfall optimierte multimodale MRT-Protokoll aufweist. Die multimodale MRT-Untersuchung meint hier eine Kombination aus konventionellem MRI, diffusionsgewichteter MRI („diffusion-weighted imaging“ [DWI]), Perfusions-MRI (P-MRI) und

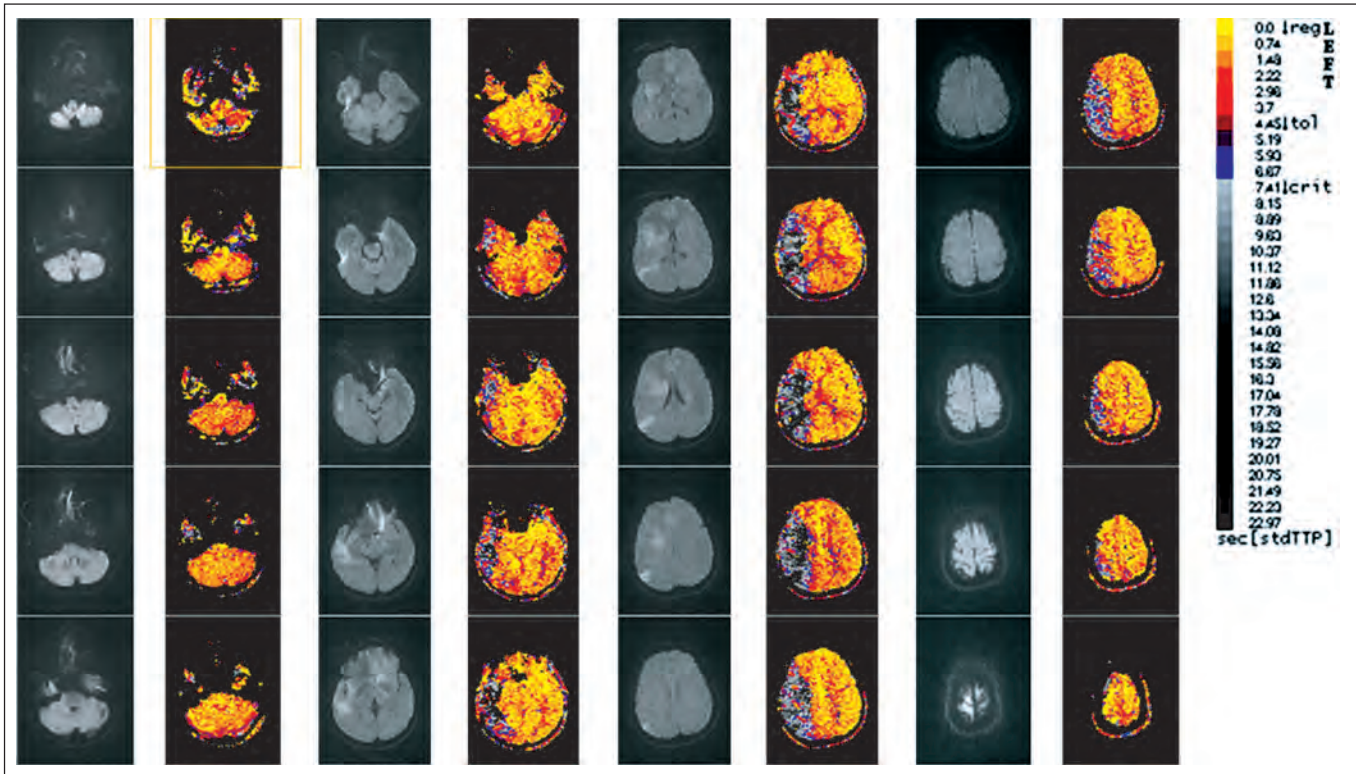


Abbildung 2: Ausgedehnte, kritische akute Ischämie im Territorium der rechten A. cerebri media mit einem Mismatch: hyperintens (weiß) dargestellte Areale im DWI (Graustufenbilder) zeigen in den korrespondierenden stdTTP-Bildern (jeweils rechts vom DWI gelegenes Farbbild) eine deutlich geringere Ausdehnung als die kritischen Ischämieareale. Bei dieser Patientin lag das Symptombeginnintervall zu diesem Zeitpunkt bei knapp 2 h. Die zeitgleich durchgeführte MR-Angiographie ergab einen Verschluss der rechten A. cerebri media, sodass eine Thrombektomie mit i.a.-Lyse durchgeführt wurde.

MR-Angiographie (MRA) des Gefäßabschnitts vom Aortenbogen bis zu den intrakraniellen Gefäßen. Natürlich wird eine Untersuchungszeit im MRT von maximal 10 Minuten nur in Zentren erreicht, welche über die entsprechende Infrastruktur und Übung verfügen. Anders als bei den CT-basierenden Methoden sind quantitative zerebrale Blutflussmessungen in der MRI kaum möglich bzw. wurde bislang keine akzeptierte und überzeugende Methode zur quantitativen rCBF-Berechnung beschrieben. Das heute wohl am häufigsten angewendete Konzept zur Abschätzung des rCBF mittels P-MRI verlangt die Angabe einer „Arterial-input“-Funktion (AIF) [28], wobei deren Selektion automatisch oder manuell erfolgen kann. Da der Spielraum bei der AIF-Bestimmung relativ groß und selbst bei automatischen Verfahren stark modellabhängig ist, ist auch die Variabilität der Ergebnisse relativ groß. Dies führt im Vergleich zu PET-Untersuchungen zu relevanten Schwankungen der Absolutwerte [29]. Die Perfusions-MRI verfügt jedoch über bolusverteilungszeitbasierende Parameter, die innerhalb bestimmter Grenzen eine verlässliche Abschätzung einer kritischen Gehirndurchblutung erlauben, da sie zur mittleren Transitzeit, einem weiteren wesentlichen Flussparameter, der Gehirndurchblutung korreliert sind [30]. Besonders die Bolusspitzenzeit („time to peak“ [TTP]) kann einfach interpretiert werden und liefert gute Ergebnisse hinsichtlich einer Vorhersage einer möglichen Infarzierung eines kritisch perfundierten Areals. Neben der einfachen TTP-Bestimmung, wobei ein Boluslaufzeitunterschied von 4–6 Sek. zwischen ischämischer und regulär perfundierter Seite als relevant gilt [30], wurden auch normierte TTP-Verfahren beschrieben, die eine verlässliche Abschätzung einer Minderperfusion erlauben [30, 31]. $T_{\max}$ beschreibt hier in einem AIF-basierenden Modell die Zeit vom Eintreffen des Kontrastmittelbolus bis

zur maximalen Kontrastmittelanreicherung in jedem Voxel, die standardisierte TTP (stdTTP) hingegen ist ein weitgehend parameterfreies Modell. Da die stdTTP neben den extrakraniellen Laufzeitverzögerungen auch intrakranielle Verzögerungen berichtigt, ohne eine AIF zu benötigen, ist dieser Parameter insbesondere bei hoher Zeitauflösung besonders robust [32]. Bei diesem Verfahren gibt es stets nur eine Lösung der Perfusionsberechnung für eine bestimmte Messung, die durch den Anwender nicht beeinflussbar ist. Insbesondere kann die stdTTP dadurch auch den Einfluss von Kollateralen richtig bestimmen und verhindert so gefährliche Überschätzungen einer Minderperfusion. Durch ihr klares Interpretationskonzept (Abb. 1), das in mehreren Studien untersucht wurde, sind Fehleinschätzungen der jeweiligen Blutflusssituation kaum möglich [33]. Erfahrung mit diesem Perfusionsparameter liegt im eigenen Patientengut (nicht ausschließlich akuter Schlaganfall) für mittlerweile > 20.000 Fälle vor. Die P-MRI mit Berechnung von verschiedenen Perfusionsparametern wird routinemäßig zusammen mit dem DWI eingesetzt, wobei diese Methoden in Kombination wohl das derzeit höchste Maß an Charakterisierung eines akuten ischämischen Schlaganfalls ermöglichen.

Diffusion und SI-CTA

Überwiegend durch Diffusion bedingte Wasserbewegungen auf kapillärem Niveau können mit dem diffusionsgewichteten MRI bestimmt werden. Bei einer kritischen Ischämie kommt es bald zum weitgehenden Verbrauch von ATP, bedingt durch den fehlenden Energieträgernachschub aus dem zerebralen Blutkreislauf. Durch den Ausfall der ATP-abhängigen Na/K-Pumpe, die Na^+ aus und K^+ in die Zelle transportiert, kommt es in der Folge zum ungehemmten Einsickern von Na^+ in die

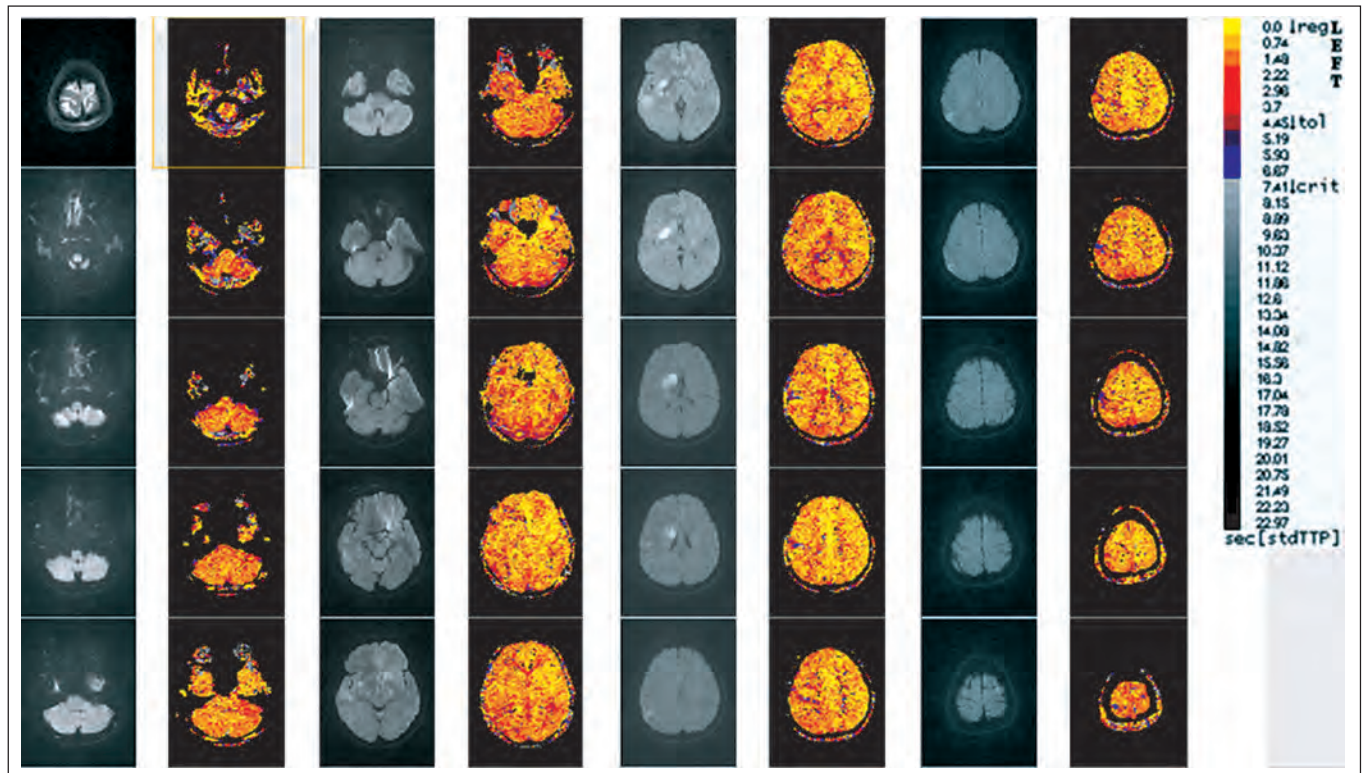


Abbildung 3: Fast vollständige Reperfusion des Territoriums der rechten A. cerebri media nach endovaskulärer Therapie bei der Patientin aus Abbildung 2. Einzelne vorbestehende Infarzierungen sind weiterhin abgrenzbar, in einigen Arealen normalisierten sich die DWI-Veränderungen. Die Patientin zeigte einen entsprechend günstigen Verlauf. Die DWI-Veränderungen vor Beginn der Therapie betrafen nahezu ausschließlich Regionen mit Perfusionsausfall (schwarz am stdTTP-Bild in Abbildung 2).

Zelle. Zum einen strömt nun auch Wasser nach intrazellulär, zum anderen bricht das negative Membranpotenzial von ca. -10 mV zusammen und die Neuronen depolarisieren. Der Wassereinstrom in die Zellen führt zu einer Schwellung der Zellen und damit zum zytotoxischen Ödem. Der Extrazellulärraum wird durch die vergrößerten Zellen verringert und Wasser, das nun intra- und extrazellulär gefangen ist, hat weniger Bewegungsfreiheit. Somit ist in ischämischen Arealen eine geringere Diffusion als unter regulären Umständen möglich. Dies wird durch das DWI dargestellt, wobei stationäre Spins ein höheres Signal zeigen als solche, die durch Diffusion nicht ortstreu sind. Auf den eigentlichen diffusionsgewichteten Bildern bleibt daher sequenztechnisch bedingt das Signal hoch, wenn sich die durch den Radiofrequenzimpuls angeregten Wassermoleküle nicht oder kaum bewegen. Das Signal wird schwächer, wenn sich angeregte Protonen aus dem Messvolumen wegbewegen. Die Stärke der Diffusionsgewichtung der MR-Sequenz wird empirisch bei einem so genannten b-Wert von $800\text{--}1100$ s/mm² festgelegt. Zusätzlich kann ein scheinbarer Diffusionskoeffizient („apparent diffusion coefficient“ [ADC]) für die jeweils gemessenen Diffusionsrichtungen berechnet werden, der umso geringer ist, je deutlicher die Diffusion eingeschränkt ist. Bereits nach 10–12 Minuten kann das DWI eine ischämische Schädigung nachweisen – ein Zeitraum, innerhalb dessen die konventionelle CT und MRT keinerlei Veränderungen darstellen [34, 35]. Die CT bietet bis heute kein vergleichbares Verfahren. Eine Annäherung an das DWI erlaubt allenfalls eine exakte Analyse der Rohdatenbilder einer CTA. Hier wirkt die vermehrte Wassereinspeicherung durch das zytotoxische Ödem, welches zu einer Dichteabnahme führt, mit einer fehlenden Kontrastmittelaufnahme bei deutlich reduziertem, regiona-

lem zerebralem Blutvolumen synerg, sodass bereits schwer geschädigte Areale mit zytotoxischem Ödem auf diesen CTA-Quellbildern als Regionen mit verminderter Dichte zur Darstellung kommen [36]. Hinsichtlich der Kontrastierung ist das MRI hier jedoch den CTA-Quellbildern weit überlegen. Da das DWI jedoch die Diffusion im Gewebe misst, wird weder direkt das zytotoxische Ödem noch direkt der ischämische Zellschaden gemessen. Auch bei Normalisierung der Diffusion in einem zuvor ischämischen Gewebe sind deshalb post-ischämische persistierende Zellschäden keinesfalls ausgeschlossen [37].

DWI/P-MRI, CT-SI/P-CT und multimodale MR- und CT-Bildgebung

Da das DWI sehr früh auf einen ischämischen Zellschaden hinweist, während das P-MRI jene Areale anzeigt, welche von einer kritischen Perfusion bedroht sind, kann nun als Differenz zwischen P-MRI und DWI der Anteil des zu einem bestimmten Zeitpunkt noch rettaren Gewebes (Penumbra = DWI negativ und P-MRI positiv) abgeschätzt werden (Abb. 2). Dies wurde als „Mismatch-match“-Prinzip beschrieben, wobei je nachdem, welchen Perfusionsparameter man zur Bestimmung der kritischen Perfusion einsetzt bzw. welchen Schwellenwert man beim DWI für die ischämische Schädigung definiert, diese so genannte Penumbra in ihrer Größe variieren kann [38]. Dies lässt mitunter Ungenauigkeiten bei der Indikationsstellung von rekanalisierenden Therapien entstehen [39]. Es ist daher für das jeweilige Zentrum wichtig, Erfahrung mit dem eingesetzten Verfahren zu haben und die Varianz seiner DWI- und P-MRI-Kriterien zu kennen. Das „Mismatch-Match“-Prinzip ist besonders bei Ischämien jenseits des 3-h-i.v.-Lysefensters sowie bei unklarem Zeit-

punkt des Symptombeginns unabdingbar, um die Patienten auf Basis einer rationalen Entscheidung einer rekanalisierenden Therapie führen zu können.

In neueren Studien wird die multimodale MR-Bildgebung eingesetzt, um Patienten für endovaskuläre Therapien wie die i.a.-Lyse und auch die mechanische Thrombektomie mit einem möglichst guten Sicherheitsprofil selektionieren zu können.

Obwohl das multimodale MRI sicherlich derzeit die genaueste Bestimmung der Patienten erlaubt, welche insbesondere bei unbekanntem Symptombeginn von einem Eingriff profitieren könnten, zeigt sich, dass das multimodale CT vergleichbar gute Ergebnisse liefern kann [40]. Beim Einsatz der multimodalen MRI konnte zudem schon früh eine bessere Abschätzung des Blutungsrisikos nach einer erfolgreichen Thrombolyse gezeigt werden, wobei Areale mit vorherigem Perfusionsausfall ein erhöhtes Blutungsrisiko nach Reperfusion aufweisen [8]. So wurde auch in Nachfolgestudien (z. B. EPITHET, DIAS-2, DEDAS) nach der ECAS-1-Studie die Wirksamkeit von i.v.-Lyse mittels rTPA („recombinant tissue plasminogen activator“) sowie neueren Substanzen bereits mit einer MR-basierenden Patientenselektion überprüft [41–43]. Eine rezente Studie mit multimodalem MRI vor einer endovaskulären Behandlung von Patienten mit schwerem ischämischem Schlaganfall zeigte, dass fast nur jene Patienten von einem endovaskulären Eingriff profitierten, bei welchen bei Interventionsbeginn weitgehend unabhängig vom Interventionszeitpunkt ein „mismatch“ im MRI vorlag. Lag bereits ein „match“ im MRI vor, fand sich hingegen keine Korrelation zwischen Behandlungsergebnis und Reperfusion [44]. Von einer klinisch hohen Wertigkeit des MR-„Mismatch-Match“-Systems (Abb. 3) darf ausgegangen werden [45].

■ Relevanz für die Praxis und Ausblick

Bei Patienten, deren Symptombeginn eindeutig innerhalb von 3–4,5 h liegt, kann die Nativ-CT, am besten in Kombination mit der CTA, als ausreichend zur Durchführung der anerkannten systemischen i.v.-Lyse sowie zur Feststellung eines Gefäßverschlusses, der einer weiteren Behandlung bedarf, angesehen werden. Im Zeitfenster > 4,5 h sowie bei unklarem Zeitfenster oder nach frustrierender i.v.-Lyse ist die multimodale MRI jedenfalls die Methode der ersten Wahl, wobei alternativ das multimodale CT eingesetzt werden kann.

Der Verlauf von zerebralen Ischämien ist, bedingt durch stark variierende Faktoren wie Kollateralisation, frühe Rekanalisation etc., sehr unterschiedlich. Es ist daher für künftige Studien eine Dokumentation aller eingeschlossenen Patienten mittels multimodaler MRI oder zumindest multimodaler CT zu fordern, um eine sichere Aussage über die tatsächliche Vergleichbarkeit verschiedener Patientengruppen in einer Studie zu ermöglichen.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. NINDS, The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
2. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29: 4–11.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–25.
4. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 9–15.
5. Dubey N, Bakshi R, Wasay M, et al. Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2001; 11: 184–8.
6. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet* 2000; 355: 1670–4.
7. Lee JH, Kim YJ, Choi JW, et al. Multimodal CT: favorable outcome factors in acute middle cerebral artery stroke with large artery occlusion. *Eur Neurol* 2013; 69: 366–74.
8. Toni D, Iweins F, von Kummer R, et al. Identification of lacunar infarcts before thrombolysis in the ECASS I study. *Neurology* 2000; 54: 684–8.
9. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, de Lección MA, et al. Madrid Stroke Network. Efficacy of intravenous thrombolysis according to stroke subtypes: the Madrid Stroke Network data. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1568–74.
10. Arnold M, Nedelchev K, Brekenfeld C, et al. Outcome of acute stroke patients without visible occlusion on early arteriography. *Stroke* 2004; 35: 1135–8.
11. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, et al. Interventional Management of Stroke III Investigators. Methodology of the Interventional Management of Stroke III trial. *Int J Stroke* 2008; 3: 130–7.
12. Tomsick T, Brott T, Barsan W, et al. Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultraearly thrombolytic therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 79–85.
13. Furlan AJ, Kanoti G. When is thrombolysis justified in patients with acute ischemic stroke? A bioethical perspective. *Stroke* 1997; 28: 214–8.
14. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, et al. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992; 23: 317–24.
15. Mattie HP, Arnold M, Georgiadis D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 2008; 39: 379–83.
16. Riedel CH, Jensen U, Rohr A, et al. Assessment of thrombus in acute middle cerebral artery occlusion using thin-slice non-enhanced computed tomography reconstructions. *Stroke* 2010; 41: 1659–64.
17. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775–7.
18. Assouline E, Beniziane K, Reizine D, et al. Intra-arterial thrombus visualized on T2* gradient echo imaging in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 6–11.
19. Tan IYL, Demchuk AM, Hopjan J, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 525–31.
20. Deguchi I, Takeda H, Furuya D, et al. Significance of magnetic resonance angiography-diffusion weighted imaging mismatch in hyperacute cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 108–13.
21. Kohrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, et al. MRI versus CT based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 661–7.
22. Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, et al. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 2001; 124: 20–9.
23. Yonas H, Gur D, Latchaw R, et al. Stable xenon CT/CBF imaging: laboratory and clinical experience. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1987; 15: 3–37.
24. Nasel C, Rössler K, Heimberger K, et al. Tumour blood flow and partition coefficients: correlation with grade of cerebral gliomas using xenon-enhanced computed tomography. *Neuroradiology* 1997; 39: 627–32.
25. Klimesch W, Ullrich R, Nasel C, et al. High-dose remifentanyl does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2003; 99: 834–40.
26. Lee JH, Kim YJ, Choi JW, et al. Multimodal CT: favorable outcome factors in acute middle cerebral artery stroke with large artery occlusion. *Eur Neurol* 2013; 69: 366–74.
27. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, et al. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 493–501.
28. Østergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 710–7.
29. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, et al. Influence of the arterial input function on absolute and relative perfusion-weighted imaging penumbral flow detection: a validation with ¹⁵O-water positron emission tomography. *Stroke* 2012; 43: 378–85.
30. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, et al. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke* 2010; 41: 2817–21.
31. Nasel C, Azizi A, Veintimilla A, et al. A standardized method of generating time-to-peak perfusion maps in dynamic-susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1195–8.
32. Nasel C, Azizi A, Wilfort A, et al. Measurement of time-to-peak parameter by use of a new standardization method in patients with stenotic or occlusive disease of the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1056–61.
33. Nasel C, Kronsteiner N, Schindler E, et al. Standardized time to peak in ischemic and regular cerebral tissue measured with perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 945–50.

34. Provenzale J, Sorensen G. Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: theoretic considerations and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1459–67.
35. LeBihan D. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging: applications to functional MRI. Raven, New York, 1995.
36. Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB, et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002; 33: 2426–32.
37. Li F, Liu KF, Silva MD, et al. Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats: correlation with histopathology. *Stroke* 2000; 31: 946–54.
38. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, et al. Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003; 34: 1681–3.
39. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 980–5.
40. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 h duration. *Stroke* 2004; 35: 1652–8.
41. De Silva DA, Fink JN, Christensen S, et al.; Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators. Assessing reperfusion and recanalization as markers of clinical outcomes after intravenous thrombolysis in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET). *Stroke* 2009; 40: 2872–4.
42. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 141–50.
43. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al.; DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227–31.
44. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 860–7.
45. Sunshine JL, Bambakidis N, Tarr RW, et al. Benefits of perfusion MR imaging relative to diffusion MR imaging in the diagnosis and treatment of hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 915–21.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Christian Nasel

Medizinstudium in Wien, Ausbildung zum Facharzt für Radiologie an der Univ.-Klinik für Radiologie Wien. Ausbildung in Neuroradiologie: Intervention und Diagnostik. Venia docendi 2001, a.o. Univ.-Prof. 2001. Leiter der Radiologie im LK Tulln 2008 und Klosterneuburg 2009. Berufstitel Universitätsprofessor 2012.

Schwerpunkt der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit im Bereich Neuroradiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen (Fokus: zerebrale Blutflussmessung) sowie rekanalisierende Neurointervention.



Interventionelles Management des Schlaganfalls

G. Schroth, H. P. Mattle, C. Zubler, C. Ozdoba

Kurzfassung: Die intravenöse Thrombolyse ist eine gesichert wirksame Behandlung des akuten Schlaganfalls innerhalb der ersten 4,5 Stunden, wobei der durchschnittliche Schweregrad von NIHSS 9, für den diese Aussage gilt (ECASS 3), als mittelgradig einzustufen ist. Schwere Schlaganfälle mit NIHSS-Scores ≥ 12 sind in der Regel durch einen Verschluss großer hirnvorsorgender Gefäße und große Thromben verursacht, die sich durch intravenöse Thrombolyse kaum rekanalisieren lassen. Zur Wiedereröffnung von Verschlüssen der A. carotis interna, A. cerebri media und A. basilaris stehen der interventionellen Neuroradiologie neue Techniken zur Verfügung, mit denen die Gefäße schonend in kurzer Zeit in 80–90 % rekanalisiert werden können. Im Gegensatz zur ersten Generation der Merci- und Penumbra-Rekanalisationssysteme, die von erfahrenen Schlaganfallzentren nie eingesetzt wurden, stehen mit Stent-Retrievern und Aspiration durch großlumige flexible Katheter jetzt Instrumente zur Verfügung, mit denen der Thrombus *en bloc* und ohne Zerstörung der Kollateralen aus der Hirnzirkulation entfernt werden kann. Diese moderne, bildgesteuerte, mikrochirurgische endovasale Behandlung geht mit einer deutlichen Reduktion von Behinderungen nach schweren Schlaganfällen einher.

Schlüsselwörter: Schlaganfall, Penumbra, Stent-Retriever, interventionelle Neuroradiologie, endovasale Therapie

Abstract: Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. Three randomized trials have shown that intraarterial thrombolysis (IAT) is effective for treatment of acute occlusion of the main stem (M1) or main branches (M2) of the middle cerebral artery (MCA). Two trials used prourokinase and one urokinase, and there was a benefit for treatment up to 6 hours after symptom onset. However, in PROACT II, the largest randomized trial of endovascular treatment, IAT was effective only in strokes with NIHSS scores ≥ 11 . This indicates that ideal patients for IAT are likely those with severe strokes. It has also been shown that patients with NIHSS scores ≥ 12 will almost always show an occlusion of a large vessel such as the carotid T, M1 or M2 segments of the MCA, or of the basilar artery. Therefore, such patients are ideal candidates for IAT. Several open series have also shown that IAT can be performed safely after failed IVT with persistent vessel occlusion. This approach is called

“bridging” and is useful in networks, where hospitals with primary stroke units cooperate with a hospital with a comprehensive stroke center.

Instruments have been developed which fragment the thrombus but may occlude collaterals at the same time. These instruments have been used in 3 negative trials published as an unhappy trias in the *New England Journal of Medicine*. Even if local recanalization may be achieved, these techniques may damage collaterals and hinder reperfusion. Unlike first-generation Merci and Penumbra systems modern stent retrievers and large flexible aspiration catheters remove thrombotic material *en bloc*. Experienced teams of neurologists and interventional neuroradiologists select patients for optimal treatment using advanced CT and MRI imaging as well as modern biplane and 3-D neuroangiography for endovascular microneurosurgical thrombectomy. By means of such techniques the outcome of patients with severe strokes will be improved.

J Neuro Neurochir Psychiatr 2013; 14 (4): 163–72.

Key words: stroke, acute stroke, angiography, therapy, interventional neuroradiology, thrombectomy, thrombolysis

■ Einleitung

Ziel der Behandlung des ischämischen Hirninfarkts ist, das verschlossene Hirngefäß möglichst rasch wieder zu eröffnen und damit die Mortalität zu reduzieren und bleibende Behinderungen zu vermindern [1].

Die systemische Thrombolyse durch intravenöse Gabe von rTPA hat sich aufgrund prospektiver randomisierter Studien als effektiv erwiesen [2]. Allerdings ist das Zeitfenster mit 4,5 Stunden kurz [3] und der Rekanalisationserfolg der intravenösen Thrombolyse beschränkt sich weitgehend auf den Verschluss kleiner Hirngefäße. Die größte Gefahr dieser Therapie sind intrazerebrale Blutungen. Beim Verschluss großer Gefäße durch große Thromboembolien ist die Rekanalisationsrate niedrig. Liegt die Länge eines Thrombus in der A. cerebri media > 8 mm, so geht die Wahrscheinlichkeit, dass sich das Gerinnsel durch systemische intravenöse rTPA-Gabe auflöst, nahezu gegen Null [4].

Aus diesem Grund ist es gerechtfertigt und notwendig, Verschlüsse großer Hirnarterien rasch zu erkennen, sie mit alter-

nativen, schonenderen und wirksameren Methoden zu behandeln und diese alternativen Behandlungsmethoden kontinuierlich weiterzuentwickeln und zu optimieren.

Die endovaskuläre Behandlung von verschlossenen Herzkranzgefäßen ist in der Kardiologie seit Jahren etabliert. Dass sich diese Therapie beim Hirninfarkt dagegen schwer tut, ist überraschend und liegt in erster Linie daran, dass klinisches Management und endovaskuläre Behandlung nicht – wie in der Kardiologie – in einer Hand sind.

Dies ist umso erstaunlicher, weil die anatomischen und physiologischen Voraussetzungen für die endovasale Revaskularisation verschlossener Hirngefäße mehrfach günstiger sind als beim Herzinfarkt. Der interventionelle Neuroradiologe hat bei der Planung und Durchführung der endovasalen Rekanalisation der Hirngefäße gegenüber dem Kardiologen bei seiner Arbeit in den Herzkranzgefäßen mindestens 3 Vorteile, die dazu führen, dass neurovaskuläre Eingriffe besser geplant, die Indikation sehr gezielt gestellt und die Eingriffe selbst bildgesteuert mikrochirurgisch mit höheren Erfolgsraten durchgeführt werden können.

Der prinzipielle Unterschied zwischen dem Infarkt des Gehirns und dem des Herzens besteht darin, dass der Hirninfarkt in der Regel durch eine Embolie verursacht wird, die das ansonsten gesunde Hirngefäß verschließt. Im Gegensatz dazu erfolgt der Verschluss der Herzkranzgefäße in der Regel auf dem Boden eines längerdauernden, lokalen atherosklerotischen Gefäßprozesses. Mit der Entfernung des Thrombus ist

Eingelangt am 25. Juni 2013; angenommen am 19. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 24. September 2013

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und Klinik für Neurologie, Neurozentrum der Universität Bern, Inselspital, Bern, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Gerhard Schroth, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Inselspital, CH-3010 Bern, Freiburgstraße 4; E-Mail: gerhard.schroth@insel.ch

Tabelle 1: Skalen zur Graduierung der Rekanalisation eines verschlossenen Hirngefäßes**Tabelle 1a:** TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) beurteilt den lokalen Gefäßbefund

TIMI 0:	Keine Rekanalisation
TIMI 1:	Minimale kapilläre Rekanalisation
TIMI 2:	Partielle Rekanalisation
TIMI 3:	Gefäß ist komplett offen

Tabelle 1b: Mori beurteilt die Hirnperfusion nach Rekanalisation des Hirngefäßes

Mori 0:	Keine Perfusion
Mori 1:	Minimale Reperfusion
Mori 2:	Reperfluationsareal < 50 %
Mori 3:	> 50 % Reperfusion
Mori 4:	Wiederherstellung der normalen Perfusion

Tabelle 1c: Die TICI-Klassifikation stellt eine Kombination von TIMI und Mori dar

TICI 0:	Keine Perfusion, kein anterograder Fluss distal des Verschlusses
TICI 1:	Kapillärer Fluss durch Verschlussstelle mit minimaler Perfusion und ohne Kontrastierung des distalen Gefäßbaums
TICI 2:	Partielle Perfusion; der arterielle Gefäßbaum distal des Verschlusses wird angiographisch kontrastiert. Einstrom und/oder „wash-out“ sind jedoch deutlich verzögert.
TICI 2a:	Nur maximal 50 % des Gefäßterritoriums nach dem Verschluss sind kontrastiert.
TICI 2b:	Das gesamte Gefäßterritorium ist kontrastiert, aber deutlich verzögert, wie unter TICI 2 beschrieben.
TICI 3:	Komplette Wiederherstellung der Perfusion ohne zeitliche Verzögerung der arteriellen, kapillären/Parenchym- und venösen Phasen.

die Behandlung des Hirninfarktes in der Regel abgeschlossen, während der Kardiologe darüber hinaus die Gefäßwand behandeln und in der Regel einen Stent einsetzen muss.

Aufgrund des NIHSS-Scores der Patienten kann bereits vermutet werden, ob ein Verschluss eines großen oder kleinen Hirngefäßes vorliegt [5, 6]. Moderne, nichtinvasive diagnostische Verfahren mittels CT oder MRT erlauben, dies zu bestätigen und ermöglichen damit bereits im Vorfeld der Therapieplanung präzise Aussagen über den Ort des Gefäßverschlusses. Mittels moderner CT- und MR-Techniken können der

gesamte Gefäßbaum vom Aortenbogen bis zum Circulus Willisii und seine Äste innerhalb weniger Minuten 3-dimensional mit hoher Orts- und Zeitauflösung dargestellt werden. Spezielle Techniken ermöglichen Aussagen zur Länge und Beschaffenheit des Thrombus, der zum Verschluss geführt hat. Informationen zur Kollateralversorgung des Hirngewebes, das durch den Gefäßverschluss von der direkten Blutversorgung abgeschnitten ist, sind mittels CT- und MR-Perfusionsmessungen möglich. Quantitative Aussagen über bereits abgestorbenes und rettbares Hirngewebe in der Penumbra sind in kurzer Zeit möglich und erlauben eine evidenzbasierte Abschätzung von Risiko und Nutzen eines endovaskulären Eingriffs.

Drittens stehen dem interventionellen Neuroradiologen während des Eingriffs biplane und/oder 3-dimensionale Bilder der Hirngefäße als „Roadmap“ zur Verfügung: Die endovaskuläre Schlaganfallbehandlung muss nicht in einer dynamisch sich verändernden Anatomie eines bewegten Organs durchgeführt werden, sondern wird als endovaskulärer mikrochirurgischer Eingriff bildgesteuert durchgeführt. Hierbei können die Instrumente in den Gefäßbildern mit einer Auflösung von 100–200 µm navigiert werden.

Das Ergebnis der endovaskulären Behandlung wird graduiert nach Skalen, von denen sich die „Thrombolysis in Cerebral Infarction“- (TICI-) Klassifizierung mehr und mehr durchsetzt. Im Gegensatz zur „Thrombolysis in Myocardial Infarction“- (TIMI-) Klassifizierung, die in der Kardiologie üblich ist, beschreibt die TICI-Klassifizierung nicht nur den lokalen Befund am Ort des Verschlusses nach dem Eingriff, sondern auch die Auswirkung auf die nachgeschaltete Hirndurchblutung (Tab. 1).

■ Lokale intraarterielle Thrombolyse

Nach Pionierarbeiten von Zeumer und Theron [7, 8] war es die PROACT-II-Studie, welche die Wirksamkeit von intraarteriell, lokal verabreichter Prourokinase zur Behandlung von schweren Schlaganfällen belegte [9].

PROACT II behandelte schwere Schlaganfälle (NIHSS 17) im 6-Stunden-Zeitfenster, die durch einen angiographisch gesicherten Verschluss der Arteria cerebri media hervorgerufen

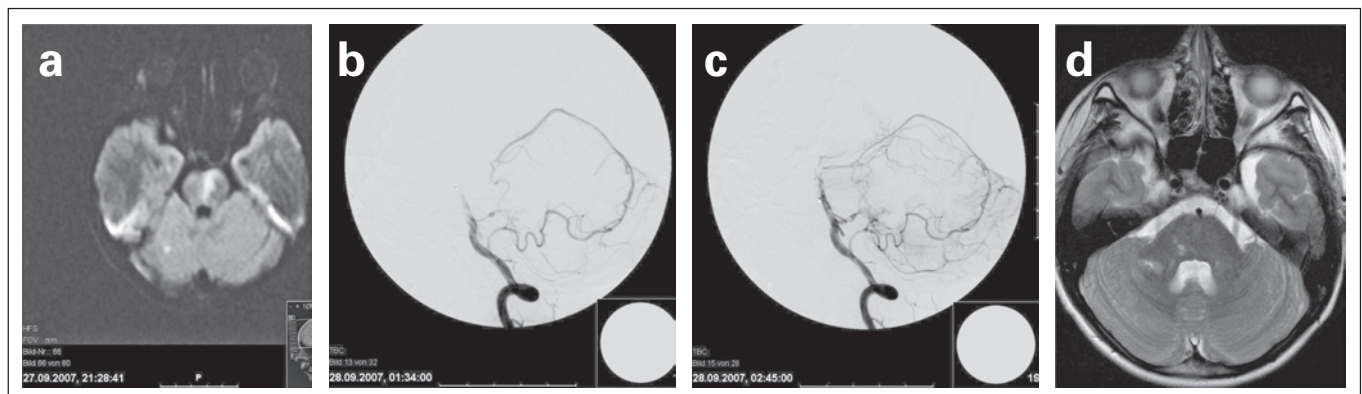


Abbildung 1: Neunjähriger Knabe. Plötzliche Ataxie, Krampfanfall, Somnolenz. **(a)** Im diffusionsgewichteten MR frische Läsionen zerebellär rechts und in der Basis pontis. Die Verthebralisangiographie zeigt in seitlicher Projektion die Spitze des Mikrokatheters im Thrombus **(b)**, der sich unter der lokalen Lysetherapie über 90 Minuten langsam verkleinert **(c)**. Links der initiale Zustand, rechts partielle Rekanalisation nach einer Stunde und Injektion von 600.000 Einheiten Urokinase. **(d)** Das T2-gewichtete Kontroll-MRT 2 Wochen später zeigt kleine residuelle Infarkte in der Basis pontis sowie zerebellär und im mittleren Kleinhirnstiel rechts, passend zu den initialen DWI-Läsionen.

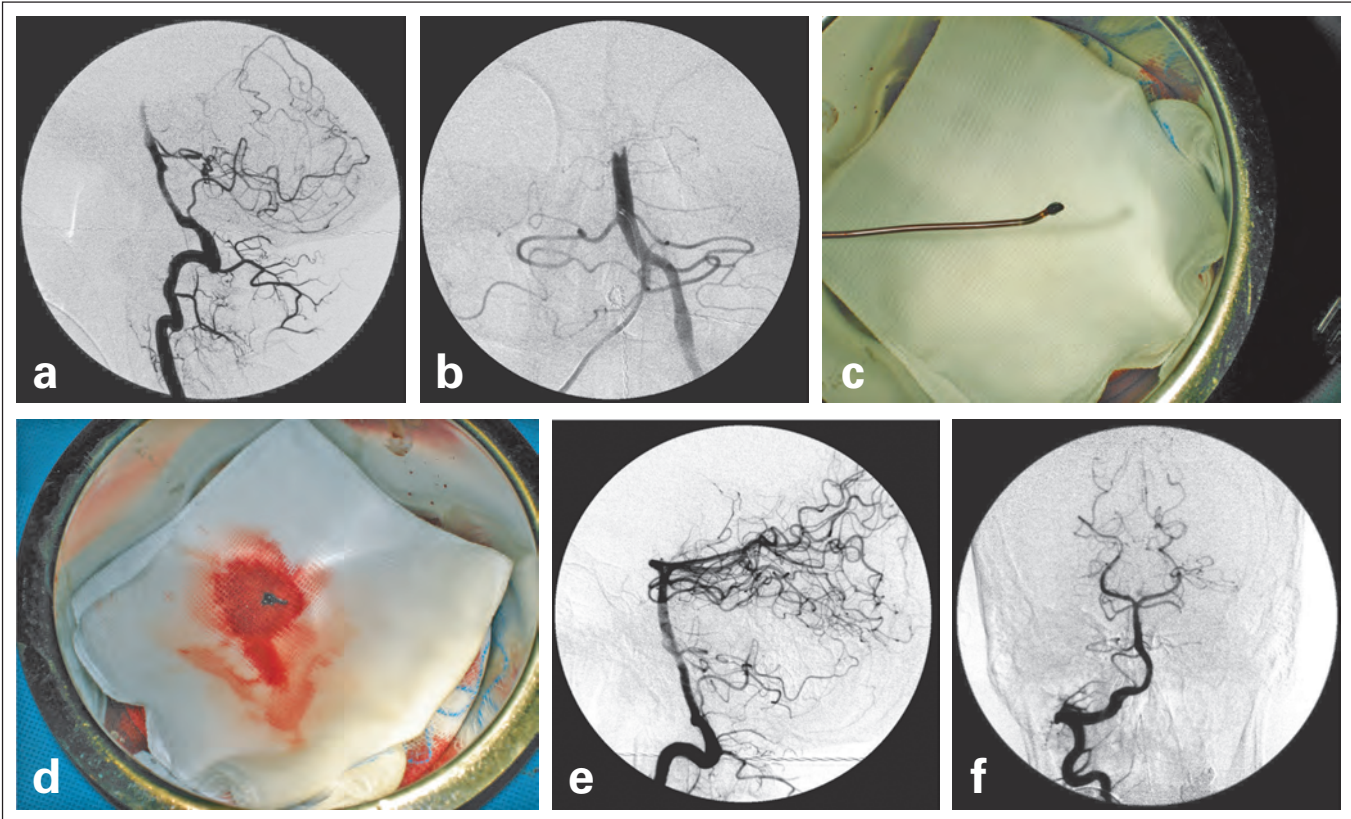


Abbildung 2: 68-jähriger Mann, der im Bad bewusstlos vorgefunden wurde. Die Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) der A. vertebralis links bestätigt den distalen Verschluss der A. basilaris im (a) seitlichen und (b) a.p.-Bild mit dem 5-French-Aspirationskatheter, der über die rechte A. vertebralis zum Verschluss navigiert wird. Aus der Basilarisspitze aspirierter Thrombus, (c) fixiert an der Spitze des 5-French-Aspirationskatheters und (d) nach Injektion in die Schale. Die Kontrollangiogramme der A. vertebralis rechts zeigen die A. basilaris offen nach Aspiration der Thromben [(e) DSA seitlich, (f) DSA in a.p.-Towne-Projektion].

wurden. Prospektiv randomisiert wurde der einen Gruppe 9 mg Prourokinase und der anderen Gruppe Kochsalz lokal vor den Thrombus injiziert. Nur 18 % der Placebogruppe zeigten eine Rekanalisation gegenüber 66 % der intraarteriell lysierten Patienten. Nach 3 Monaten wiesen 40 % der mit Urokinase behandelten Patienten, aber nur 25 % in der Placebogruppe ein gutes klinisches Ergebnis auf, definiert als modifizierter Rankin-Scale- (mRS-) Score 0–2. Eine Vorläuferstudie, PROACT I, ebenfalls mit Prourokinase bei proximalen Mediaverschlüssen durchgeführt, ergab einen gleichen Trend wie PROACT II, wenn auch wegen der geringeren Patientenzahl keine statistisch signifikant überlegenen Ergebnisse der endovaskulären Therapie.

Dieses Ergebnis wurde durch die japanische MELT-Studie [10] bestätigt. Durch Injektion von Urokinase in den Thrombus konnte eine Rekanalisationsrate von 74 % erzielt werden. Auch hier wiesen knapp 50 % der mit Urokinase behandelten Patienten gegenüber 39 % in der Placebogruppe ein gutes klinisches Ergebnis nach 3 Monaten auf. Im Gegensatz zu PROACT wurde bei MELT Urokinase direkt in den Thrombus injiziert, wie wir das auch gemacht haben (Abb. 1).

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Patienten mit M1-Verschluss und einem „hyperdensen Arterio-cerebri-media-Zeichen“ im CT miteinander verglichen, die in Bern intraarteriell und in Zürich intravenös behandelt wurden [11]. Als gutes Ergebnis wurde gewertet, wenn die Patienten keine oder geringe Behinderungen (mRS 0–2) nach 3 Monaten aufwiesen. Nach intravenöser Behandlung waren dies lediglich

23 %, verglichen mit 53 % der endovaskulär behandelten Patienten. Dabei hatte der endovaskuläre Arm ein „Handicap“, da in Bern innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters behandelt wurde und somit viele Patienten noch eingeschlossen werden konnten, die in Zürich aufgrund des damaligen 3-Stunden-Zeitfensters bereits von der Behandlung ausgeschlossen waren.

■ Endovaskuläre Sonothrombolyse

Das Konzept, dass die Wirkung der pharmakologischen Thrombolyse verbessert werden kann, wenn zugleich Ultraschallenergie appliziert wird, um die Angriffsfläche der Thrombolytika zu vergrößern, konnte bisher nicht bestätigt und in die Praxis umgesetzt werden. Eine signifikante Erhöhung der Rekanalisationsraten war damit nicht zu erzielen, wohl aber stiegen die Blutungsraten zum Teil erheblich an. In der IMS-2-Studie konnte zudem der rigide 3,3-French-Ultraschallkatheter nicht immer nach intrakraniell navigiert werden und die Rate symptomatischer Blutungen lag bei 18 % [12, 13].

■ Thrombaspiration

Das Prinzip der Aspiration von Thromben ist seit Jahren in der interventionellen Radiologie bekannt. Diese Technik ist im Berner Stroke-Team nach wie vor die Methode der ersten Wahl, wenn die großen hirnversorgenden Gefäße verschlossen sind [14, 15]. Wir haben hier den anatomischen Vorteil, dass die Hirngefäße an der Schädelbasis und den Hirnhäuten fixiert sind. Im Gegensatz zur Thrombaspiration aus periphe-

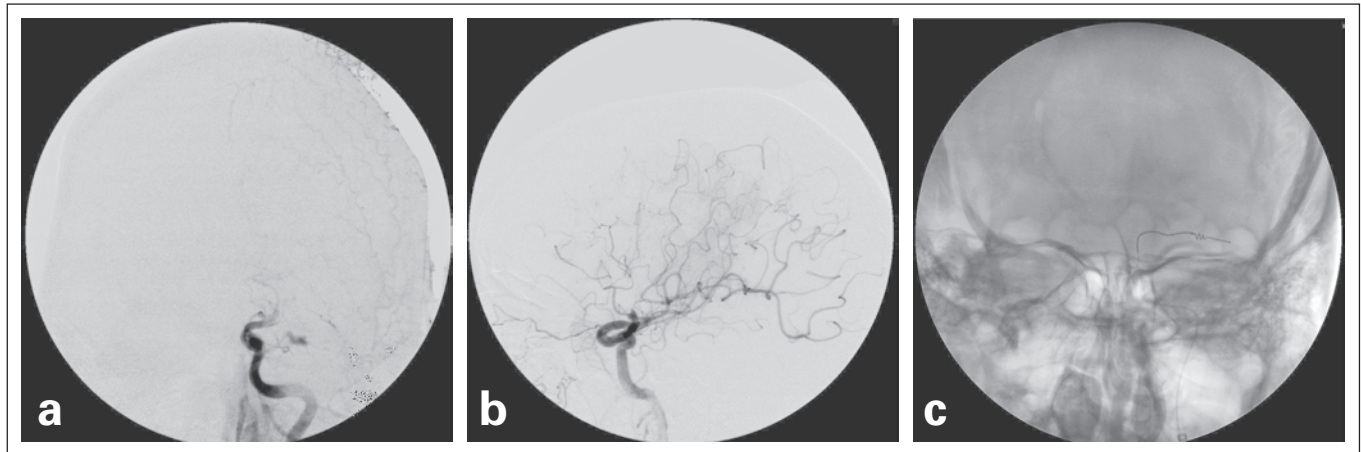


Abbildung 3: 71-jährige Patientin mit plötzlicher Aphasie und Hemiplegie rechts, NIHSS 17. **(a)** Die a.p.-DSA der A. carotis communis links bestätigt einen T-Verschluss der A. carotis interna links. **(b)** Merci-Device im M1-Segment der A. cerebri media. **(c)** Nach Entfernung des Merci-Retrievers partielle Rekanalisation der Media-Äste, aber Verschluss der A. cerebri anterior durch fragmentierten verschleppten Thrombus.

ren Gefäßen, wo der aspiratorische Unterdruck zu einem Kollaps des Gefäßes führt, entfaltet die Aspiration beim Hirninfarkt ihre Wirkung auch intrakraniell, wenn der Aspirationskatheter bis über die Schädelbasis navigiert werden kann.

Die Erfahrungen, nicht zuletzt mit den alten Penumbra-Systemen [16], haben gezeigt, dass die Aspiration zerebraler Thromben aus großen Gefäßen nur dann realisierbar ist, wenn größere Aspirationskatheter ab mindestens 5 French (F) zur Anwendung kommen.

Wir verwenden die Aspirationstechnik nach wie vor bei Verschluss der A. carotis interna, M1-Verschlüssen, wenn die Anatomie günstig ist, und auch im vertebrobasilären Stromgebiet [17] (Abb. 2).

Die optimale Technik der Aspiration von Thromben besteht darin, dass bildgesteuert (biplane Roadmap) die Spitze des Aspirationskatheters unter leichter Aspiration dem Verschlussort angenähert wird. Sobald der Verschluss erreicht ist und der Rückfluss des Blutes stoppt, wird maximal aspiriert. Wir verwenden dazu eine 50-ml-Aspirationsspritze mit arretierbarem Stempel, die nach unseren Messungen an der Spitze des Aspirationskatheters einen ca. 10-fach stärkeren Unterdruck erzeugt als die Penumbra-Pumpe. Dieser Druck wird etwa 1–4 Minuten belassen und führt in der Regel zu einer Verformung und Fixierung des Thrombus in der Spitze des Aspirationskatheters, der dann nach 1–2 Minuten unter Beibehaltung des Unterdrucks im Aspirationskatheter und proximalem „Flow Arrest“ durch Insufflation des 8- oder 9-French-Balons am Führungskatheter entfernt wird. Durch simultane synergistische Aspiration durch den 8-F-Führungskatheter können selbst große Thromben aus dem Hirnkreislauf entfernt werden, ohne dass der Verschlussort mit einem Mikroinstrument passiert werden muss.

Dem Penumbra-System liegt die Überlegung zugrunde, dass die Thromben in den Hirngefäßen fragmentiert und dann kontinuierlich abgesaugt werden können [16]. Dazu wird mit einer Pumpe durch den Aspirationskatheter kontinuierlich abgesaugt und gleichzeitig ein Draht mit einer olivenförmigen Spitze vor der Öffnung des Aspirationskatheters vor- und zurückbewegt, um den Thrombus zu verkleinern. Zwar sind die

Rekanalisationsraten mit diesem System relativ hoch, vor allem wenn kombiniert mit gleichzeitiger Gabe von Thrombolytika gearbeitet wird. Die klinischen Ergebnisse sind jedoch unbefriedigend. Die Ursache liegt einerseits darin, dass der Druck der verwendeten Pumpe zu gering ist und dass die Lumina der bisher verwendeten Aspirationskatheter zu klein waren. Zudem wissen wir aus unseren Experimenten, dass in Wirklichkeit der Draht nie durch den Thrombus zieht, sondern den Verschluss immer zwischen Thrombus und Gefäßwand passiert [18]. Durch die wiederholten Bewegungen des Separators besteht damit nicht nur die Gefahr, dass die Gefäßwände vor allem im Bifurkationsbereich disseziert oder gar perforiert werden, sondern dass durch die wiederholte mechanische Reizung der Gefäßwand Endothelverletzungen und Spasmen ausgelöst werden, die ihrerseits thrombogen wirken. Gelingt die Fragmentation, so können die Fragmente in andere Äste abgeschwemmt werden und damit die Kollateralversorgung der Penumbra verschlechtern. Hinzu kommt, dass Teile des Thrombus durch den Stempeldruck des Separators in Seitenäste gepresst werden können und damit Kollateralen und Perforatoren nicht eröffnet, sondern definitiv verschlossen werden.

■ Mechanische Retrieval-Systeme

Im Gegensatz zur Thrombaspiration greifen diese mechanischen Systeme distal des Verschlusses an. Dies hat den Nachteil, dass zunächst einmal der Ort des Verschlusses mit dem Draht und Katheter passiert werden muss, was mit den momentanen technischen Voraussetzungen blind, d. h. ohne Bildnavigation erfolgt, da diese den Gefäßbaum nur bis knapp vor dem Ort des Verschlusses darstellt. Damit besteht die Gefahr einer Gefäßperforation und auch der Verschiebung von Thromben.

Das Catch-System (BALT, Montmorency, Frankreich) war eines der ersten Systeme, das CE-zertifiziert eingesetzt werden konnte [19]. Es besteht aus einem Körbchen, das distal des Thrombus freigesetzt wird. Der Phenox Clot Retriever (Phenox, Bochum, Deutschland) [20] besteht aus einem weichen Draht, in den nach außen gerichtete Mikrofilamente eingeflochten sind, die nach Art einer Bürste den Thrombus in seiner gesamten Länge fassen und mobilisieren sollen. Er

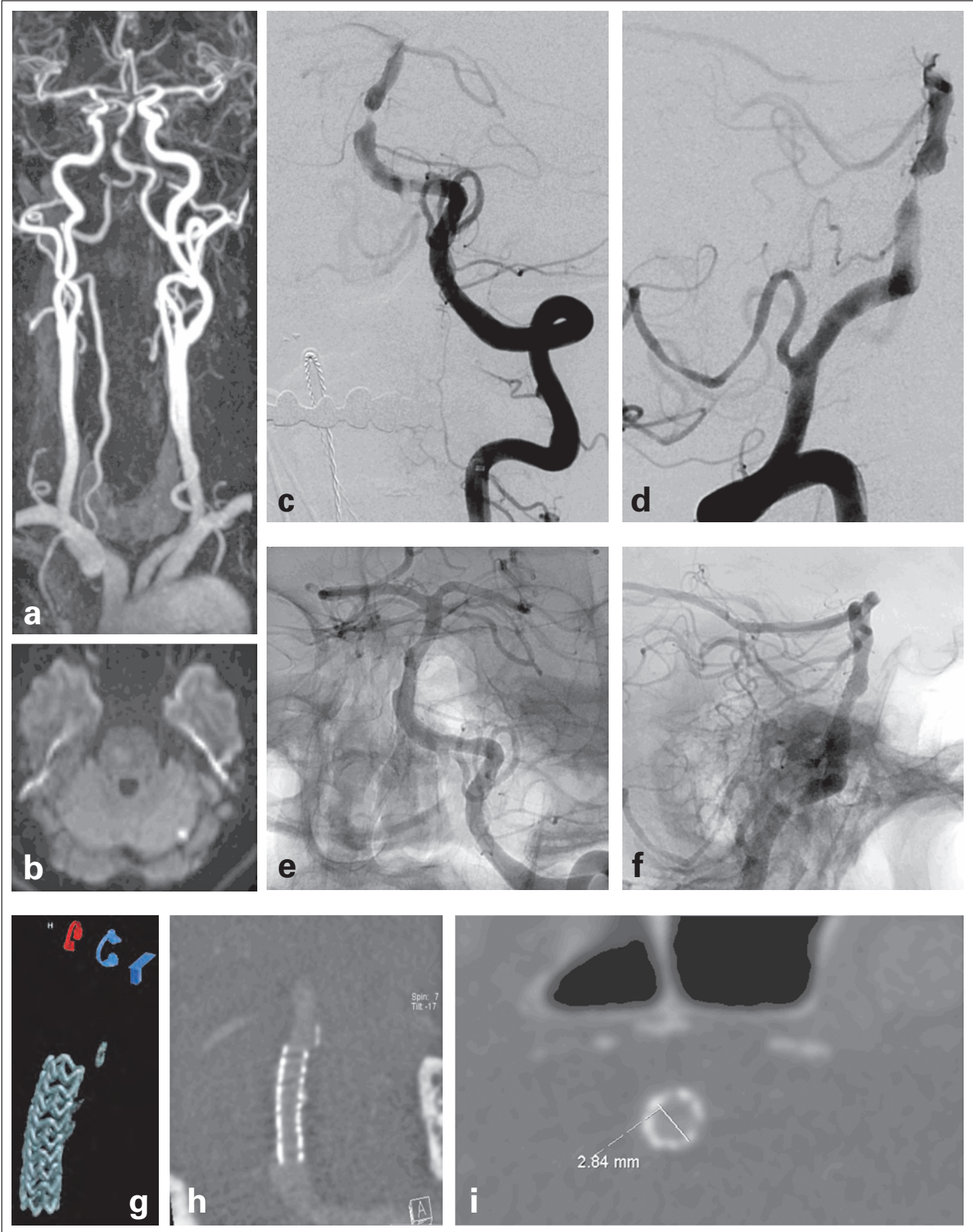


Abbildung 4: 68-jähriger Mann mit rasch progredienten Kleinhirn- und Hirnstammsymptomen. **(a)** Im Kontrast-MRA hochgradige Stenose der A. basilaris. **(b)** Auf den DWI-Aufnahmen frische Läsionen okzipital rechts und pontin. Zunahme der Beschwerden und Auftreten neuer DWI-Läsionen im Kontroll-MR. Bestätigung der filiformen Basilaris-Stenose in der **(c)** a.p.- und **(d)** lateralen Projektion. Kontrolle in **(e)** a.p.- und **(f)** lateraler Projektion nach endovasaler Behandlung durch Implantation eines kurzen Ballon-montierten DES („drug-eluting stent“, Xience) mit etwas kleinerem Durchmesser, um die Rupturfahr zu minimieren und Perforatoren zu schonen. Klinisch Stabilisierung des Zustands, keine neuen Läsionen im Kontroll-MR. Die i.v.-3D-Flat-panel-Rotationsangiographie 3 Monate später zeigt den Stent **(g)** optimal entfaltet und **(h, i)** auf den koronaren und axialen Rekonstruktionen gut wandadaptiert.

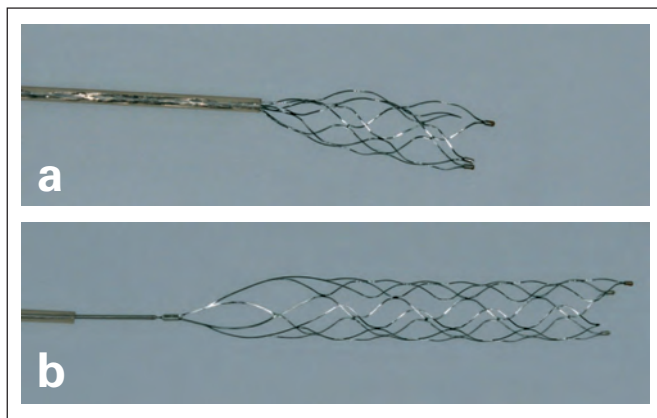


Abbildung 5: Stent-Retriever (a) während und (b) nach der Freisetzung aus dem Mikrokatheter. Länge 20 mm, Durchmesser voll entfaltet: 4 mm.

kommt vor allem bei kleinen Gefäßverschlüssen zur Anwendung.

Der Merci-Retriever (Concentric Medical) besteht aus einem Nitinoldraht, der sich nach Freisetzung aus dem Mikrokatheter kornenzieherartig entfaltet und damit den Thrombus erfassen und festhalten soll [19, 21]. Im Rahmen eines Registers wurden mit dem initialen System Rekanalisationsraten von 43 % erzielt, die durch Kombination mit lokaler Thrombolyse auf 64 % erhöht werden konnten. Im Multi MERCI Trial [22] konnte bei 131 schweren Schlaganfällen (NIHSS 19) mit gleichzeitiger intraarterieller rtPA-Gabe eine Rekanalisationsrate von knapp 70 % erzielt werden. Auch hier hatte man jedoch den Eindruck, dass trotz akzeptabler Rekanalisationsraten die klinische Verbesserung nicht den Erwartungen entspricht und hinter den Ergebnissen von PROACT zurückliegt. Mögliche Gründe sind, dass die Rekanalisation nur lokal mittels TIMI klassifiziert und nicht TICI verwendet wurde, das die Wiederherstellung der Perfusion beschreibt. Zudem wissen wir aus experimentellen Untersuchungen, dass diese Systeme den Thrombus komprimieren, in Seitenäste pressen, fragmentieren und in Kollateralen verschleppen können [18]. Mit diesen Komplikationen können essenzielle Kollateralen unterbrochen werden, die die Penumbra mit Blut versorgen (Abb. 3).

■ Perkutane transluminale Angioplastie und Stenteinlage

Das Prinzip, einen Gefäßverschluss zu rekanalisieren, indem das okkludierende Material mittels PTA an die Gefäßwand gedrückt und mit einem Stent fixiert wird, ist in der Kardiologie und interventionellen Radiologie etabliert. Für die Anwendung im Hirnkreislauf ist zu beachten, dass Mikrodraht und Mikrokatheter den Thrombus immer zwischen Gefäßwand und Thrombus und nie durch den Thrombus passieren.

Bei bildgesteuertem, endovaskulärem, mikrochirurgischem Vorgehen kann die Passage präzise gesteuert werden: Beim Verschluss der Arteria basilaris sollte die Passage im seitlichen Strahlengang zwischen der dorsalen Gefäßwand und dem Thrombus erfolgen, damit die dorsal die Arteria basilaris verlassenden Perforatoren (z. B. Rami ad pontem) offen bleiben oder wieder eröffnet werden, wenn der Ballon zur PTA insuffliert und/oder der Stent eingelegt wird, weil mit dieser

Technik das Thrombusmaterial an der Vorderwand fixiert wird. Ebenso hat die Passage eines verschlossenen M1-Segments der Arteria cerebri media zwischen dem Thrombus und der oberen Zirkumferenz der Gefäßwand zu erfolgen, damit der Thrombus nicht in die nach oben gerichteten lentikulostriären Äste komprimiert und dort fixiert wird.

Auch hier ist die Rekanalisationsrate hoch (Abb. 4) [23, 24]. Klinische Erfahrungen und experimentelle Untersuchungen zeigen aber, dass die Restenoserate nach PTA sehr hoch ist [25]. Auch nach Stenteinlage ist die In-Stent-Thromboserate hoch und erfordert ein relativ aggressives medikamentöses Management, was die Blutungsgefahr erhöht. Eine Ursache dieser frühen Stent-Verschlüsse ist darin zu sehen, dass sich der an die Wand fixierte Thrombus langsam zwischen den Maschen in das Lumen des Stents ausdehnt, das dann durch Appositionsthromben wieder verschlossen wird. Diese Beobachtung hat zur Entwicklung der „Stent-Retriever-Technologie“ geführt.

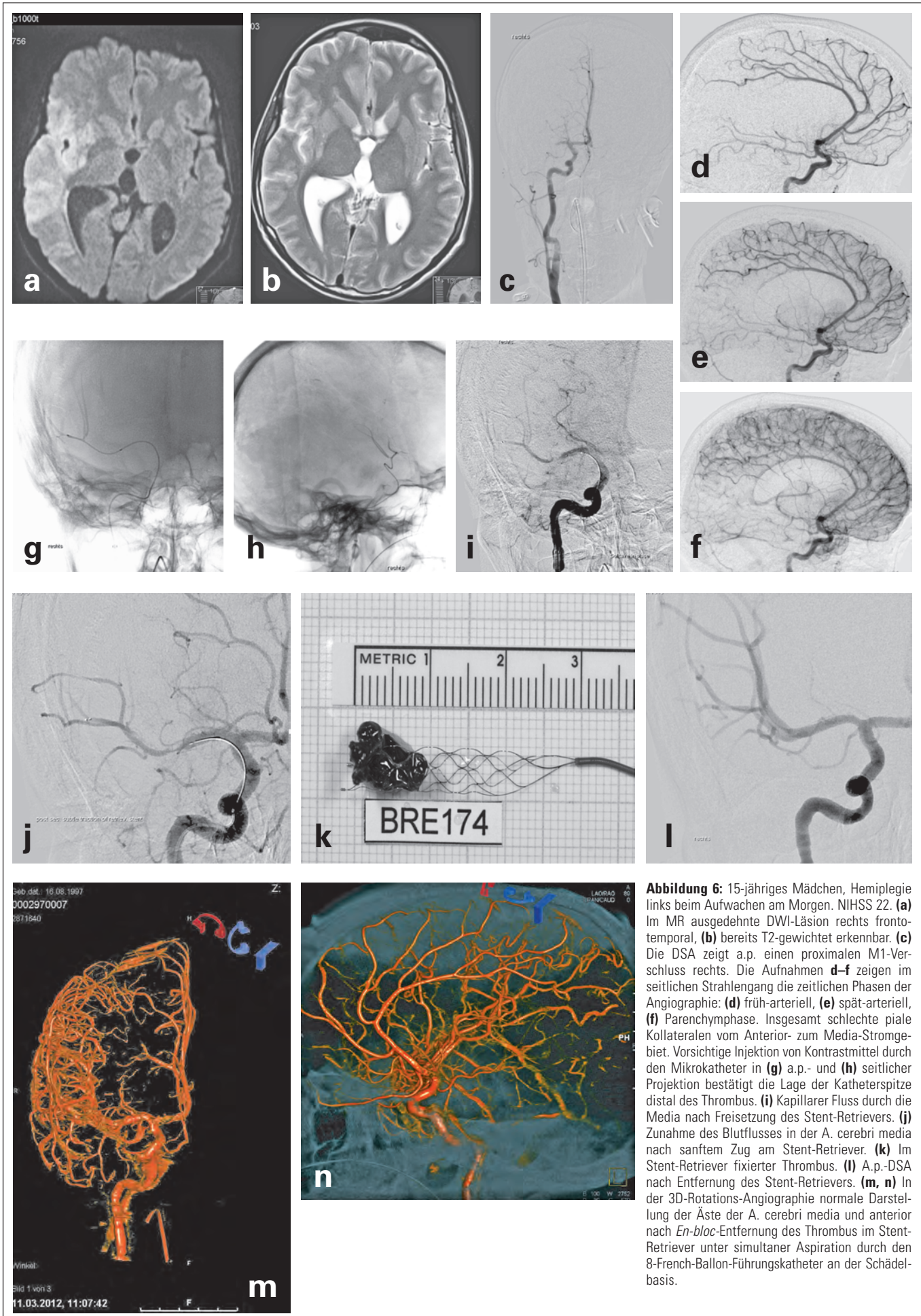
■ Stent-Retriever

Mit der mechanischen Rekanalisation haben die Stent-Retriever-Systeme [26] gemeinsam, dass zu ihrer Anwendung zunächst der Thrombus passiert werden muss, was immer mit einem Risiko verbunden ist, da dieser Teil des Eingriffs blind, d. h. ohne Navigation/biplane Roadmap erfolgen muss. Neue technische Entwicklungen auf dem Gebiet der nichtinvasiven Schnittbilddiagnostik wie auch moderner Angiographieanlagen haben zum Ziel, Art und Länge des Verschlusses wie auch die Position und Größe der nachgeschalteten, retrograd durchflossenen Hirngefäße distal des Verschlusses zu visualisieren. Damit kann in ihnen quasi virtuell navigiert und somit der optimale Ort und/oder Gefäßast zur Entfaltung der Instrumente ausgewählt werden.

Nach Passage des Verschlusses wird der Stent-Retriever entfaltet (Abb. 5) und ermöglicht damit bei der Mehrzahl der Patienten eine sofortige partielle Reperfusion des nachgeschalteten Hirngewebes. Experimentelle Voruntersuchungen und klinische Anwendungen haben gezeigt, dass sich der Thrombus durch die Stent-Maschen hindurch in das Innere des Stents bewegt und nach einigen Minuten im Stent fixiert wird. Damit ergibt sich die Möglichkeit, den Stent mit dem Thrombus gleichzeitig zu entfernen (Abb. 6) [27–29].

Gegenüber den von distal angreifenden Retriever-Systemen hat der Stent-Retriever den Vorteil, dass die multiplen Stent-Maschen den Thrombus wie ein Zahnrad über seine ganze Länge fixieren. Dadurch ist die Gefahr der Fragmentation des Thrombus oder der Kompression und Ablösung von Thrombusteilen in Seitenäste geringer als bei den üblichen mechanischen Retrieval-Systemen, mit Ausnahme des Phenox-Retrievers, von dem dieses Prinzip entlehnt wurde. Allerdings kann es auch während des Rückzugs des Stent-Retrievers zu einer Fragmentierung und Verschiebung von Thrombusmaterial in andere Äste kommen, weshalb Stent-Retriever in der Regel in Kombination mit Aspiration zum Einsatz kommen.

Dabei sind je nach Anatomie der vorgeschalteten Hirngefäße und des Verschlusses verschiedene Techniken möglich.



Am einfachsten ist die Anwendung eines 8- oder 9-French-Ballonkatheters, mit dem möglichst kurzzeitig während der Extraktion des Stent-Retrievers und des Thrombus der Fluss in der A. carotis interna unterbrochen und gleichzeitig aspiriert wird. Mit dieser Technik ließen sich in den nunmehr zahlreichen, gut dokumentierten Studien die Ergebnisse deutlich verbessern.

Eine andere Technik besteht in einem so genannten Triple-Access. Dabei wird durch den 8-French-Ballon-Führungskatheter ein 5- oder 6-French-Aspirationskatheter vor die Verschlussstelle navigiert und durch diesen der Thrombus mit dem dritten Katheter, dem Mikrokatheter, passiert, was zur Bezeichnung Triple-Access geführt hat (Abb. 7). Der Stent-Retriever wird dann – wie gewohnt – durch den Mikrokatheter hinter den Thrombus geführt und dort und im Thrombus entfaltet. Die Rücknahme des Stents erfolgt bei simultaner Aspiration des Aspirationskatheters.

Zwei kürzlich publizierte prospektiv-randomisierte Studien belegen, dass mit der Stent-Retriever-Technologie, die 2010 in Europa entwickelt und erstmals eingesetzt wurde [29], deutlich bessere Ergebnisse zu erzielen sind als mit dem Merci-System.

In der SWIFT-Studie [30] wurden Sicherheit und Effektivität des Solitaire-Stent-Retrievers mit dem Merci-Retriever verglichen. Symptomatische intrazerebrale Blutungen traten mit dem Solitaire®-Stent in 2 % und bei Anwendung des Merci-Retrievers in 11 % auf. Eine Rekanalisation, gemessen nach TIMI, konnte mit Solitaire in 83 % und mit Merci in 48 % erzielt werden. Entscheidend ist jedoch das klinische Ergebnis, das in dieser prospektiv-randomisierten Studie mit schweren Schlaganfällen bei Anwendung des Solitaire in 58 %, bei Merci nur in 33 % gut (mRS 0–2) war. Dies bedeutet, dass jedem dritten Patienten, der mit modernen Stent-Retrievers statt dem Merci-Retriever behandelt wird, eine Behinderung erspart bleibt. Ähnliche Ergebnisse zeigte die TREVO-Studie [31].

In der größten, multizentrischen europäischen Studie [32] wurden 141 Patienten mit Stent-Retrievers behandelt. Symptomatische Hirnblutungen traten in 4 % auf, obgleich Patienten mit Gerinnungsstörungen nicht ausgeschlossen waren. Die Rekanalisationsrate lag bei 85 %. 55 % dieser schweren Schlaganfälle (NIHSS 18) wiesen nach 3 Monaten ein gutes klinisches Ergebnis (mRS 0–2) auf. In einer Untergruppe dieser Patienten, die zuvor im Sinne einer Bridging-Therapie mittels i.v.-Thrombolyse behandelt wurde, konnte ein gutes Ergebnis 3 Monate später sogar in 68 % beobachtet werden.

Drei kürzlich publizierte Studien [33–35] haben zu Verunsicherung geführt, wie der akute Schlaganfall im Einzelfall optimal zu behandeln ist. Die IMS-III-Studie [33] randomisierte von 2006–2012 in 58 Zentren 656 akute Schlaganfälle – was bedeutet, dass manche Zentren weniger als einen Patienten pro Jahr im Rahmen der Studie behandelt haben. Klinisch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten, die nur intravenös lysiert wurden, und der Gruppe, in der sich an die i.v.-Lyse eine endovasale Behandlung anschloss. Moderne Bildgebung einschließlich Visualisierung

des Thrombus wurde nicht verwendet, moderne Revaskularisationstechniken kamen in nur 1,5 % zur Anwendung.

SYNTHESIS [34] verwendete nur ein Nativ-CT als Basis für die Randomisierung und verglich intravenöse Thrombolyse im 4,5-Stunden-Zeitfenster mit endovaskulärer Behandlung innerhalb von 6 Stunden – ohne vorangehende i.v.-Thrombolyse. Auch hier wurden obsoleete Rekanalisationstechniken angewendet: „*endovascular treatment was via t-PA and fragmentation of the thrombus with a guidewire in 109/165 patients*“, was beschreibt, dass arterio-arterielle Embolien erzeugt und die Kollateralen destruiert wurden. Moderne Rekanalisationstechniken kamen nur in 13,9 % der Fälle zur Anwendung.

In der MR-Rescue-Studie [35] wurde zwar eine bessere Perfusionsbildgebung vor der Randomisierung eingesetzt, die aufwendig ausgewertet wurde. Die relevante Bildgebung, die moderne Zentren heutzutage einsetzen, um zu entscheiden, wie optimal zu behandeln ist, umfasst aber die Visualisierung und Vermessung des Thrombus und die Darstellung der Gefäße vom Aortenbogen bis zu den pialen Anastomosen. Diese Techniken der modernen neuroradiologischen Bildgebung wurden in der MR-Rescue-Studie nicht eingesetzt. Zudem wurden ausschließlich Rekanalisationsinstrumente der ersten Generation verwendet, mit denen lokal vertretbare Rekanalisationsraten erzielt werden können, die jedoch aus obigen Gründen nicht mit einem befriedigenden klinischen Ergebnis einhergehen müssen.

■ Relevanz für die Praxis

Der Schlaganfall ist eine häufige und schwere Erkrankung, deren Prognose von der raschen und richtigen Diagnose und Behandlung abhängt. Die intravenöse Thrombolyse im 4,5-Stunden-Zeitfenster ist wirksam. Schwere Schlaganfälle mit NIHSS > 12 sind jedoch häufig durch einen Verschluss eines großen hirnversorgenden Gefäßes (A. carotis interna, A. basilaris, A. cerebri media) verursacht. Die Rekanalisationsrate durch die i.v.-Thrombolyse ist hier niedrig. Diese Patienten sollten daher im Rahmen von Schlaganfallnetzwerken – wenn möglich mit einer vorangehenden i.v.-Thrombolyse (Bridging-Therapie) – an eine Comprehensive Stroke Unit überwiesen werden, die rund um die Uhr die Möglichkeiten der endovasalen Rekanalisation von akut verschlossenen Hirngefäßen anbieten kann.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 967–73.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–29.
4. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775–7.

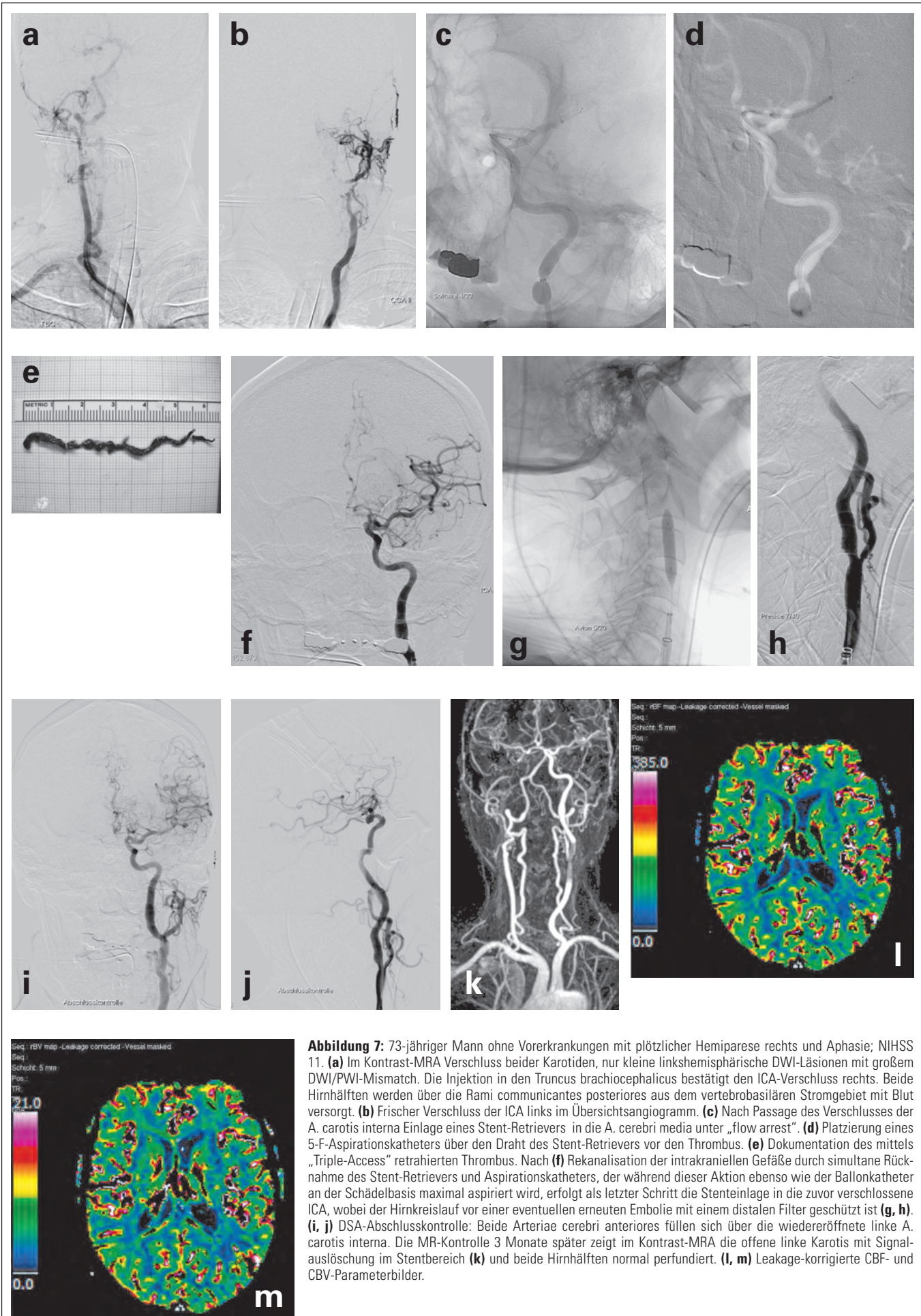


Abbildung 7: 73-jähriger Mann ohne Vorerkrankungen mit plötzlicher Hemiparese rechts und Aphasie; NIHSS 11. **(a)** Im Kontrast-MRA Verschluss beider Karotiden, nur kleine linkshemisphärische DWI-Läsionen mit großem DWI/PWI-Mismatch. Die Injektion in den Truncus brachiocephalicus bestätigt den ICA-Verschluss rechts. Beide Hirnhälften werden über die Rami communicantes posteriores aus dem vertebrobasilären Stromgebiet mit Blut versorgt. **(b)** Frischer Verschluss der ICA links im Übersichtsangiogramm. **(c)** Nach Passage des Verschlusses der A. carotis interna Einlage eines Stent-Retrievers in die A. cerebri media unter „flow arrest“. **(d)** Platzierung eines 5-F-Aspirationskatheters über den Draht des Stent-Retrievers vor den Thrombus. **(e)** Dokumentation des mittels „Triple-Access“ retrahierten Thrombus. Nach **(f)** Rekanalisation der intrakraniellen Gefäße durch simultane Rücknahme des Stent-Retrievers und Aspirationskatheters, der während dieser Aktion ebenso wie der Ballonkatheter an der Schädelbasis maximal aspiriert wird, erfolgt als letzter Schritt die Stenteinlage in die zuvor verschlossene ICA, wobei der Hirnkreislauf vor einer eventuellen erneuten Embolie mit einem distalen Filter geschützt ist **(g, h)**. **(i, j)** DSA-Abschlusskontrolle: Beide Arteriae cerebri anteriores füllen sich über die wiedereröffnete linke A. carotis interna. Die MR-Kontrolle 3 Monate später zeigt im Kontrast-MRA die offene linke Karotis mit Signalauslöschung im Stentbereich **(k)** und beide Hirnhälften normal perfundiert. **(l, m)** Leakage-korrigierte CBF- und CBV-Parameterbilder.

5. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, et al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 2121–5.
6. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 1153–7.
7. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4: 401–4.
8. Theron J, Courtheoux P, Casasco A, et al. Local intraarterial fibrinolysis in the carotid territory. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10: 753–65.
9. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282: 2003–11.
10. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007; 38: 2633–9.
11. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 2008; 39: 379–83.
12. Mahon BR, Nesbit GM, Barnwell SL, et al. North American clinical experience with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 534–8.
13. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170–8.
14. Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, et al. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke: preliminary results. *Radiology* 2005; 237: 1029–37.
15. Fischer U, Mono ML, Schroth G, et al. Endovascular therapy in 201 patients with acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1017–24.
16. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761–8.
17. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, et al. Basilar artery occlusion (Review). *Lancet Neurol* 2011; 11: 1002–14.
18. Gralla J, Schroth G, Remonda L, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: thrombus-device interaction, efficiency, and complications in vivo. *Stroke* 2006; 37: 3019–24.
19. Brekenfeld C, Schroth G, El-Koussy M, et al. Mechanical thromboembolism for acute ischemic stroke: comparison of the catch thrombectomy device and the Merci Retriever in vivo. *Stroke* 2008; 39: 1213–9.
20. Mordasini P, Hiller M, Brekenfeld C, et al. In vivo evaluation of the Phenox CRC mechanical thrombectomy device in a swine model of acute vessel occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 972–8.
21. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36: 1432–8.
22. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205–12.
23. Levy EI, Mehta R, Gupta R, et al. Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 816–22.
24. Brekenfeld C, Schroth G, Mattle HP, et al. Stent placement in acute cerebral artery occlusion: use of a self-expandable intracranial stent for acute stroke treatment. *Stroke* 2009; 40: 847–52.
25. Brekenfeld C, Tinguely P, Schroth G, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stent placement in acute vessel occlusion: evaluation of new methods for interventional stroke treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1165–72.
26. Mordasini P, Frabetti N, Gralla J, et al. In vivo evaluation of the first dedicated combined flow-restoration and mechanical thrombectomy device in a swine model of acute vessel occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 294–300.
27. Castano C, Dorado L, Guerrero C, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010; 41: 1836–40.
28. Brekenfeld C, Schroth G, Mordasini P, et al. Impact of retrievable stents on acute ischemic stroke treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1269–73.
29. Perez MA, Miloslavski E, Fischer S, et al. Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *J Neurointerv Surg* 2012; 4: e32.
30. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–9.
31. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–40.
32. Davalos A, Pereira VM, Chapot R, et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 2699–705.
33. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903.
34. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–13.
35. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914–23.

Prof. Dr. med. Gerhard Schroth

Ausbildung zum Neurologen und Radiologen/Neuroradiologen an den Universitäten Tübingen und Zürich. Seit 1992 Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Universität Bern im Inselspital und seit 2004 Vorsitzender des Departements Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin.

Schwerpunkt seiner klinischen Arbeit und Forschungsschwerpunkte sind die Diagnostik und Behandlung neurovaskulärer Erkrankungen, insbesondere des Schlaganfalls.



Interventionelles Management des Schlaganfalls: Behandlungsalgorithmen in Österreich

W. Serles¹, H.-P. Haring², J. Trenkler³, J. R. Weber⁴, K. A. Hausegger⁵, A. Gruber⁶, M. Killer-Oberpfalzer⁷

Kurzfassung: Die endovaskuläre Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls stellt eine wertvolle ergänzende Behandlungsoption zur intravenösen Thrombolyse bei Patienten mit schweren klinischen Defiziten und einem proximalen Gefäßverschluss sowie insbesondere bei Kontraindikationen gegen die systemische Thrombolyse dar. Derzeit hat sich (bei fehlenden Kontraindikationen gegen die systemische Thrombolyse) die Kombination mit der mechanischen Thrombektomie in Form so genannter Stent-Retriever als effektiv und sicher erwiesen. Bis zum Nachweis der Überlegenheit in bestimmten Patientengruppen gegenüber der alleinigen intravenösen Thrombolyse sollten endovaskulär behandelte Patienten sorgfältig in registerbasierten Studien dokumentiert werden.

Das vorliegende Manuskript befasst sich mit lokalen Behandlungsalgorithmen der endovaskulären Therapie in Österreich. Bei der zeitkriti-

schen Erkrankung der zerebralen Ischämie stellen insbesondere die Logistik mit Zutransport der Patienten, die interdisziplinäre Zusammenarbeit innerhalb des Krankenhauses sowie die Verfügbarkeit von interventionellen Teams hohe Anforderungen an die lokalen Netzwerke.

Schlüsselwörter: akuter ischämischer Schlaganfall, endovaskuläre Therapie, Behandlungsalgorithmen in Österreich

Abstract: Interventional Management of Stroke. Treatment Protocols in Austria. Endovascular therapy of acute ischemic stroke constitutes a valuable therapeutic option in addition to intravenous thrombolysis in patients with severe clinical deficits and proximal vessel occlusions specifically if intravenous thrombolysis is contraindicated. At present, combined intravenous thrombolysis (if there is no contraindication) and

mechanical thrombectomy with stent retrievers have been shown to be effective and safe in these patients. However, until proof of superior efficacy of this approach against standard intravenous thrombolysis has not been established patients must be carefully documented, for instance in registers or register-based studies.

The goal of the present paper is to present individual endovascular treatment protocols within Austria. Since ischemic stroke is a highly time-dependent disease logistic challenges are manifold. In particular, patient transport from stroke units or peripheral hospitals to tertiary centers, interdisciplinary cooperation, and availability of interventional teams make high demands on local stroke networks. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (4): 173–9.**

Key words: acute ischemic stroke, endovascular therapy, treatment protocols in Austria

■ Einleitung

Die endovaskuläre Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls setzt eine umfassende Infrastruktur voraus. Sie sollte in Zentren mit ständiger Verfügbarkeit eines erfahrenen Neurointerventionalisten und Zugang zu einer intensivmedizinischen und neurochirurgischen Behandlungsmöglichkeit erfolgen. Da diese Ressourcen nicht überall zur Verfügung stehen, ist es sinnvoll, Netzwerke mit festen Zuweisungsstrukturen und standardisierten Abläufen zu etablieren. Nur so ist eine flächendeckende Versorgung auf hohem medizinischem Niveau gewährleistet.

Derzeit hat sich die sequenzielle bzw. überlappende Therapie mit der intravenösen Thrombolyse (IVT) mit anschließender mechanischer Thrombektomie im Sinne eines „Bridging-Konzepts“ als Standardverfahren etabliert, um das Intervall bis zum endovaskulären Eingriff zu überbrücken und dem Patienten die evidenzbasierte Standardbehandlung zukommen zu lassen.

Obwohl die interventionelle Therapie des ischämischen Schlaganfalls derzeit noch keine evaluierte Therapie darstellt,

haben sich in den vergangenen Jahren zunehmend Verfahren der endovaskulären Rekanalisation etabliert, um bei Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen und großem Thrombusvolumen die Chancen für eine Gefäßeröffnung zu verbessern [1, 2]. Nachdem ursprünglich nur die intraarterielle Applikation von rt-PA („recombinant tissue plasminogen activator“) oder Urokinase als endovaskuläre Behandlungsmethode zur Verfügung stand, gilt nunmehr die Thrombusbergung mit stentähnlichen Instrumenten („Stent-Retriever“) als die effektivste Vorgehensweise [3].

Dieser Artikel soll einige Behandlungsprotokolle von Zentren innerhalb Österreichs vorstellen.

■ VIMS-Projekt (Wien)

Innerhalb Wiens haben sich die Neurologien, interventionellen Radiologien/Neuroradiologien, Neurochirurgien und Anästhesien gemeinsam mit den individuell vorgeschalteten Notfallabteilungen auf ein Protokoll geeinigt, das im Rahmen einer an der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien bewilligten Studie in Form eines internetbasierten Registers alle interventionell behandelten Patienten erfasst. Die „Vienna Interventional Management of Stroke“-Studie (VIMS) gewährleistet die endovaskuläre Therapie wochentags (Mo.–Fr. zwischen 8:00 und 13:00 Uhr), wobei ca. 50 % der seit 3. Oktober 2011 bis dato ca. 100 angiographierten Patienten außerhalb dieses Zeitfensters das Krankenhaus erreichten. Vier Interventionszentren stehen zur Verfügung (Neurochirurgie/Radiologie AKH, Radiologie KH Barmherzige Brüder, Radiologie KA Rudolfstiftung und Radiologie SMZ Süd). Ein limitierender Faktor für eine 24/7-Versorgung ist die Verfügbarkeit von interventionellen Teams, welche in Zukunft jedoch angestrebt werden soll. Weiters ist geplant, mit

Eingelangt am 13. Juli 2013; angenommen am 17. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus der ¹Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien; ²Neurologischen Abteilung, Oberösterreichische Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Linz; dem ³Institut für Radiologie, Oberösterreichische Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Linz; der ⁴Neurologischen Abteilung; dem ⁵Klinikinstitut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee; der ⁶Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien; ⁷Universitätsklinik für Neurologie, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg.

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Serles, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: wolfgang.serles@meduniwien.ac.at

diesem Register in Zukunft alle in Österreich durchgeführten Interventionen zu erfassen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die in der VIMS-Studie erfassten Patienten sind in Tabelle 1 aufgelistet. Es handelt sich dabei um einen prospektiven, multizentrischen offenen Vergleich zwischen 120 Patienten mit Bridging ($\frac{2}{3}$ der intravenösen Dosis oder volle Dosis) und mechanischer Thrombektomie (und/oder intraarteriell verabreichter rt-PA) versus 180 Patienten, welche mit Standard-IVT innerhalb von 3 Jahren behandelt werden. Der primäre Outcome-Parameter ist ein modifizierter Rankin-Scale- (mRS-) Score von 0–2 nach 3 Monaten. Die Patienten der Kontrollgruppe aus dem öster-

reichweiten Stroke-Unit-Register (dzt. bereits > 70.000 Patienten) werden für Alter, NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), Diabetes, verschlossenes Gefäßgebiet, „onset to treatment time“ etc. mit den interventionell behandelten Patienten gepaart.

Wenn eine intraarterielle rt-PA-Gabe notwendig ist, darf diese 22 mg nicht überschreiten (bei vorheriger Verabreichung von $\frac{2}{3}$ der Dosis i.v. oder bei Kontraindikation gegen die systemische IVT). Sicherheitsendpunkte sind die Inzidenz von symptomatischen intrakraniellen Blutungen (nach der Definition der Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring [SITSMOST] Study) und die Mortalität nach 3 Monaten.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der VIMS-Studie

Einschlusskriterien

Alter 18–80 Jahre

Klinisches Bild einer ausgedehnten Ischämie im Versorgungsbereich der A. carotis („Total Anterior Circulation Syndrome“ [TACS]) oder eines Basilarisverschlusses

Schweregrad (nach der National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS]) ≥ 12

Beginn der systemischen Thrombolyse innerhalb von 3 Stunden („Bridging“, „Rescue“) bzw. innerhalb von 4,5 Stunden (primär endovaskuläres Management)

Nachweis eines proximalen Gefäßverschlusses:

Distale Carotis interna + Abgang der A. cerebri media (Karotis-T)

Proximale A. cerebri media bis zur Aufzweigung (M1- oder proximales M2-Segment)

Basilararterie

Ausschlusskriterien

Schlaganfall innerhalb von 3 Monaten

Intrakranielle oder subarachnoidale Blutung, arteriovenöse Malformation, Neoplasma des ZNS

Klinik einer Subarachnoidalblutung, auch bei unauffälliger CT

Systolischer Blutdruck > 185 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg bzw. aggressive Maßnahmen sind erforderlich, um diesen Blutdruck unter die Grenzen zu senken

Septische Embolie

Perikarditis, einschließlich Perikarditis im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts

OP/Biopsie eines Körperorgans < 30 Tage (kAfeB)

Trauma mit inneren oder ulzerierten äußeren Wunden < 30 Tage (kAfeB)

Schweres Schädeltrauma oder Commotio cerebri < 90 Tage

Bestehende Blutung

Systemische Blutung (außerhalb des Kopfes) < 30 Tage (kAfeB)

Hereditäre/erworbene Blutungsneigung, hereditärer oder erworbener Mangel eines Gerinnungsfaktors, bestehende orale Antikoagulation (OAK) mit INR > 1,5

Frauen im gebärfähigen Alter, mit bekannter Schwangerschaft oder positivem SS-Test

Thrombozyten < 100.000 oder Hämatokrit < 25 %

Unfraktioniertes Heparin < 48 Stunden und Verlängerung der aPTT oder mehr als „low-dose“ niedermolekulares Heparin < 48 Stunden

Arterienpunktion an einer nicht komprimierbaren Stelle oder nach Lumbalpunktion < 7 Tage (kAfeB)

Unsicherheit, ob neurologische Ausfälle durch Gefäßverschluss bedingt sind

Bestehende, schwere fortgeschrittene oder terminale Erkrankung

Jeder andere Grund mit Risiko für eine Therapie mit rt-PA

Ausschlusskriterien der Bildgebung

CT-Kriterien

Blutung jeglichen Ausmaßes

Masseneffekt mit Verschiebung der Mittellinie

Ausgedehnte Hypodensität > $\frac{1}{3}$ des Media-Territoriums

MR-Kriterien

Ausgedehnte diffusionspositive Läsion > $\frac{1}{3}$ des Media-Territoriums

„Fehlender Mismatch“ nach Einschätzung der betreuenden Ärzte (Radiologie/Neurologie)

kAfeB: kein Ausschlusskriterium für die primäre endovaskuläre Behandlung

Die Indikation für die Intervention wird in den 11 Stroke Units der Wiener Abteilungen für Neurologie gestellt und per Telefon der Kontakt zum jeweils diensthabenden Zentrum aufgenommen. Bei „VIMS-Patienten“, die die Einschlusskriterien für die Studie erfüllen, muss innerhalb von 3 Stunden die IVT begonnen werden bzw. innerhalb von 4,5 Stunden der Angiographiebeginn durch Leistenpunktion erfolgt sein (z. B. werden Patienten mit unklarem Onset/„wake-up strokes“ im Register als so genannte „Non-VIMS“-Patienten dokumentiert). Aus den bisherigen Daten wurde für alle Patienten eine mediane „door-to-angiography time“ von 195 Minuten errechnet. Bei Vorliegen eines proximalen Verschlusses in der Computertomographie-Angiographie (CTA) oder Magnetresonanztomographie-Angiographie (MRA) wird bei Möglichkeit einer interventionellen Therapie im eigenen Haus ein Bridging mit $\frac{2}{3}$ der Dosis durchgeführt. Wenn der Patient in ein anderes Krankenhaus zur Intervention transferiert wird, wird die volle Dosis der IVT verabreicht. Eine fehlende Besserung wird aus Zeitgründen dabei nicht abgewartet. Bei Kontraindikationen gegen die systemische wird die primär endovaskuläre Therapie in Form der mechanischen Thrombektomie mit oder ohne intraarterielle rt-PA-Gabe angestrebt. Die zusendende Stroke Unit schickt das Studienprotokoll mit den Baseline-Daten, die Labordaten und die Bildgebung auf einer CD-ROM mit dem transferierenden Notarzwagen mit.

Die Behandlung erfolgt in aller Regel in Intubationsnarkose, da Patientenbewegungen die Gefahr einer Draht- bzw. Katheterperforation bergen und Komplexität sowie Dauer des Eingriffs nicht in jedem Fall vorhersehbar sind. Bei der Narkoseführung ist zwingend darauf zu achten, dass der systolische Blutdruck auf hochnormalen bis leicht hypertensiven Werten gehalten wird, um die Kollateralversorgung zu unterstützen.

Nach der Intervention verbleiben die Patienten 24 Stunden im Interventionszentrum und werden danach mit dem Protokoll an die zusendende Stroke Unit rücktransferiert.

Die indirekt personenbezogene Dateneingabe einschließlich einer Nachuntersuchung nach 3 Monaten (telefonisch oder im Rahmen einer 3-Monats-Nachsorgeambulanz) erfolgt wie an allen Stroke Units im Rahmen des Österreichischen Schlaganfallregisters über eine Homepage des Bundesinstituts für Qualität im Gesundheitswesen (BIQG).

Dokumentiert werden beim Screening die Einwilligungserklärung (wenn im Akutstadium nicht möglich, wird die Aufklärung/Einwilligung sobald als möglich nachgeholt) sowie die Ein- und Ausschlusskriterien. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Ebenso werden die Zeit bis zur Rekanalisation und der TIMI- (Thrombolysis in Myocardial Infarction-) Score bei Angiographieende und nach 24 Stunden ein NIHSS-Score erhoben. Nach 3 Monaten wird der mRS dokumentiert.

■ Interventionsnetzwerk Oberösterreich

Nach einer Evaluationsphase und nach Vorstellung bei der oberösterreichischen Ethikkommission ist das Embolektomieverfahren bei ausgewählten Gefäßpathologien seit Jänner

2011 in das Routineprogramm der oberösterreichischen Akut-schlaganfallversorgung integriert. Die Daten werden standardisiert dokumentiert und prospektiv in Registern dokumentiert. Behandlungs- und Selektionskriterien werden in regelmäßigen Netzwerktreffen diskutiert und an die sich entwickelnden wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst.

Das oberösterreichische Interventionsnetzwerk ist durch folgende Eckpfeiler charakterisiert:

- Monozentrale Organisation (im Interventionsstandort Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg [LNK-WJ], Linz), um mit einer in Oberösterreich zu erwartenden Fallzahl (max. 20 % aller Akutschlaganfälle kommen grundsätzlich infrage) eine ausreichende Qualitätssicherung zu gewährleisten (Stichwort „case load“).
- Bridging-Konzept obligatorisch (Standard-IVT nach den üblichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien).
- Zuweisungs- und Selektionskriterien sowie Kommunikation zwischen Sender- und Interventionskrankenanstalt nach „standard operating procedures“ (SOP).
- Intervention in Vollnarkose.
- Postinterventionelles Management auf Intensivstation (ICU), dann Stroke Unit (SU); ehestmöglicher Rücktransfer des Patienten an die Senderkrankenanstalt.
- Prospektive Datendokumentation (lokale Schlaganfalldatenbank, diverse Register).

Teilnehmer im oberösterreichischen Interventionsnetzwerk

Die Akutintervention *per se* ist zentral und interdisziplinär (Neurologie, Neuroradiologie, Anästhesie- und Intensivmedizin) an der LNK-WJ Linz etabliert. Darüber hinaus sind fach- und trägerübergreifend alle oberösterreichischen Krankenanstalten in das Netzwerk eingebunden. Auf Basis einer gemeinsam erarbeiteten und definierten SOP ist es die Aufgabe der Senderkrankenanstalt, geeignete Kandidaten zu identifizieren und das weiterführende Management vorzubereiten.

Klinisch-radiologische Patientenselektion

Ein proximaler Arterienverschluss wird im ersten Schritt klinisch suspekt (NIHSS ≥ 10) und im zweiten Schritt radiologisch (CTA/MRA) gesichert. Bei Vorliegen von Infarktzeichen (Hypodensität in der non-enhanced Computer Tomography [NECT], im Diffusion-Weighted Imaging- [DWI-] Areal/diffusionsgewichtete MRT-Sequenz bzw. auf den Quellbildern der CTA-SI/Source Images) $> \frac{1}{3}$ des Mediaversorgungsgebiets bzw. einem Alberta Stroke Program Early Computer Tomography- (ASPECT-) Score < 6 wird eine rekanalisierende Therapie nicht mehr angestrebt (Einblutungsgefahr bzw. Reperfusionstrauma). Die Zuteilung für eine alleinige IVT vor Ort bzw. die Sekundärzuweisung zur Embolektomie erfolgt auf Basis des im Folgenden definierten Szenarienprotokolls:

Szenario Ia: Standard-IVT mit rt-PA; Patient bleibt vor Ort

- 0–4,5 Stunden
- NIHSS < 10 Punkte
- CCT/MRI: Blutung ausgeschlossen, kein proximaler Gefäßverschluss
- Kontraindikation (KI) für intravenöse rt-PA ausgeschlossen

Szenario Ib: Bridging-Lyse 0,9 mg/kg Körpergewicht (KG); Patient *ad* Embolektomie

- 0–4,5 Stunden
- NIHSS ≥ 10 Punkte; proximaler Gefäßverschluss laut CTA/MRA
- Keine KI für rt-PA; Bridging-Lyse mit 0,9 mg/kg KG
- *ad* DSA (digitale Subtraktionsangiographie), Embolektomie wenn Gefäßverschluss bestätigt

Szenario II: Bridging-Lyse 0,9 mg/kg KG; vordere Zirkulation – Patient *ad* Embolektomie

- 4,5–6 Stunden
- NIHSS ≥ 10 Punkte; proximaler Gefäßverschluss laut CTA/MRA
- Keine KI für rt-PA; Bridging-Lyse mit 0,9 mg/kg KG
- *ad* DSA, Embolektomie wenn Gefäßverschluss bestätigt

Szenario III: Bridging-Lyse 0,9 mg/kg KG – hintere Zirkulation – Patient *ad* Embolektomie

- ≤ 12 Stunden
- NIHSS ≥ 10 Punkte; vertebrobasilärer Gefäßverschluss laut CTA/MRA
- Keine KI für rt-PA; Bridging-Lyse mit 0,9 mg/kg KG
- *ad* DSA, Embolektomie wenn Gefäßverschluss bestätigt

Szenario IV: Alleinige Embolektomie ohne Thrombolyse

- 0–12 Stunden, je nachdem, ob vordere oder hintere Zirkulation betroffen
- Bestehende KI für IVT (z. B. orale Antikoagulation)
- NIHSS ≥ 10 Punkte; proximaler Gefäßverschluss laut CTA/MRA
- *ad* DSA, Embolektomie wenn Gefäßverschluss bestätigt

Interventionsprocedere im Interventionszentrum

- Klinisch-neurologische Übernahmeuntersuchung und Dokumentation
- Ohne weitere Diagnostik *ad* Angiographielabor
- Anästhesiologische Vorbereitung
- Intervention in Vollnarkose
- Postinterventionell *ad* ICU, anschließend SU
- Dokumentation und Nachuntersuchung:
 - Schlaganfalldatenbank der LNK-WJ Linz
 - Datentransfer *ad* Register (z. B. Endostroke Uni Frankfurt, BIQG)
 - Persönliche 3-Monats-Kontrolle in der LNK-WJ Linz

Personalressourcen

Zur Aufrechterhaltung eines 7 $\times$ 24-Stunden-Services werden am Interventionszentrum selbst folgende Personalressourcen vorgehalten:

- 4 Neuroradiologen (in Rufbereitschaft)
- 1 radiologisch-technischer Assistent (RTA) in Rufbereitschaft, zusätzlich zum Routineteam
- 1 Anästhesist (aus dem Routineteam)
- 1 Neurologe (aus dem Routineteam)

Von Jänner 2011 bis Juni 2013 wurden im oberösterreichischen Interventionsnetzwerk 211 Patienten versorgt. Das entspricht einer durchschnittlichen Behandlungsfrequenz von ca. 7 pro Monat (Abb. 1, 2).

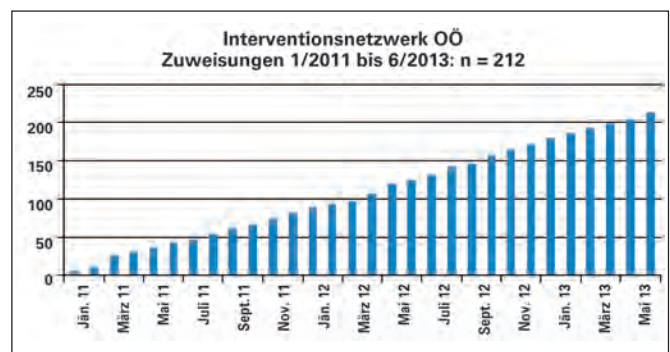


Abbildung 1: Anzahl der Zuweisungen pro Monat in Oberösterreich.

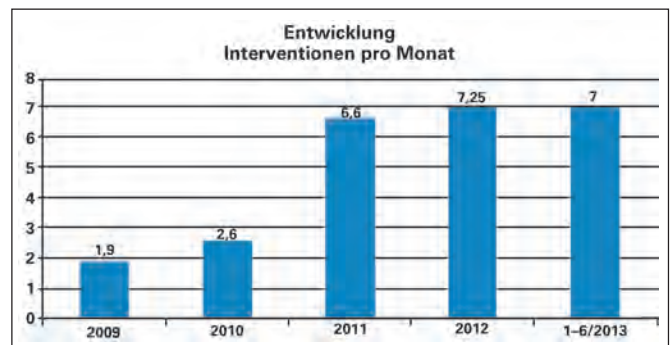


Abbildung 2: Anzahl der Interventionen pro Monat in Oberösterreich.

Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des zerebralen ischämischen Insults an der Universitätsklinik für Neurologie, Christian-Doppler-Klinik Salzburg

Organisation der Behandlung des Patienten mit akuter zerebraler Ischämie

Der Schlaganfall ist als medizinischer Notfall zu behandeln. In der präklinischen Behandlungsphase ist eine sichere Differenzierung zwischen den einzelnen Schlaganfallssubtypen nicht möglich. Schlaganfallpatienten sollten in Kliniken aufgenommen werden, die über eine Schlaganfallstation (Stroke Unit) verfügen, wobei hierfür auch ein weiterer Anfahrtsweg in Kauf genommen werden kann. Dadurch darf die 4,5-h-Frist (ECASS III/European Cooperative Acute Stroke Study) zur Thrombolyse jedoch nicht überschritten und diese Therapie verhindert werden. In Salzburg wird dies durch ein Telestroke-Modell gelöst. Patienten mit akutem zerebralem Insult, die zuerst im KH Zell am See, Schladming oder Tamsweg aufgenommen werden, sollen mithilfe eines telemedizinischen Konsils mit der Univ.-Klinik für Neurologie in Salzburg weiteren Behandlungsschritten zugeführt werden.

Notwendige diagnostische Untersuchungen

Siehe Abbildungen 3 und 4.

Procedere bei Diagnose Ischämie

Das Procedere ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, dem Allgemeinzustand (biologisches Alter) und der Zeit seit Beginn der Symptomatik sowie vom CT-/MRI-Befund (Abb. 5, 6).



Zeit < 4,5 Stunden und keine Kontraindikationen

Systemische Lyse (IVT) mit rtPA 0,9 g/kg KG, maximal 90 mg (Nachweis/Ausschluss eines Gefäßverschlusses in der CTA nur bei unklarer Klinik oder ausgeprägter hyperdenser Media bzw. immer bei NIHSS > 10).

Zeit < 4,5 Stunden, kompletter Hauptstammverschluss in der CTA (z. B. Mediaverschluss, Karotis-T-Verschuss, Basilarisverschluss)

- Interventionelle Therapie: als Bridging sofort IVT, wenn keine KI besteht
- Systemische Lyse, wenn interventionelle Therapie nicht möglich und keine KI besteht

Bei unbekanntem Zeitfenster und Verdacht auf frischen Insult

MRT, wenn der Patient ausreichend kooperativ ist, einschließlich Diffusions-/Perfusionsmessung (DWI/PWI) + MRA (zumindest CTA). Bei unkooperativem Patienten ist sofort der Narkosearzt beizuziehen (schlechte Bilder kosten nur Zeit, liefern jedoch keine Zusatzinformation als weitere Entscheidungsgrundlage).

- Systemische Lyse wenn Mismatch
- Interventionelle Therapie bei Patienten mit Hauptstammverschluss

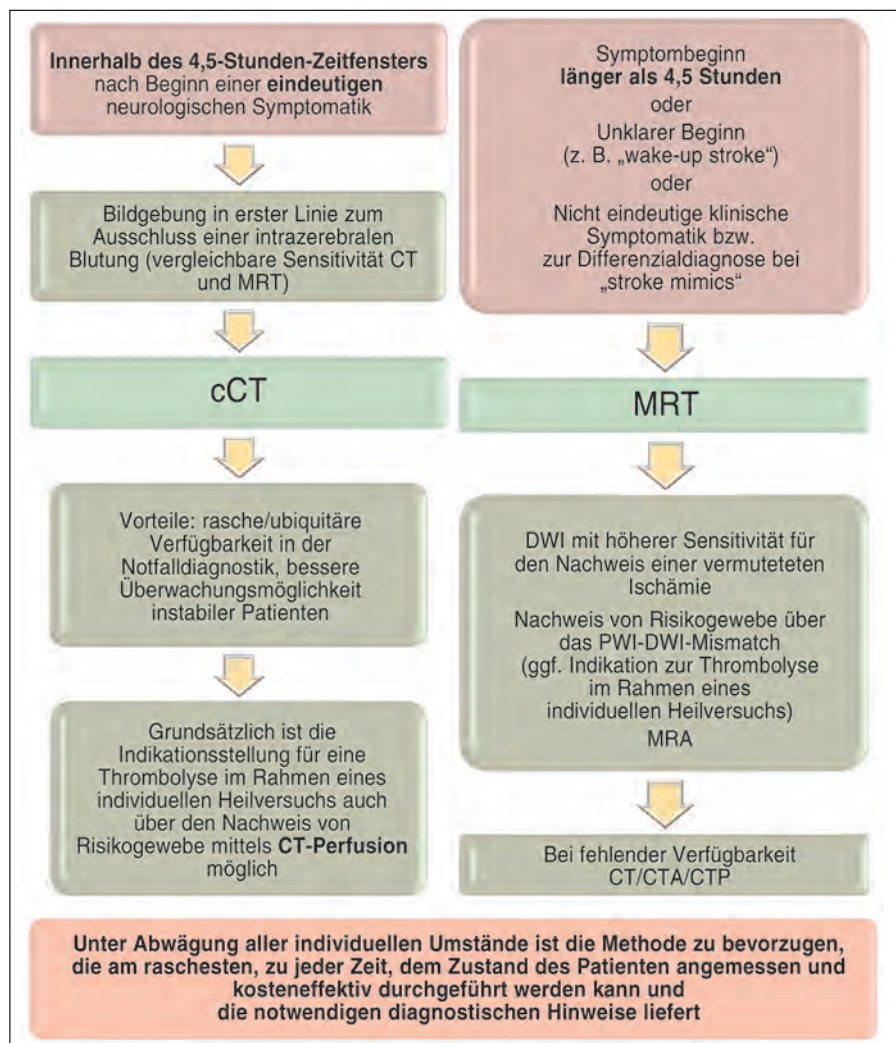


Abbildung 4: Notwendige diagnostische Untersuchungen der Salzburger Leitlinien.

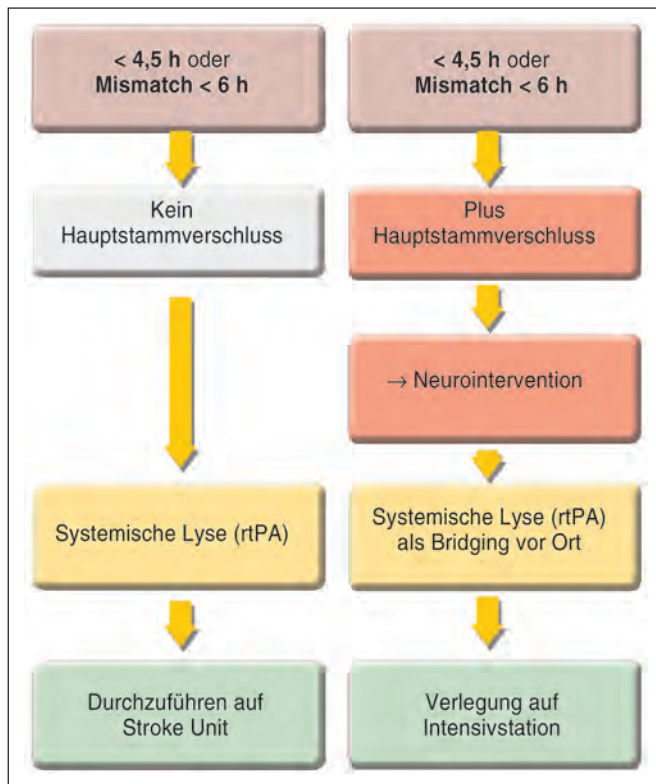


Abbildung 5: Behandlungsalgorithmen im frühen Zeitfenster in Salzburg.

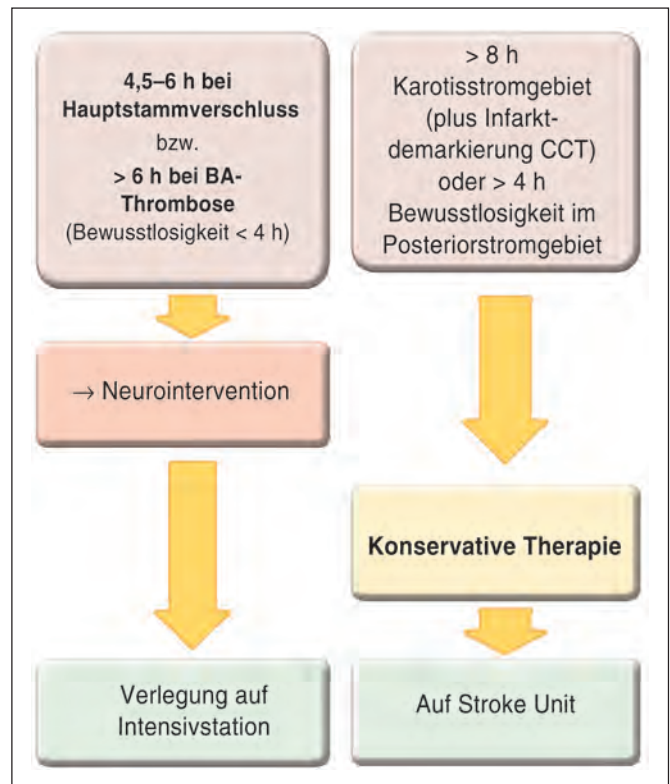


Abbildung 6: Behandlungsalgorithmen im späten Zeitfenster in Salzburg.

(z. B. Mediaverschluss, Karotis-T-Verschluss, Basilarisverschluss) und DWI/PWI-Mismatch.

Zeit > 4,5 Stunden

MRT, wenn der Patient ausreichend kooperativ ist, einschließlich Diffusions-/Perfusionsmessung + MRA (zumindest CTA). Bei unkooperativen Patienten ist sofort der Narkosearzt beizuziehen.

- Systemische Lyse und/oder interventionelle Therapie bei DWI/PWI-Mismatch
- Interventionelle Therapie bei komplettem Haupt-Gefäßverschluss

Zeit > 6–8 Stunden (in Ausnahmefällen)

Immer MRT (einschließlich Diffusions-/Perfusionsmessung)

- Interventionelle Therapie bei DWI/PWI-Mismatch, bei komplettem Hauptstammverschluss (z. B. Media-Hauptstamm oder Karotis-T-Verschluss etc.)
- Systemische Lyse, wenn keine Intervention möglich (im MRI aber Mismatch)

Neurointervention (Abb. 5, 6)

- Wird die Möglichkeit einer interventionellen Therapie in Betracht gezogen, muss sofort ohne Verzögerung der interventionelle Bereitschaftsdienst verständigt werden (3 Interventionalisten verfügbar).
- Der Arzt verbleibt die ganze Zeit beim Patienten.
- Die nächsten Schritte sollten bereits in den radiologischen Räumlichkeiten (z. B. im CT oder im MRT) getroffen werden.
- Sofortige Verständigung der Anästhesie bei instabilem Patienten oder zur Sedierung bei zusätzlich notwendiger Bildgebung (z. B. MRT-Perfusion).

- Wird telefonisch die Entscheidung zur Intervention getroffen, kann der Patient bereits in der Angiographie von der Anästhesie vorbereitet werden, während der diensthabende RTA gemeinsam mit der diensthabenden OP-Schwester für die Intervention vorbereitet.
- Bevorzugtes Bridging „vor Ort“, um Zeitverlust durch Transporte zu vermeiden (rt-PA von Stroke Unit organisieren).
- Beachte: Individuell können auch Patienten weit > 6 Stunden von einer Gefäßrekanalisation profitieren, insbesondere bei Gefäßdissektionen. Letztendlich entscheidet das so genannte Kollateralnetz über den Verlauf und das Ausmaß der Infarzierung. Eine Darstellung des Risikogewebes ist somit im individuellen Falle auch > 6 Stunden sinnvoll.

■ Interventionelle Therapie des ischämischen Schlaganfalls im Klinikum Klagenfurt und in Kärnten

Schon vor Jahren wurde durch die Initiative „Schlaganfall ist Notfall“ bei der Bevölkerung, bei den zuweisenden Ärzten und bei den Kärntner Krankenanstalten das Bewusstsein für den neurologischen Notfall der zerebralen Ischämie geschaffen. Durch die i.v.-Thrombolyse und die mechanische Rekanalisation ist der Schlaganfall eine behandelbare Erkrankung.

Stroke Units und interventionelle Therapie in Kärnten

Die Versorgung von Schlaganfallpatienten wird durch 2 Stroke Units, im Westen durch das Landeskrankenhaus Villach sowie im Osten und im Klagenfurter Zentralraum durch das Klinikum Klagenfurt, sichergestellt.

Im Klinikum Klagenfurt besteht die Möglichkeit zur interventionellen Schlaganfalltherapie. Vier interventionelle Radiologen stehen kontinuierlich in einem Bereitschaftsdienst zur Verfügung. Die Schlaganfallversorgung ist eine interdisziplinäre Herausforderung, bei der Neurologie, Radiologie und Anästhesie eng zusammenarbeiten. Die Kontaktaufnahme erfolgt durch die umliegenden Krankenhäuser und die Stroke Unit des Krankenhauses Villach oder direkt durch die Notärzte mit dem diensthabenden Oberarzt der Neurologischen Intensivstation.

Ablauf der interventionellen Schlaganfallbehandlung

1. Kontaktaufnahme mit dem Oberarzt der Neurologischen Intensivstation im Klinikum Klagenfurt. Die Patienten werden im Schockraum oder in der Notfallaufnahme vom Neurologen untersucht.
2. Durchführung einer Computertomographie, bei NIHSS > 5 grundsätzlich Durchführung einer CTA, bei schweren Schlaganfällen NIHSS > 10 und bei Hinweisen auf eine Zirkulationsstörung der hinteren Zirkulation Information des interventionellen Radiologen sowie der Anästhesie.
3. Nach Entscheidung zur Intervention rascher Transport in die Angiographie, Einleitung der Anästhesie und Durchführung der Intervention.
4. Weiterversorgung entweder auf der Stroke Unit oder der neurologischen Intensivstation in Abhängigkeit vom klinischen Befund.
5. Erfassung der Daten im Klagenfurter Interventionsregister, Nachbetreuung durch die Schlaganfallambulanz.

Diagnostischer und therapeutische Algorithmus

Der Ablauf der Untersuchungen und der diagnostischen Entscheidungen entspricht dem Diagnose- und Behandlungsalgorithmus in Salzburg (Abb. 3–6).

In folgenden Punkten weichen wir davon ab:

1. Grundsätzlich Durchführung einer CTA beginnend vom Aortenbogen mit Darstellung der Karotisgabel bei einem NIHSS ≥ 5 mit dem Ziel der frühen Erfassung von Gefäßverschlüssen und Darstellung des Zugangswegs im Falle einer transarteriellen Intervention.
2. Bei Nachweis eines kompletten Hauptstammverschlusses führen wir im Klinikum Klagenfurt nur in ausgewählten Fällen eine Bridging-Therapie durch und streben im Allgemeinen eine rasche mechanische Rekanalisation an. Bei von der Stroke Unit Villach zuverlegten Patienten wird eine Bridging-Therapie durchgeführt, bei von anderen Krankenanstalten zuverlegten Patienten wird das Vorgehen durch den Oberarzt der neurologischen Intensivstation festgelegt.

Ergebnisse und Erfahrung

Insgesamt wurden in unserem Zentrum > 200 Neurointerventionen bei ischämischem Schlaganfall durchgeführt. Von 145 aus der Datenbank ausgewerteten Hauptstammverschlüssen

(T- und M1-Verschlüsse) konnten 73 % rekanalisiert (TICI 2a/3) werden. Die Rate klinisch relevanter Blutungen lag bei 6,7 %. In der Gruppe der rekanalisierten Patienten erreichten 41 % ein gutes klinisches Ergebnis (mRS 0–2). Bemerkenswert ist, dass durch die Zunahme der interventionellen Therapie (ca. 4/Monat) die Rate der i.v.-Thrombolyse auf 18 % gesunken ist.

Aus unserer Sicht ist die mechanische Rekanalisation bei sorgfältig ausgewählten Patienten eine wichtige Therapieoption.

■ Relevanz für die Praxis

Dieser Artikel stellt individuelle Behandlungsprotokolle der endovaskulären Schlaganfalltherapie in Österreich vor. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt muss die endovaskuläre Schlaganfallbehandlung als sinnvolle Ergänzung zur IVT bei klinisch schwer betroffenen Schlaganfallpatienten mit proximalen Gefäßverschlüssen gesehen werden. Derzeit werden prospektive randomisierte Studien an gut definierten Patientengruppen durchgeführt, die mit Stent-Retrievern behandelt werden. Sie können in Zukunft den Stellenwert dieser Behandlungsform bestimmen und den Nachweis der Effektivität erbringen. Bis zu diesem Zeitpunkt ist die genaue Dokumentation bzw. der Einschluss dieser Patienten in Register notwendig.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205–12.
2. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of

mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761–8.

3. Novakovic RL, Toth G, Narayanan S, et al. Retrievable stents, "stentriever", for endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology* 2012; 79: S148–S157.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Serles

Geboren 1963. 1993 Arzt für Allgemeinmedizin, 1998–1999 Forschungsaufenthalt in Montreal, Kanada. 2000 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, 2001 *Venia docendi* für Neurologie. Seit 2011 neurointerventionelles Training an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien. Derzeit Oberarzt an der Universitätsklinik für Neurologie Wien mit speziellen Kenntnissen in den Gebieten Schlaganfall und Epilepsie.



EMG-Seminar

im Rahmen des Ausbildungscurriculums der Österreichischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie

Hauptthemen:

- Muskeldystrophie
- Pathologisches EMG

Datum: 11. und 12. April 2014

Ort: Neurologisches Rehabilitationszentrum, A-1130 Wien, Rosenhügelstraße 192A

Organisation: OA Dr. Marcus Erdler, Univ.-Prof. Dr. Ch. Baumgartner, II. Neurologische Abteilung, KH Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel

Information:

KH Hietzing mit NZ Rosenhügel
II. Neurologische Abteilung
Sekretariat (Frau Schneider)
Tel.: 01/88000-266
E-Mail: gabriele.schneider@wienkav.at

IMPRESSUM

Editor für

Neurologie: Univ.-Prof. DI Dr. Ch. Baumgartner, Wien

Neurochirurgie: Univ.-Prof. Dr. K. Ungersböck, St. Pölten

Psychiatrie: O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Herausgeber, Verleger,

Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH, Mag. I. Schinnerl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H. A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52

Verlagspostamt:

A-3002 Purkersdorf, P.b.b. 02Z03117M

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Bezug: Jahresabonnement EUR 36,- bei mind. 4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und Versandkosten), Einzelheft: EUR 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Medizinische Kontraindikationen für eine dekompressive Hemikraniektomie beim raumfordernden Mediainfarkt

Diskussionsgrundlage der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie

K. A. Leber¹, A. Gruber²

■ Präambel

Die Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie (ÖGNC) erachtet ein weitgehend einheitliches Vorgehen die dekompressive Hemikraniektomie (DHC) bei akutem raumforderndem Mediainfarkt betreffend für sinnvoll. Diese Aufgabe soll letztlich auch mit der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft übereinstimmend akkordiert werden. Entsprechend der bisherigen Datenlage ist zwar eindeutig ein günstigeres Ergebnis für die betroffenen Patienten zu erwarten [1–6], es sind jedoch einige der Endpunkte noch nicht ausreichend belegt, sodass für bestimmte Indikationsüberlegungen noch zu viel Raum offen ist [7–10]. Daher hat sich die ÖGNC dazu entschlossen, nach einem Stufenplan vorzugehen: Zunächst soll eine Definition der Kontraindikationen, in weiterer Folge die der Indikationen erfolgen und letztlich ein Übereinkommen mit der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft angestrebt werden.

■ Einleitung

In den vergangenen Jahren wurden in 3 europäischen Ländern randomisierte klinische Studien durchgeführt, um einen zu erwartenden klinischen Vorteil der DHC bei malignem Mediainfarkt gegenüber der konservativen Therapie dokumentieren zu können [1–3]. Eine zusammenfassende Datenanalyse dieser 3 Einzelstudien zeigte Vorteile der DHC gegenüber dem konservativen Management [4]. Die Chancen, einen malignen Mediainfarkt zu überleben, erhöhten sich von 29 % in der konservativ behandelten Gruppe auf 78 % in der chirurgischen Gruppe. Den Vorteilen der DHC, d. h. Reduktion der Mortalität und Erhöhung der Zahl funktionell unabhängiger Überlebender, stand eine Verzehnfachung der funktionell abhängigen Patienten nach DHC gegenüber (31 % chirurgisch vs. 2 % konservativ). Die Zahl schwerster Pflegefälle war in beiden Therapiegruppen annähernd gleich (4 % chirurgisch vs. 5 % konservativ). Es wird in dieser Darstellung als Schlussfolgerung hervorgehoben: „*The choice of performing decompressive surgery in an individual patient with space-*

occupying hemispheric infarction will therefore depend on the willingness to accept survival with moderate disabilities“ [5]. Nach Beendigung der HAMLET-Studie wurden 2009 auch deren Ergebnisse publiziert [6]. Für > 60-jährige Patienten sowie für den Zeitraum von > 48 Stunden nach Symptombeginn gab es weiterhin keine sicheren Daten und die Entscheidung über eine mögliche Operation musste einzelfallabhängig erfolgen. In vorläufigen Teilergebnissen der DESTINY-II-Studie [9] gibt es Hinweise auf einen relevanten Vorteil der DHC in der Gruppe der > 60-Jährigen [10]. Die Publikation dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie bleibt noch abzuwarten, was vor allem für die Diskussion um die Indikationen zur DHC von besonderer Bedeutung sein wird.

Die Ergebnisse der erwähnten klinischen Studien zeigen, dass durch eine rechtzeitige DHC beim malignen Mediainfarkt die Mortalität signifikant gesenkt und die Zahl der Patienten mit einem günstigen funktionellen Ergebnis erhöht werden kann. Anhand dieser Studienergebnisse ist es erforderlich, diese Therapieoption an neurochirurgischen Abteilungen anzubieten. Innerhalb der ÖGNC besteht Einvernehmen darüber, dass eine Empfehlung betreffend die Ein- und Ausschlusskriterien erarbeitet werden soll. Nach entsprechender Einladung an sämtliche österreichischen Kliniken und Abteilungen formierte sich ein Kernteam, welches es sich zur Aufgabe gemacht hat, anhand der genannten Schlussfolgerungen diese Empfehlung zu konzipieren. Dabei wurde der Beschluss gefasst, als ersten Schritt die Ausschlusskriterien (Kontraindikationen) und folglich in einem zweiten Schritt die Einschlusskriterien (Indikationen) zu definieren. Es wurde Bedacht darauf genommen, dass alle Mitglieder der ÖGNC die Möglichkeit hatten, ihre Argumente einzubringen.

In weiterer Folge ist die ÖGNC bestrebt, ihre Position mit der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft zu akkordieren und das Ergebnis in einer weiteren Publikation zu diesem Thema zusammenzufassen.

Die herausgearbeiteten absoluten und relativen Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 dargestellt und werden im Folgenden erläutert.

Es wurde zunächst festgehalten, dass eine Schwangerschaft, eine Infarzierung der dominanten Hemisphäre sowie auch das Alter *per se* keine Kontraindikationen zur DHC darstellen. Des Weiteren blieben sämtliche juristischen Aspekte wie Patientenverfügung etc. unberücksichtigt.

Eingelangt am 13. Juli 2013; angenommen am 17. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus der ¹Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Graz, ²Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Leber, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 29; E-Mail: klaus.leber@medunigraz.at

Tabelle 1: Absolute und relative Kontraindikationen für eine dekompressive Hemikraniektomie beim raumfordernden Mediainfarkt.

Absolute Kontraindikationen	Zusatzerklärungen
Weite lichtstarre Pupillen beidseits	Ausdruck der irreversiblen Hirnstammschädigung, infauste Prognose
Schwere Gerinnungsstörung, nicht korrigierbar	Erhöhtes Ein- und Nachblutungsrisiko
Narkoseuntauglichkeit	Kontraindikation von anästhesiologischer Seite
Sekundäre hämorrhagische Infarzierung	Raumforderung durch überwiegend parenchymatöse Einblutung
Zusätzlicher, klinisch relevanter kontralateraler Infarkt	Insgesamt infauste Prognose
Relative Kontraindikationen	
Schwerwiegende maligne Grunderkrankung	Bei Lebenserwartung von ≤ 2 Jahren
Modifizierte Rankin Scale	Vorbestehender Score von 4 und 5
Hirnstammeinklemmung fortgeschritten	Ausgeprägtes Mittel- oder Bulbärhirnsyndrom, transtentorielle Herniation
Infarzierung einer gesamten Hemisphäre	Insgesamt schlechte Prognose
Gravierende Komorbidität	Ungünstiger Verlauf hinsichtlich der Gesamtprognose

Absolute Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikation wurden festgehalten:

- Beidseitig weite lichtstarre Pupillen
- Schwere, nicht korrigierbare Gerinnungsstörungen
- Narkoseuntauglichkeit
- Sekundäre hämorrhagische Infarzierung
- Zusätzliche kontralaterale Infarzierung

Erläuterungen

Eine beidseitige lichtstarre Pupillenerweiterung wird als Ausdruck einer irreversiblen Hirnstammschädigung betrachtet, welche auch durch eine zeitnahe DHC nicht behoben werden kann.

Bei schwerwiegenden Gerinnungsstörungen, welche sich nicht korrigieren lassen, ist das perioperative Ein- und Nachblutungsrisiko zu hoch, um einen Vorteil für diese Patientengruppe durch DHC gewährleisten zu können. Insbesondere sind hier auch jene Patienten zu berücksichtigen, die zuvor einen Therapieversuch mit Plasminogenaktivatoren (Alteplase o. ä.), RGD-Mimetika, Thrombozytenaggregationshemmern (Eptifibatid, Abciximab, Salicylaten usw.) hatten.

Bezüglich der Narkoseuntauglichkeit ist es unabdingbar, einen Facharzt für Anästhesie beizuziehen und mit ihm gemeinsam über eine eventuelle Kontraindikation von anästhesiologischer Seite zu beraten.

Eine sekundäre parenchymatöse Einblutung, welche den überwiegenden Teil der Raumforderung ausmacht, lässt auf einen ungünstigen Verlauf schließen und wurde als absolute Kontraindikation zur DHC definiert.

Ein zusätzlicher frischer – klinisch relevanter – kontralateraler Infarkt wird ebenso als Ausschlusskriterium für eine DHC betrachtet, da auch in diesen Fällen die Prognose als ungünstig eingeschätzt wird.

Relative Kontraindikationen

Als relative Kontraindikationen wurden festgehalten:

- Schwerwiegende maligne Grunderkrankung (Lebenserwartung ≤ 2 Jahre)

- Modifizierter Rankin-Scale-Score 4 und 5
- Ischämie einer gesamten Hemisphäre
- Andere Komorbidität, welche in Zusammenschau auf die Gesamtprognose eine DHC nicht als sinnvoll erscheinen lässt

Erläuterungen

Bekannte, schwerwiegende maligne Grunderkrankungen, welche insgesamt eine Prognose von ≤ 2 Jahren erwarten lassen, sowie ein präexistenter modifizierter Rankin-Scale-Score von 4 und 5 machen ein funktionell unabhängiges Überleben unwahrscheinlich.

Sowohl klinische als auch radiomorphologische Zeichen der Hirnstammeinklemmung sind im fortgeschrittenen Stadium (Beuge- und Strecksynergismen, transtentorielle Herniation) als Kontraindikation zu betrachten, während eine beginnende Einklemmungssymptomatik (Bewusstseinseintrübung und Anisokorie) bei gegebener Indikation ein rasches Handeln durch eine DHC erfordert. Die Entscheidung zur DHC kann in Kenntnis des individuellen Krankheitsverlaufs, der Geschwindigkeit der Dekompensation, der Dauer und der Schwere der Einklemmungszeichen und bei Vorliegen anderer, prognostisch ungünstiger Parameter nur einzelfallabhängig erfolgen.

Die Infarzierung einer gesamten Hemisphäre lässt keine günstige Prognose erwarten und ist – in Zusammenschau mit den übrigen, für die klinisch-neurologische Prognose relevanten Parametern des Patienten – als Kontraindikation definiert.

Zusätzliche Komorbiditäten, welche im Hinblick auf die Gesamtprognose ein ungünstiges Ergebnis erwarten lassen, müssen ebenfalls einzelfallabhängig als relative Kontraindikationen aufgefasst werden.

Anmerkungen

Die Glasgow Coma Scale (GCS) kann in diesem Zusammenhang als unzureichendes Kriterium betrachtet werden, da die Bewertung der Skala hier lediglich eine Momentaufnahme darstellt und keinen Rückschluss auf die Krankheitsdynamik zulässt. Weiters gilt es hier zu bedenken, dass bei Vorliegen einer Aphasie ein schlechterer Score erzielt wird, als es dem tatsächlichen klinischen Zustand entspricht.

Weiters wurde der Barthel-Index als Kriterium nicht in Betracht gezogen, da dieser für prognostische Zwecke zu wenig verlässliche Aussagekraft hat.

■ Zusammenfassung

Es ist erforderlich, dass eine bundesweit übereinstimmende Meinung zum chirurgischen Vorgehen bei raumfordernden Mediainfarkten gebildet und dieser Algorithmus auch im klinisch-neurochirurgischen Alltag implementiert wird.

Die in dieser Diskussionsgrundlage definierten absoluten Kontraindikationen verstehen sich – jede für sich – als eigenständiges Instrument zur Entscheidungsfindung. Hingegen sollen die relativen Kontraindikationen noch einen individuellen Spielraum für jeden einzelnen Fall zulassen und keinen starren und unabdingbaren Rahmen darstellen.

Die ÖGNC hat sich daher darauf geeinigt, zunächst die Kontraindikationen zur DHC auszuformulieren und erst nach Publikation noch ausständiger Studiendaten (DESTINY II) in einem weiteren Konsilium die Indikationen mit den vorlie-

genden Kontraindikationen zu einem definitiven Positionspapier zusammenzufassen.

Literatur:

1. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): A randomized controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 2518–25.
2. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007; 38: 2506–17.
3. Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, et al. Hemispheric infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials* 2006; 7: 29.
4. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215–22.
5. Berge E. Decompressive surgery for cerebral oedema after stroke: evidence at last. *Lancet Neurol* 2007; 6: 200–1.
6. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemispheric infarction After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 326–33.
7. Mitchell P, Gregson BA, Crossman J, et al. Reassessment of the HAMLET study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 602–3.
8. Arac A, Blanchard V, Lee M, et al. Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age. A review. *Neurosurg Focus* 2009; 26: 1–6.
9. Jüttler E, Bösel J, Amiri H, et al. DESTINY II: Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke* 2011; 6: 79–86.
10. Jüttler E, Woitzik J, Amiri H, et al. DESTINY II – Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery. Primary and one year results of a randomized controlled interventional trial in patients older than 60 years. 22nd European Stroke Conference, May 28–31, 2013, London, UK.

Quetialan® XR

1x täglich schnell zur Zieldosis



- Einmalgabe für verbesserte Therapieadhärenz^{2,3}
- Wirksam in der Akutsymptomatik und in der Rückfallprävention⁴



**Bis zu
-76%
Einsparung
im Vergleich zum
Erstanbieter¹**

GEROT LANNACH

Ihr österreichischer Partner in
der Psychiatrie und Neurologie

Fachkurzinformation siehe Seite 204

Neurologisch-intensivmedizinische Therapie beim Schlaganfall

M. Sykora

Kurzfassung: Traditionell werden Patienten mit den schwersten Schlaganfällen vonseiten ihrer behandelnden Ärzte mit therapeutischem Nihilismus betrachtet. Die Implementation von „Do-not-intubate“- und „Do-not-resuscitate“-Anweisungen trägt mit einer pessimistischen Überbewertung der schlechten Prognose wesentlich dazu bei. In den vergangenen Jahren kam es jedoch zu einer bedeutsamen Entwicklung in der neurointensivmedizinischen Therapie schwerster Schlaganfälle und es konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine Behandlung auf spezialisierten neurologischen oder neurochirurgischen Intensivstationen einen Outcome- und Überlebensvorteil mit sich bringt. In diesem Review werden die neurointensivmedizinischen State-of-the-art-Therapie-

konzepte beim Schlaganfall behandelt, mit Ausnahme der dekompressiven Kraniektomie beim malignen Mediainfarkt, welche in einem separaten Beitrag thematisiert wird.

Schlüsselwörter: Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, Hirndruck, intensivmedizinische Therapie, Neuromonitoring

Abstract: Critical Care of Stroke. For many years, patients with severe stroke have been subjected to therapeutic nihilism by their attending physicians. „Do not intubate“ and „do not resuscitate“ orders have led to self-fulfilling prophecies and to a pessimistic overestimation of prognosis

of severe stroke syndromes. However, there have been great advances in the intensive-care management of acute-stroke patients and it has been shown that treatment at a specialized neurological intensive care unit (NICU) improves outcome and lowers mortality. This review presents a summary of the current state-of-the-art intensive-care management of acute stroke with the exception of decompressive surgery for malignant middle cerebral artery stroke which will be discussed in detail elsewhere. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (4): 184–91.**

Key words: stroke, intracerebral hemorrhage, critical care, intracranial pressure, neuromonitoring

■ Einleitung

Schwere Schlaganfälle sind große intrazerebrale Blutungen (ICB), raumfordernde Media- und Kleinhirnininfarkte, zerebrale Sinus- und Venenthrombosen (CSVT) und subarachnoidale Blutungen (SAB). Trotz der verschiedenen Pathomechanismen und speziellen therapeutischen Maßnahmen besteht ein gemeinsames übergreifendes Behandlungsziel in der Vorbeugung der sekundären Hirnschädigung durch Hirnödem, Hirndruck (ICP), Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP), Ischämie oder Re-Blutung.

Die Grundmaßnahmen bestehen in der Stabilisierung der kardiopulmonalen Funktionen und Kontrolle der Elektrolyt- und Metabolismusbalance. Dabei kommen intensivmedizinische Behandlungsstrategien zum Einsatz, die denjenigen entsprechen, die bei nichtneurologischen Intensivpatienten Anwendung finden. Es gibt jedoch besondere Aspekte, die berücksichtigt werden müssen, wie z. B. Effekte bestimmter Interventionen oder Medikamente auf den zerebralen Blutfluss und Metabolismus. Im Vergleich zu Anästhesiepatienten hat ein bereits geschädigtes Gehirn eine geringere Toleranz für Blutdruck- und Oxygenierungsfluktuationen. Aus diesem Grund sollte auch ein adäquates Neuromonitoring gewährleistet sein, um eine drohende sekundäre Hirnschädigung frühzeitig zu erkennen. Basierend auf der existierenden Evidenz werden in diesem Review die konservativen Therapiemöglichkeiten beim Schlaganfall diskutiert.

Eingelangt am 18. Juni 2013; angenommen am 28. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 17. Juli 2013

Aus der Neurologischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien, Österreich, und der Neurologischen Klinik, Universität Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Marek Sykora, PhD, MSc, Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, A-1020 Wien, Johannes von Gott Platz 1; E-Mail: mareksykora@yahoo.com

■ Allgemeine Behandlungsstrategien

Pulmonale Funktion und mechanische Ventilation

Rund 10 % aller Schlaganfallpatienten benötigen mechanische Ventilation mit deutlichen Unterschieden in der Häufigkeit zwischen den einzelnen Schlaganfalltypen (47 % SAB, 26 % ICB und 5 % ischämische Schlaganfälle) [1]. Die häufigsten Gründe für eine respiratorische Insuffizienz bei Schlaganfallpatienten sind Aspirationspneumonie, Bewusstseinsstörung, zentrale Regulationsstörung der Atemmechanik oder das neurogene Lungenödem. Eine Schutzintubation ist indiziert bei Fehlen protektiver Schutzreflexe der Atemwege (Schluck- und Hustenreflex).

Adäquate Oxygenierung ist beim akuten Schlaganfall essenziell. Dieselbe Wichtigkeit kommt der Vorbeugung einer Hyperkapnie zu, die zu einer Vasodilatation im gesunden Hirngewebe mit einem Steal-Phänomen in den gestörten Arealen mit schon maximaler Vasodilatation im Ruhezustand führen kann. Eine mechanische Ventilation soll eingeleitet werden, wenn der $\text{PaO}_2 < 60\text{--}70\text{ mmHg}$ fällt und/oder der PaCO_2 50–60 mmHg übersteigt. Die klinischen Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz sind Tachypnoe, Dyspnoe mit Aktivierung der Atemhilfsmuskulatur und respiratorische Azidose.

Für die Narkoseeinleitung und Intubation werden präferenziell kurzwirksame Substanzen benutzt, oft in Kombination mit nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien. Ein Blutdruckabfall bei der Einleitung ist insbesondere bei ischämischen Schlaganfällen unbedingt zu verhindern. Bei nicht hypertonen Blutdruckwerten ist deswegen eine Einleitung mit wenig blutdruckwirksamen Substanzen zu empfehlen (Etomidat oder Ketamin). Ein druck- oder volumenkontrollierter Beatmungsmodus mit Standardeinstellungen kann initiiert werden. Theoretisch können „Positive End-Expiratory Pressure“- (PEEP-) Levels den intrathorakalen Druck steigern, venösen

Rückfluss behindern und damit den ICP negativ beeinflussen. Zusätzlich könnte der PEEP durch einen Abfall des systemischen Drucks (MAP) den CPP negativ beeinflussen. In einer Studie an SAB-Patienten führte eine schrittweise Steigerung des PEEP bis 14,7 mmHg zu einer Steigerung des zentralvenösen Druckes (CVP) und zu einem signifikanten Abfall des MAP und regionalen zerebralen Blutflusses (CBF) [2]. Die Reduktion des CBF war jedoch MAP-abhängig als Folge der gestörten zerebralen Autoregulation und mit der Normalisierung des MAP kehrten die CBF-Werte wieder auf Baseline-Niveau zurück. Bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall erhöhten PEEP-Levels bis zu 12 mmHg den ICP nicht [3]. Auch die Änderung der I:E-Ratio von 1:2 auf 1:1 hatte bei Schlaganfallpatienten keinen Einfluss auf den ICP oder CPP [4]. Zusammenfassend scheint die PEEP-Beatmung sicher zu sein, wenn MAP, ICP und CPP überwacht werden können.

Eine rezente Studie konnte zeigen, dass eine frühe Tracheostomie (≤ 3 Tage) bei Schlaganfallpatienten mit einer reduzierten Mortalität einhergeht [5]. Eine Metaanalyse, die frühe und späte Tracheostomie bei Traumapatienten verglich, fand keinen Unterschied in der Dauer der mechanischen Ventilation, Dauer des Intensiv Aufenthaltes oder Inzidenz einer Pneumonie mit Ausnahme der Subgruppe mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma [6]. Es erscheint sinnvoll, dass Patienten mit intensivpflichtigen Hirnläsionen nicht innerhalb der ersten 10 Tage erfolgreich geweant werden können und damit von einer frühen Tracheostomie profitieren. Die Identifizierung von Patienten mit einem erschwerten Weaning gestaltet sich schwierig. Qureshi et al. untersuchten 69 Patienten mit infratentoriellen Läsionen und fanden, dass ein Weaningversagen mit einem Glasgow-Coma-Scale- (GCS-) Wert < 7 wie auch mit Zeichen einer Hirnstammschädigung assoziiert wurde [7]. Huttner et al. studierten Prädiktoren für eine Tracheostomie nach supratentorieller ICB und fanden niedrigen GCS, Hämatomvolumen, Hydrozephalus und „chronic obstructive pulmonary disease“ (COPD) als Risikofaktoren für eine verlängerte Ventilation [8].

Analgesedierung

Eine inadäquate Analgesedierung kann zu einer unbeherrschbaren ICP-Problematik sowie zu einer Erhöhung des zerebralen Metabolismus und Sauerstoffverbrauches führen. Benzodiazepine und Opiate sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen. Kurzwirksame Substanzen wie Propofol und Remifentanyl dagegen erlauben eine rasche Unterbrechung der Sedierung und Re-Evaluierung des Neurostatus. Propofol wird gefahrlos in der Neuroanästhesie benutzt und reduziert bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma den ICP [9]. Vergleichsstudien mit Propofol und Midazolam berichten für beide Substanzen eine zuverlässige, sichere und gut kontrollierbare Sedierung [10]. Der Hauptunterschied ist die Inzidenz arterieller Hypotonie sowie eine raschere Erholung mit schnellerem Weaning bei Patienten mit Propofol-Sedierung. Beide Substanzen besitzen antikonvulsive Eigenschaften [11].

Der Einsatz von Ketamin in der neurologischen Intensivmedizin wurde lange kontrovers wegen vermuteter Effekte auf den ICP diskutiert. Aktuelle Studien zeigen, dass Ketamin auch bei Patienten mit erhöhtem ICP sicher benutzt werden

kann, sofern der PaCO_2 -Wert stabil ist [12]. Zusätzlich scheint Ketamin neuroprotektive Eigenschaften zu besitzen [13].

Die zentralen α -Agonisten Clonidin und Dexmedetomidin werden zur leichten Sedierung benutzt, oft als Zusatztherapie, um Sedativa zu sparen, und zur Behandlung von Entzugssymptomatik und vegetativen Entgleisungen.

Zur adäquaten Schmerzkontrolle brauchen die meisten Patienten Opiate. In der Routine werden am häufigsten Fentanyl, Sufentanyl und extra kurzwirksames Remifentanyl eingesetzt. Fentanyl wird stark im Fettgewebe akkumuliert und die folgende Redistribution ist für die Rebound-Effekte inklusive Atemdepression nach dem Absetzen verantwortlich. Die kontextsensitive Halbwertszeit von Sufentanyl ist signifikant kürzer als die von Fentanyl (Eliminationshalbwertszeit 64 Min.), was es zu einer beliebten Substanz in vielen neurologischen Intensivstationen macht. Remifentanyl hat die kürzeste Eliminationshalbwertszeit, das kleinste Distributionsvolumen und die höchste Clearance-Rate von allen Opiaten. Die kontextsensitive Halbwertszeit bleibt stabil bei 6–14 Minuten auch nach Langzeitinfusionen. Diese Charakteristika machen Remifentanyl sehr attraktiv für die Anwendung bei Patienten, deren Zustand die regelmäßige Evaluation des Neurostatus erfordert [14].

Multimodales Neuromonitoring

Je tiefer der Patient sediert ist, desto weniger aussagekräftig ist die klinisch-neurologische Untersuchung. Ziele des apparativen Neuromonitorings sind deshalb die Detektion sekundärer Verschlechterung, um einer irreversiblen sekundären Hirnschädigung vorzubeugen, das Monitoring von therapeutischen Maßnahmen und eine Outcome-Prädiktion. Der klinische Benefit des Neuromonitorings ist nicht eindeutig etabliert. Das Basismonitoring bei analgosedierten und beatmeten Patienten mit einem Risiko für sekundäre Hirnschädigung ist eine ICP-Messung. CPP wird aus der Differenz zwischen MAP und ICP errechnet. Zusätzliche Modalitäten beinhalten die Messung der Gewebesauerstoffsättigung in Gehirn (PtiO_2), des zerebralen Blutflusses (CBF), verschiedener Metaboliten mittels Mikrodialyse und eine kontinuierliche EEG-Ableitung. Die Gewebesauerstoffsättigung in Gehirn (PtiO_2) wird mittels einer Mikroprobe gemessen, die üblicherweise in die frontale weiße Substanz platziert wird. Abhängig vom Typ des Katheters werden PtiO_2 , Gehirntemperatur, pH-Wert und der ICP gleichzeitig auf einer Fläche von ca. 17 mm² in Echtzeit gemessen. Sauerstoffwerte sind lokalisationsabhängig: Die höchsten finden sich in der grauen Substanz des Kortex (35–45 mmHg), die niedrigsten in der weißen Substanz (20 mmHg). Werte < 20 mmHg in der weißen Substanz deuten auf eine drohende Ischämie hin, Werte < 10 mmHg sprechen für eine irreversible Schädigung.

Bei der zerebralen Mikrodialyse sammelt ein Mikrokatheter, der mit einer externen Pumpe kontinuierlich gespült wird, über eine spezielle Dialysemembrane Substanzen aus dem extrazellulären Hirngewebe wie Glukose, Laktat, Pyruvat, Glutamat oder Glycerol. Das Dialysat wird üblicherweise 1× stündlich ex vivo analysiert.

Unter aeroben Bedingungen wird Glukose zu Pyruvat und Adenosintriphosphat metabolisiert, unter Hypoxie ist das

Endprodukt Laktat. Die Laktat/Pyruvat-Ratio ist ein sensibler Indikator für einen Sauerstoffmangel. Der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat ist auch sensitiv in einer Gehirnischämie, mäßig erhöhte Levels sprechen für einen reversiblen Zustand, extrem hohe Levels zusammen mit einem Glycerolanstieg aus den geschädigten Zellmembranen sprechen für eine irreversible Schädigung der Neuronen. Veränderungen im extrazellulären Milieu kündigen oft Hirndruckkrisen, Vasospasmen oder neue neurologische Defizite an.

Der CBF kann invasiv mittels einer Thermodiffusionsprobe kontinuierlich gemessen werden. Diese Monitoringmodalität ist allerdings in der Neurologie nicht sehr verbreitet, somit liegen dafür nur geringe Erfahrungswerte vor.

Kontinuierliches EEG-Monitoring dient auf der Intensivstation der Detektion von Anfällen, dem Monitoring von „Burst-suppression“-Mustern während der Barbiturattherapie, zur Abschätzung der Sedierungstiefe oder zur Prädiktion von Hypoperfusion und Outcome. Mit der Entwicklung des digitalen und quantitativen EEG ist die Interpretation der Daten einfacher geworden. Aktuelle Studien zeigen, dass es möglich ist, mittels cEEG-Monitoring und quantitativer EEG-Analyse Vasospasmen bei SAB-Patienten vorherzusagen, Hypoperfusion zu erkennen oder das Outcome bei malignen Mediainfarkten vorherzusagen [15–17].

Konservative Hirndrucktherapie

Hauptziel der Hirndrucktherapie ist die Minimalisierung sekundärer ischämischer und mechanischer Schäden, die durch Gewebe-Shifts und Kompressionen entstehen. Der Fokus in der Therapie hat sich in den vergangenen Jahren von der reinen „ICP-Behandlung“ in Richtung „Aufrechterhaltung des CPP“ verschoben. Längere CPP-Abfälle führen zur Hypoperfusion und Ischämie, vor allem in Regionen mit gestörter Autoregulation. Gewöhnliche Ziele sind 60 mmHg für den CPP und < 20 mmHg für den ICP. Diese Schwellenwerte sind allerdings von der Population mit Schädel-Hirn-Trauma abgeleitet, für intensivpflichtige Schlaganfälle gibt es nahezu keine Daten. Ein neueres Konzept ist die individuelle CPP-Steuerung in Abhängigkeit vom aktuellen Zustand der zerebralen Autoregulation [18].

Eine der Basismaßnahmen der Aufrechterhaltung des CPP ist eine strenge Normovolämie, zusätzlich können auch Vasopressoren notwendig sein. Eine Oberkörperposition zwischen 15 und 30° senkt den ICP durch Begünstigung des venösen Abflusses. Essenziell ist auch die Vermeidung der ICP-Spitzen mittels tiefer Analgosedierung. Weitere Möglichkeiten der Hirndrucksenkung sind Osmotherapie, Tromethamin, Barbiturate, Hyperventilation und Hypothermie.

Osmotherapie

Osmotherapeutika sind niedermolekulare hypertone Lösungen, welche die Serumosmolalität steigern und einen osmotischen Gradienten zwischen Blut und Hirngewebe erzeugen. Eine intakte Blut-Hirn-Schranke ist für die Entstehung des osmotischen Gradienten unerlässlich. Migration der osmotischen Substanzen durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke kann theoretisch einen reversen Gradienten erzeugen und das Hirnödem verschlechtern (Rebound-Effekt) [19]. Mannitol

ist das am häufigsten benutzte Osmotherapeutikum. Im Vergleich zum Schädel-Hirn-Trauma gibt es für Schlaganfälle und Mannitol weniger Daten. Bereczki et al. analysierten den Zusammenhang zwischen Mannitol-Therapie und Mortalität bei 805 Schlaganfallpatienten und konnten keinen Vorteil für die Mannitol-Gruppe zeigen [20]. Eine Metaanalyse aus 3 größeren Studien mit ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen konnte keine positiven oder negativen Effekte der Mannitol-Therapie feststellen [21]. Bei raumfordernden ischämischen Schlaganfällen beschreiben Fallserien einen hirndrucksenkenden Effekt bis zu 4 Stunden nach Gabe [22]. Andere kleine Studien zeigten, dass die Mannitol-assoziierte Senkung des ICP mit einem Anstieg von CPP und Gewebesauerstoff in beiden Hemisphären einhergeht [23]. Mannitol scheint eine Therapie der ersten Wahl zu sein, um kurzzeitig Hirndruckkrisen zu beherrschen, eventuell auch um Zeit zu gewinnen für weitere Interventionen wie z. B. eine Hemikraniotomie.

Glycerol ist ein anderes, oft eingesetztes Osmotikum. Das Risiko des Rebound-Effekts ist bei Glycerol theoretisch niedriger, denn es wird vom Gehirn metabolisiert. Biestro et al. verglichen Mannitol und Glycerol und fanden, dass beide Substanzen effektiv den ICP senken, jedoch war die Dauer des Effektes für Glycerol länger [24].

Die hirndrucksenkende Effektivität hypertoner Kochsalzlösungen beim Schädel-Hirn-Trauma ist gut dokumentiert. Gemma et al. beobachteten eine gleichwertige ICP-Senkung nach 7,5 % hypertoner Kochsalzlösung oder nach 20 % Mannitol bei 50 Patienten mit elektiven supratentoriellen Eingriffen [25]. Die hypertone Kochsalzlösung war auch bei Schlaganfallpatienten wirksam, bei denen Mannitol ohne Effekt auf den ICP blieb. Ein maximaler ICP-Abfall wurde 20 Minuten nach Ende der Infusion beobachtet [26]. Die optimale Konzentration der Kochsalzlösung bleibt kontrovers, verschiedene Dosierungsschemata mit Konzentrationen zwischen 3 % und 23,4 % wurden bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma erfolgreich getestet [27]. Unabhängig von der gewählten osmotischen Substanz ist es essenziell, die Serum-Elektrolyte und Osmolalität engmaschig zu überwachen (Na < 160 mmol/l, Osmolalität < 320 mOsm/l).

Tromethamin

Tromethamin (TRIS-Puffer) senkt den ICP mittels einer Vasokonstriktion in Assoziation mit einer pH-Erhöhung. Eine prospektive randomisierte Studie mit 149 Schädel-Hirn-Trauma-Patienten zeigte, dass die TRIS-Gabe gegenüber Placebo an den ersten 2 Behandlungstagen die Frequenz der Hirndruckspitzen (> 20 mmHg) signifikant senkte. Bei den beiden Gruppen konnte man jedoch keinen Outcome-Unterschied finden [28]. TRIS sollte immer über einen zentralen Zugang appliziert werden, eine Extravasation führt zu schweren Gewebenekrosen. Die initiale Dosierung beträgt 1 mmol/kg Körpergewicht (KG) über 45 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion. Die Dosis wird nach dem pH-Wert adaptiert, der Ziel-pH-Wert liegt im Bereich 7,5–7,55.

Barbiturate

Der Haupteffekt von Barbituraten liegt in der Verminderung des zerebralen Metabolismus und damit des CBF. Schwartz et al.

fanden keinen Unterschied in der Effektivität zwischen Barbituratcoma und Mannitol bei 95 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma [29]. Eine andere Serie zeigte, dass bei Patienten mit malignen Mediainfarkten eine Barbiturattherapie den ICP in allen Fällen gesenkt hat, dieser Effekt jedoch mit einem Abfall von MAP, CPP und Gewebesauerstoff verbunden war [23]. Wegen der schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hypotonie, Myokardschädigung, Elektrolytentgleisung, Leberschädigung und Immunsuppression sollte diese Therapie erst als letzte Wahl angedacht werden. Die Gabe von Barbituraten soll von einer invasiven Blutdrucküberwachung und häufigen Überwachung der Elektrolyt- und Leberenzyme begleitet werden. Thiopental wird in der Neurointensivmedizin am meisten benutzt, eine Bolusgabe von 100–250 mg senkt den ICP schnell und zuverlässig. Die Effekte der Barbiturattherapie kann man mittels EEG und „Burst-suppression“-Mustern überwachen. Messungen der Serumspiegel sind nicht zuverlässig.

Hyperventilation

Hyperventilation führt zu einer PaCO_2 -Reduktion und damit zu einer Vasokonstriktion. Dies reduziert den CBF, CBV und letztendlich den ICP innerhalb von Minuten nach Einleitung der Hyperventilation. Die metabolische Autoregulation ist jedoch in den ischämischen Arealen nicht intakt, d. h. die Vasokonstriktion ist auf gesunde Regionen beschränkt und kann somit zu einem reversen Steal-Phänomen führen. Des Weiteren ist die Hyperventilation limitiert durch (1) zerebrale Vasokonstriktion, die zu einer Ischämie führt, und (2) die Veränderung des Liquor-pH-Werts, die schnell vom Plexus choroideus kompensiert wird, was impliziert, dass die Effekte der Hyperventilation nur wenige Stunden andauern und von Rebound gefolgt werden. Zahlreiche Studien belegen negative Effekte der Hyperventilation auf die zerebrale Oxygenierung, den Metabolismus und das Outcome [30]. Eine längere Hyperventilation wird bei Schlaganfallpatienten nicht empfohlen [31], eine kurzfristige Hyperventilation stellt eine Option der akuten Hirndruckkrisenbehandlung dar. Unter diesen Umständen ist die Gefahr des Rebound-Phänomens minimal. Der Ziel- PaCO_2 liegt bei 30–35 mmHg.

Blutdruckmanagement

Die Frage des optimalen Blutdruckmanagements beim akuten Schlaganfall bleibt soweit ungelöst. Andere pathophysiologische Überlegungen gelten für den ischämischen und für den hämorrhagischen Schlaganfall. Die theoretischen Gründe für eine Blutdrucksenkung in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls sind das Risiko hämorrhagischer Transformation, insbesondere nach Thrombolyse, das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen und eventuell der Einfluss des Blutdrucks auf die Hirnödementwicklung. Eine zu aggressive Blutdrucksenkung kann die Hirnperfusion wiederum negativ beeinflussen, insbesondere in der Penumbra, und damit die ischämische Läsion vergrößern.

Ein systematischer Review zum Blutdruckmanagement beim akuten Schlaganfall konnte nicht beweisen, dass eine aktive Blutdrucksenkung das Outcome beeinflusst [32]. Trotz des Fehlens eindeutiger Evidenz empfehlen die Richtlinien eine vorsichtige Senkung des Blutdrucks beim ischämischen Schlaganfall ab einer Grenze von 220/120 mmHg [33, 34].

Niedrigere Grenzen gelten für Patienten nach oder unter Thrombolyse (180/105 mmHg). Besondere Aufmerksamkeit gilt Patienten mit einer vermuteten hämodynamischen Ursache. Es kann kein spezielles Antihypertensivum empfohlen werden. Die intravenöse Applikation wird wegen der besseren Steuerung bevorzugt. Größere Studien mit Fokus auf das Blutdruckmanagement sind gerade im Laufen [35].

Beim hämorrhagischen Schlaganfall sind 2 pathophysiologische Prinzipien zu erwägen. Die Rationale für eine Blutdrucksenkung ist die Hämatomexpansion. Andererseits birgt eine aggressive Blutdrucksenkung das Risiko einer Hypoperfusion in der perihämorrhagischen Penumbra [36]. Es wurden zahlreiche Studien zur Bedeutung beider Prinzipien publiziert. Aktuelle Studien bezweifeln jedoch das Konzept der perihämorrhagischen Ischämie [37]. Die randomisierte INTERACT-Studie untersuchte die Assoziation zwischen Blutdruck und Hämatomwachstum [38]. Patienten mit ICH innerhalb der ersten 6 Stunden wurden randomisiert in einen Arm mit intensiver Blutdrucksenkung (Zielblutdruck 140 mmHg systolisch) und einen Arm mit Standardmanagement (Zielblutdruck 180 mmHg systolisch). Der durchschnittliche Blutdruck in der ersten Stunde betrug 153 mmHg in der Intensivgruppe und 167 mmHg in der Standardgruppe. Nach 24 Stunden war die Hämatomexpansion 36,3 % in der Standardgruppe versus 13,7 % in der Intensivgruppe. Die absolute durchschnittliche Differenz zwischen den beiden Gruppen war 1,7 ml nach 24 Stunden. Das nachfolgende INTERACT2 Trial konnte einen positiven Outcome-Effekt der aggressiven Blutdrucksenkung zeigen [ESC 2013, oral presentation]. Aktuelle Richtlinien empfehlen einen Zielblutdruck < 180 mmHg/< 105 mmHg und einen MAP < 120–130 mmHg [39, 40]. Es ist zu erwarten, dass nach der endgültigen Publikation der INTERACT2-Daten der Zielblutdruck auf 140/80 mmHg gesenkt wird.

Blutzuckermanagement

Die Poststroke-Hyperglykämie ist ein häufiges Phänomen. Zahlreiche Studien belegen die Assoziation zwischen Poststroke-Hyperglykämie, einer erhöhten Mortalität und schlechtem funktionellem Outcome [41]. Eine Studie an kritisch kranken chirurgischen Patienten zeigte, dass eine intensive Insulintherapie mit Zielwerten bei 80–110 mg/dl die Krankenhausmortalität von 10,9 % auf 7,2 % senken konnte [42]. Diese Ergebnisse konnten aber bei nichtchirurgischen Patienten nicht wiederholt werden [43, 44]. Die intensive Insulintherapie resultierte sogar vermehrt in Hypoglykämien und verschlechterte damit das Outcome und die Mortalität [45]. Auch eine große randomisierte Studie an Schlaganfallpatienten konnte keinen Vorteil der intensiven Insulintherapie auf die Mortalität oder das funktionelle Outcome zeigen (GIST-UK) [46]. Aktuelle Richtlinien empfehlen deswegen keinen routinemäßigen Einsatz einer Insulininfusion nach Schlaganfall und eine Blutzuckersenkung erst ab einem Wert von 180 mg/dl [34].

Körpertemperaturmanagement

Im Experiment ist eine Hyperthermie mit einem größeren Infarktvolume und schlechteren Outcome vergesellschaftet [47]. Über eine hohe Inzidenz von Fieber wird bei Blutungspatienten berichtet, besonders bei jenen mit intraventrikulärer

Beteiligung. Die Dauer des Fiebers ist mit einem schlechten Outcome assoziiert [48]. Bei Schlaganfallpatienten erhöht das Überschreiten des Grenzwerts von 37,2 °C die Mortalität mit einem relativen Risiko von 1,5, des Barthel-Index mit 1,9 und mRS mit 2,2 [49]. Bei Erhöhung der Körpertemperatur sollte eine rasche Suche nach einem Infektfokus erfolgen, eine Senkung wird ab 37,5 °C empfohlen. Medikamentös werden Paracetamol und Metamizol benutzt, eine eindeutig höhere Effektivität hat jedoch die externe oder endovaskuläre Kühlung [50].

Prävention von tiefer Beinvenenthrombose und Pulmonalembolie

Das Risiko der tiefen Beinvenenthrombose (TBVT) kann durch Hydratation und frühe Mobilisierung etwas gesenkt werden. Die aktuelle CLOTS3-Studie belegt die Wirksamkeit intermittierender pneumatischer Kompressionsstrümpfe nach Schlaganfall [51]. Studien bei ischämischem Schlaganfall belegen eindeutig die Wirksamkeit von niedermolekularen Heparinen (LMWH) in der Prävention von TBVT und Pulmonalembolie (PE) ohne Steigerung des Einblutungsrisikos [52, 53]. Aus Angst, eine Nachblutung zu fördern, wird oft die Thromboseprophylaxe bei ICBs in den ersten Tagen nicht appliziert. Eine kleine randomisierte Studie verglich die frühe mit der späten Gabe von LMWH bei Patienten mit ICB. Die Autoren fanden eine signifikante Reduktion der PE, wenn die Prophylaxe gleich am zweiten Tag nach dem Iktus gestartet wurde im Vergleich mit Tag 4–10 [54]. In der frühen Gruppe haben die Autoren auch keine erhöhte Nachblutungsrate feststellen können. Bei ICB-Patienten wird empfohlen, mit der Gabe von LMWH am zweiten Tag nach Symptombeginn zu starten [40]. Andere Richtlinien empfehlen Tag 3–4 [39].

Ein spezieller Aspekt ergibt sich bei Patienten, die mit Vasopressoren behandelt werden. Eine kleine Studie untersuchte die biologische Verfügbarkeit des LMWH bei Intensivpatienten mit Vasopressoren. Diese hatten deutlich niedrigere Anti-Faktor-Xa-Plasmakonzentrationen und waren unzureichend vor PE geschützt. Ein möglicher Mechanismus ist die herabgesetzte subkutane Perfusion und Resorption durch die pharmakologisch induzierte adrenerge Vasokonstriktion [55].

■ Spezielle Behandlungsstrategien

Raumfordernder Mediainfarkt

Ungefähr 1–10 % aller Patienten mit supratentoriellem Schlaganfall entwickeln einen raumfordernden Mediainfarkt mit lebensbedrohlicher Gehirnschwellung. Die kritische Phase liegt typischerweise zwischen Tag 2 und 5. Konservative Therapieoptionen beinhalten tiefe Analgosedierung, Osmotherapie, Normo- und Hypothermie, Hyperventilation, Barbiturate und Puffer [56]. Keine dieser Therapien hat eine Evidenz aus randomisierten Studien. Die Mortalität mit konservativer Therapie liegt bei bis zu 80 % [57]. Die dekompressive Kraniektomie ist die Methode der Wahl und wurde in randomisierten Studien validiert [58]. Diesem Thema ist eine separate Abhandlung gewidmet.

Moderate Hypothermie

Hypothermie ist prinzipiell neuroprotektiv und hilft, den ICP zu kontrollieren. Da bislang nur wenige Schlaganfallpatienten

in den ersten 3, 6 bzw. 12 Stunden gekühlt worden sind, beziehen sich die meisten Studien auf die Effekte der Hypothermie auf das Gehirnödem und den ICP.

In einer früheren Studie wurde moderate Hypothermie (33 °C) bei Patienten mit malignen Mediainfarkten im Schnitt nach 14 Stunden eingeleitet und für 72 Stunden fortgeführt [59]. Hypothermie reduzierte zuerst signifikant den ICP, ein starker Rebound trat aber bei der Wiederaufwärmung ein. Die Aufwärmrate sollte deswegen 0,1 °C/Stunde nicht überschreiten. Eine multizentrische Beobachtungsstudie mit 50 Patienten mit großen Mediainfarkten berichtet eine Mortalität unter Hypothermie von 38 %. Acht Prozent verstarben an einer schweren Koagulopathie, Herzversagen oder einer unkontrollierbaren ICP, 30 % verstarben während der Aufwärmphase an Rebound-Hirndruckkrisen. Andere Komplikationen waren Thrombozytopenie (70 %), Bradykardien (62 %) und Pneumonie (48 %). Die Werte der modifizierten Rankin-Scale (mRS) lagen nach 3 Monaten im Schnitt bei 2,9 [60].

Nur eine Studie vergleicht dekompressive Hemikraniektomie und Hypothermie bei großen ischämischen Schlaganfällen. Die Mortalität war 12 % für Hemikraniektomie und 47 % für moderate Hypothermie [61]. Zusammenfassend ist die chirurgische Hemikraniektomie die Therapie der ersten Wahl bei großen raumfordernden Mediainsulten. Hypothermie scheint trotz der vielen Komplikationen einen klinischen Nutzen zu haben und kann in Erwägung gezogen werden, entweder als Add-on-Therapie oder wenn eine Operation nicht möglich ist.

Raumfordernder Kleinhirninfrakt

Die genaue Zahl, wie viele Kleinhirnschlaganfälle einen raumfordernden Kleinhirninfrakt entwickeln, ist unklar, in der Literatur liegt die Zahl zwischen 17 und 54 % [62]. Befürchtete lebensbedrohliche Komplikationen sind eine Hirnstammkompression und ein okklusiver Hydrozephalus. Konservative Maßnahmen sind ähnlich wie bei supratentoriellen Schlaganfällen und beinhalten die pharmakologische antiödematöse Therapie des Hirndrucks inklusive Hypothermie. Bei drohendem oder beginnendem Hydrozephalus ist zusätzlich eine externe Liquorableitung (EVD) indiziert. Neurochirurgische Möglichkeiten sind eine bilaterale subokzipitale Dekompression mit oder ohne Resektion des Infarkts.

In Falle einer ausgeprägten Raumforderung sind konservative Maßnahmen nicht gut etabliert und oft ineffektiv; eine chirurgische Dekompression ist allgemein akzeptiert als Therapie der Wahl und auch in den Richtlinien empfohlen. Für keine der konservativen oder chirurgischen Maßnahmen gibt es jedoch genügend Evidenz. Die chirurgische Therapie scheint einen eindeutigen Vorteil hinsichtlich der Mortalität zu haben. Trotz der Annahme, dass das funktionelle Outcome nach raumfordernden Kleinhirninfrakten insgesamt gut ist, zeigen aktuelle Studien das Gegenteil. Vor allem hohes Alter und zusätzliche Hirnstammischämie sind Prädiktoren für ein schlechtes Outcome [62]. Eine systematische randomisierte Evaluation der Therapiestrategien ist erforderlich.

Spontane intrazerebrale Blutung

Die ICB macht zirka 10 % aller Schlaganfälle aus. In einer retrospektiven Studie lag die Mortalität innerhalb des ersten

Monats zwischen 35 und 52 %; nur 20 % der Patienten waren nach 6 Monaten unabhängig. Hämatomvolumen, GCS bei Aufnahme, Alter > 80 Jahre, infratentorielle Lokalisation und intraventrikuläre Beteiligung waren die Prädiktoren für die 30-Tages-Mortalität [63]. Aktuelle konservative Therapiestrategien fokussieren vor allem das Hämatomwachstum, die invasiven Strategien die Raumforderung durch die Blutung und durch das perihämatomale Ödem sowie das intraventrikuläre Blut.

Rekombinanter aktivierter Faktor VII

Der rekombinante aktivierte Faktor VII (rFVIIa) wurde entwickelt zur Behandlung intrazerebraler Blutungen bei Patienten mit Hämophilie. rFVIIa wirkt lokal an der Stelle der Gewebe- und Gefäßverletzung und produziert eine kleine Menge Thrombin, um Plättchen zu aktivieren. In höheren Dosierungen aktiviert rFVIIa direkt Faktor X auf der Oberfläche der Plättchen und beschleunigt die Gerinnungskaskade. Eine Phase-II-Studie (FAST) randomisierte ICB-Patienten in Gruppen mit 40, 80 oder 160 µg/kg KG rFVIIa innerhalb der ersten 4 Stunden nach Symptombeginn [64]. Im Vergleich zu Placebo limitierte die Behandlung mit rFVIIa die Hämatomexpansion, senkte die Mortalität und verbesserte das 3-Monats-Outcome. Leider konnten diese Ergebnisse in der nachfolgenden Phase-III-Studie nicht wiederholt werden [65]. Zwar konnte die Gabe von 80 µg/kg KG rFVIIa das Hämatomwachstum (26 % vs. 11 %) entsprechend einer signifikanten Reduktion um 3,8 ml mindern, Outcome und Mortalität blieben jedoch unverändert. In der Gruppe mit 80 µg/kg KG traten signifikant mehr arterielle Thromboembolien auf. Laufende Studien versuchen, Subgruppen zu identifizieren (z. B. mit positivem Spot-Sign, STOP-IT Trial), die eventuell von einer rFVIIa-Therapie profitieren könnten.

Antagonisierung der Antikoagulation

Eine möglichst rasche Erkennung und Korrektur des Gerinnungsstatus ist bei ICB-Patienten besonders wichtig, denn es gibt einen linearen Zusammenhang zwischen koagulatorischem Status, Hämatomwachstum und Mortalität.

Patienten unter Heparin mit verlängertem aPTT sollten mit Protaminsulfat behandelt werden, adjustiert auf die Zeit der letzten Heparin-Verabreichung (30–60 Minuten 0,5–0,75 mg/IU; 60–120 Minuten 0,375–0,5 mg/IU; > 120 Minuten 0,25–0,375 mg/IU [39]). Die Gesamtdosis sollte 50 mg und die Infusionsrate 5 mg/Min. nicht überschreiten. Eventuell können zusätzlich Prothrombinkomplekonzentrate (PCC) oder frisch gefrorenes Plasma (FFP) gegeben werden. LMWH werden zunehmend in der klinischen Routine benutzt, haben aber kein spezifisches Antidot. Protaminsulfat antagonisiert den antikoagulatorischen Effekt der LMWH nur partiell. PCCs sind effektiver [66]. Die verlängerte Prothrombinzeit bei einer Phenprocoumon- oder Warfarin-Therapie (OAC) sollte mit PCCs, FFPs oder beiden antagonisiert werden. Die Therapie muss mit Vitamin K₁ (1–2 × 5–10 mg i.v.) kombiniert werden, da die Halbwertszeiten von Phenprocoumon (7 Tage) und Warfarin (24 Stunden) die Halbwertszeiten von Vitamin-K-abhängigen Faktoren überschreiten. Aktuell gibt es keine fertige Studie, die PCCs mit FFPs bei OAC-assoziierten ICBs vergleicht. Die INCH-Studie mit diesem Thema ist noch nicht abgeschlossen. Die Anwendung von FFPs erfordert relativ große Plasmavolumina (2–3 l). Die Zeit bis zum Abschluss von deren Infundierung bietet die Möglichkeit für

weiteres Hämatomwachstum. Des Weiteren kann die Volumenüberlastung zu Herzversagen führen. PCCs korrigieren die Koagulopathie schneller und mit kleineren Volumina, um den Preis von mehr thromboembolischen Komplikationen. Wiederholte Messungen der Gerinnung sind notwendig, der INR sollte immer 15 Minuten nach PCC-Gabe kontrolliert werden.

Die Effektivität der neuen direkten Antikoagulantien (DOAC; Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) in der Schlaganfallprävention bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern wurde in 3 Studien gegen Warfarin demonstriert [67–69]. Die Gesamtrate der ICBs war in allen 3 Studien bei den DOACs signifikant niedriger als bei Warfarin (0,2–0,5 % vs. 0,7–0,8 %). Eine der Hauptlimitationen der DOACs ist die Tatsache, dass Routine-Gerinnungstests (Quick, aPTT) nicht in der Lage sind, die antikoagulatorische Aktivität zu identifizieren oder zu messen und dass bislang kein Antidot existiert. Existierende Tests für Dabigatran (Ecarin-Zeit, Thrombin-Zeit und Hemoclot-Test) und für Rivaroxaban und Apixaban (Anti-Faktor-Xa-Aktivität) sind in der Routine nicht möglich. Bei DOAC-assoziierten Blutungen werden off-label PCCs, Faktor VIIa oder FFPs empfohlen [70, 71].

Antagonisierung und Wiederaufnahme der Antikoagulation bei Hochrisikopatienten

Die Wiederaufnahme der Antikoagulation betrifft Primärpatienten nach ICB mit einem hohen Risiko einer kardialen Embolie, meistens assoziiert mit künstlichen Klappen oder Vorhofflimmern. Aktuelle Richtlinien fassen die existierenden Daten zusammen: Bei 114 Patienten aus 3 klinischen Serien, die mit FFPs antagonisiert wurden und deren Warfarin-Medikation für 7–10 Tage abgesetzt wurde, traten bei 5 % thromboembolische Ereignisse auf. Eine Nachblutung trat bei der Re-Initiation der Antikoagulation bei 1 Patienten auf (0,8 %). Sieben weitere Serien mit insgesamt 78 Patienten haben PCCs für die Antagonisierung benutzt; es traten thromboembolische Ereignisse bei 5 % auf und eine Hämatomexpansion bei 6 % [39]. Diese limitierten Daten zeigen, dass eine Antagonisierung mit FFPs oder PCCs bei Hochrisikopatienten sicher erscheint und ein Wiederbeginn der Antikoagulation schon innerhalb der Tage 7–14 möglich ist. Jedoch sollte immer die individuelle Risk-Benefit-Ratio mit zeitlicher Abschätzung des Embolierisikos ohne Antikoagulation im Vordergrund der Entscheidungen stehen.

Intraventrikuläre Blutung und Hydrozephalus

Die intraventrikuläre Blutung (IVH) begleitet die ICB in bis zu 40 %. Die Menge und Lokalisation des intraventrikulären Blutes, Dauer der Resorption und ein Hydrozephalus sind starke Prädiktoren für ein schlechtes Outcome und Mortalität [72–74]. Die externe Liquorableitung mittels 1 oder 2 externer ventrikulärer Drainagen (EVD) ist die Therapie der Wahl. Intraventrikuläre Thrombolyse mit rTPA scheint die Resorption des Blutes zu beschleunigen, verkürzt die Dauer des Liegens der EVD und reduziert die IVH-assoziierte Mortalität [75]. Eine randomisierte prospektive Phase-III-Studie zu diesem Thema wird derzeit durchgeführt (CLEARIII).

■ Zusammenfassung

Die neurologische Intensivmedizin bietet eine maßgeschneiderte Therapie für schwerste Schlaganfälle unter Berücksichtigung

sichtigung gehirnspezifischer pathophysiologischer Prinzipien. Neurointensivmedizinische Behandlungsstrategien basieren mit Ausnahme der dekompressiven Kraniotomie auf dem Evidenz-Level C. Als Komplexmaßnahme sind jedoch neurologische Intensivstationen und Stroke Units deutlich effektiver als allgemeinintensivmedizinische Einrichtungen, verbessern signifikant das Outcome der Patienten und haben eine signifikant niedrigere Mortalität im Vergleich mit anderen Stationen [76, 77].

■ Relevanz für die Praxis

Patienten mit schwersten intensivpflichtigen Schlaganfällen sollten auf neurologisch geführten Intensivstationen behandelt werden. Ein Outcome- und Überlebensvorteil ist für eine spezielle neurologisch-intensivmedizinische Therapie eindeutig nachgewiesen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Mayer SA, Copeland D, Bernardini GL, et al. Cost and outcome of mechanical ventilation for life-threatening stroke. *Stroke* 2000; 31: 2346–53.
- Muench E, Bauhuf C, Roth H, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med* 2005; 33: 2367–72.
- Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, et al. Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 2088–92.
- Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar R, et al. Influence of inspiration:expiration ratio on intracranial and cerebral perfusion pressure in acute stroke patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1089–93.
- Bösel J, Schiller P, Hook Y, et al. Stroke-related Early Tracheostomy versus Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical Care Trial (SETPOINT): a randomized pilot trial. *Stroke* 2013; 44: 21–8.
- Dunham CM, Ransom KJ. Assessment of early tracheostomy in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Am Surg* 2006; 72: 276–81.
- Qureshi AI, Suarez JL, Parekh PD, et al. Prediction and timing of tracheostomy in patients with intracranial lesions requiring mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2000; 28: 1383–7.
- Huttner HB, Kohrmann M, Berger C, et al. Predictive factors for tracheostomy in neurocritical care patients with spontaneous supratentorial hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 159–65.
- Kelly DF, Goodale DB, Williams J, et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 1999; 90: 1042–52.
- Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996; 24: 932–9.
- Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, et al. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 380–6.
- Bourgoin A, Albanèse J, Wereszczynski N, et al. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med* 2003; 31: 711–7.
- Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, et al. Cooperative Study of Brain Injury Depolarizations (COSBID). Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain* 2012; 135: 2390–8.
- Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, et al. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000; 46: 596–602.
- Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2699–710.
- Diedler J, Sykora M, Bast T, et al. Quantitative EEG correlates of low cerebral perfusion in severe stroke. *Neurocrit Care* 2009; 11: 210–6.
- Diedler J, Sykora M, Jüttler E, et al. EEG power spectrum to predict prognosis after hemicraniectomy for space-occupying middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 162–9.
- Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 733–8.
- Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992; 77: 584–9.
- Bereczki D, Mihálka L, Szatmári S, et al. Mannitol use in acute stroke: case fatality at 30 days and 1 year. *Stroke* 2003; 34: 1730–5.
- Bereczki D, Liu M, do Prado GF, et al. Mannitol for acute stroke. *Stroke* 2008; 39: 512–3.
- Schwarz S, Schwab S, Bertram M, et al. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998; 29: 1550–5.
- Steiner T, Pilz J, Schellinger P, et al. Multimodal online monitoring in middle cerebral artery territory stroke. *Stroke* 2001; 32: 2500–6.
- Biestro A, Alberti R, Galli R, et al. Osmotherapy for increased intracranial pressure: comparison between mannitol and glycerol. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 725–33.
- Gemma M, Cozzi S, Tommasino C, et al. 7.5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997; 9: 329–34.
- Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, et al. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002; 33: 136–40.
- Ogden AT, Mayer SA, Connolly ES Jr. Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: the evolving role of hypertonic saline. *Neurosurgery* 2005; 57: 207–15.
- Wolf AL, Levi L, Marmarou A, et al. Effect of THAM upon outcome in severe head injury: a randomized prospective clinical trial. *J Neurosurg* 1993; 78: 54–9.
- Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, et al. The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 434–40.
- Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731–9.
- Bardutzky J, Schwab S. Antiedema therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 3084–94.
- Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD000039.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council; American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group; Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Circulation* 2007; 115: e478–e534.
- 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.
- Potter J, Robinson T, Ford G, et al. CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) pilot trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23: 649–55.
- Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Diffusion-perfusion MR evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 57: 1611–7.
- Herweh C, Jüttler E, Schellinger PD, et al. Evidence against a perihemorrhagic penumbra provided by perfusion computed tomography. *Stroke* 2007; 38: 2941–7.
- Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391–9.
- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: e391–e413.
- Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 294–316.
- Capes SE, Hunt D, Malmgren K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–32.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–67.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–61.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–97.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012; 367: 1108–18.
- Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusion in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007; 6: 397–406.
- Takagi K. Body temperature in acute stroke. *Stroke* 2002; 33: 2154–5.
- Schwarz S, Häfner K, Aschoff A, et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000; 54: 354–61.
- Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008; 39: 3029–35.
- Kallmunzer B, Kollmar R. Temperature management in stroke – an unsolved, but important topic. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 532–43.
- CLOTS (Clots in Legs Or sTocks after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 516–24.
- Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. PROTECT Trial Group. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006; 37: 139–44.
- Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347–55.
- Boeer A, Voth E, Henze T, et al. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 466–7.
- Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002; 359: 849–50.
- Hofmeijer J, van der Worp HB, Kappelle LJ. Treatment of space-occupying cerebral infarction. *Crit Care Med* 2003; 31: 617–25.

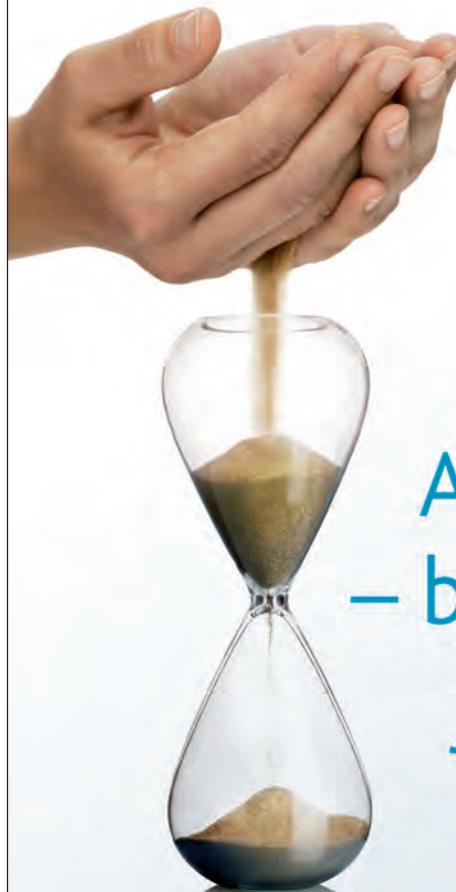
57. Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53: 309–15.
58. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al.; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215–22.
59. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, et al. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 2461–6.
60. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, et al. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001; 32: 2033–5.
61. Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, et al. Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993; 50: 855–62.
62. Neugebauer H, Witsch J, Zweckberger K, et al. Space-occupying cerebellar infarction: complications, treatment, and outcome. *Neurosurg Focus* 2013; 34: E8.
63. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 891–7.
64. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al.; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777–85.
65. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al.; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358: 2127–37.
66. Firozvi K, Deveras RA, Kessler CM. Reversal of low-molecular-weight heparin-induced bleeding in patients with pre-existing hypercoagulable states with human recombinant activated factor VII concentrate. *Am J Hematol* 2006; 81: 582–9.
67. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
68. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
69. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
70. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke* 2013; 44: 771–8.
71. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011; 42: 3594–9.
72. Diringer MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1352–7.
73. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, et al. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27: 617–21.
74. Staykov D, Volbers B, Wagner I, et al. Prognostic significance of third ventricle blood volume in intracerebral haemorrhage with severe ventricular involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1260–3.
75. Naff N, Williams MA, Keyl PM, et al. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke* 2011; 42: 3009–16.
76. Diringer MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2001; 29: 635–40.
77. Bershad EM, Feen ES, Hernandez OH, et al. Impact of a specialized neurointensive care team on outcomes of critically ill acute ischemic stroke patients. *Neurocrit Care* 2008; 9: 287–92.

PD Dr. Marek Sykora, PhD, MSc

Studium der Humanmedizin an der Komenius-Universität Bratislava und der Vrije Universiteit Brüssel. Nach dem Studium Tätigkeit an der I. Neurologischen Klinik in Bratislava, später an der Neurologischen Universitätsklinik in Heidelberg. Facharzt für Neurologie und Intensivmedizin. 2008 PhD in Neurowissenschaften an der Komenius-Universität Bratislava, 2013 European Master of Stroke Medicine an der Universität Krems und Habilitation an der Universität Heidelberg. Seit 2013 an der Stroke Unit der Neurologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Wien, weiterhin wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Heidelberg.



Für Ihre Parkinson-Patienten ist die Zeit entscheidend.



Azilect® – bewusst jetzt!

Fachkurzinformation siehe Seite 205



AZILECT®
1 x täglich
rasagilin

■ Magnetic Resonance Angiography of Intracranial and Extracranial Arteries in Patients with Spontaneous Migraine without Aura: A Cross-Sectional Study

Amin FM, et al. *Lancet Neurol* 2013; 12: 454–61.

Abstract

Background: Extracranial arterial dilatation has been hypothesised to be the cause of pain in patients who have migraine without aura. To test that hypothesis, we aimed to measure extracranial and intracranial arteries during attacks of migraine without aura.

Methods: In this cross-sectional study, we recruited patients aged 18–60 years from the Danish Headache Centre and via announcements on a Danish website. We did magnetic resonance angiography during spontaneous unilateral migraine attacks. Primary endpoints were difference in circumference of extracranial and intracranial arterial segments comparing attack and attack-free days and the pain and the non-pain side. The extracranial arterial segments measured were the external carotid (ECA), the superficial temporal (STA), the middle meningeal (MMA), and the cervical part of the internal carotid (ICAcervical) arteries. The intracranial arterial segments were the cavernous (ICAcavernous) and cerebral (ICAcerebral) parts of the internal carotid, the middle cerebral (MCA), and the basilar (BA) arteries. This study is registered at Clinicaltrials.gov, number NCT01471314.

Findings: Between Oct 12, 2010, and Feb 8, 2012, we recruited 78 patients, of whom 19 women had a scan during migraine and were included in the final analysis. On migraine compared with non-migraine days, we detected no statistically significant dilatation of the extracranial arteries on the pain side (ECA, mean difference 1.2 % [95% CI: –5.7 to 8.2] $p = 0.985$, STA 3.6 % [–3.7 to 11.0] $p = 0.532$, MMA 1.7 % [–1.7 to 5.2] $p = 0.341$, and ICAcervical 2.3 % [–0.3 to 4.9] $p = 0.093$); the intracranial arteries were more dilated during attacks (MCA, 13.0 % [6.4 to 19.6] $p = 0.001$, ICAcerebral 11.5 % [5.6 to 17.3] $p = 0.0004$, and ICAcavernous 11.4 % [5.3 to 17.5] $p = 0.001$), except for the BA (1.6 % [–2.7 to 5.9] $p = 0.621$). Compared with the non-pain side, during attacks we detected dilatation on the pain side of the intracranial arteries (MCA, mean difference 10.5 % [0.7–20.3] $p = 0.044$, ICAcerebral (14.4 % [4.6–24.1] $p = 0.013$), and ICAcavernous (9.1 % [3.9–14.4] $p = 0.003$) but not of the extracranial arteries (ECA, 2.1 % [–3.8 to 9.2] $p = 0.238$, STA, 3.6 % [–3.7 to 10.8] $p = 0.525$, MMA, 2.7 % [–1.3 to 5.6] $p = 0.531$, and ICAcervical, 5.0 % [–0.5 to 10.4] $p = 0.119$).

Interpretation: Migraine pain was not accompanied by extracranial arterial dilatation, and by only slight intracranial dilatation. Future migraine research should focus on the peripheral and central pain pathways rather than simple arterial dilatation.

Zur Pathophysiologie der Migräne gibt es mehrere Hypothesen. Postuliert wird einerseits, dass die Migräne eine hauptsächlich zentrale Erkrankung mit einem schmerzmodulierenden Fokus im Hirnstamm und im Mittelhirn ist. Andererseits wird auch über eine vaskuläre Genese diskutiert: Während einer Migräneattacke (ohne Aura) könnte es zu Dilatationen von extrakraniellen (und intrakraniellen) Gefäßen kommen und zusätzlich perivaskulär eine neurogene Entzündung ausgelöst werden – beides Faktoren, die den pulsierenden Kopfschmerz in der Attacke erklären könnten. Daher wurden auch Medikamente entwickelt (früher die Mutterkornalkaloide, rezentere die Triptane), die zu einer Vasokonstriktion führen.

In der vorliegenden Studie von Amin et al. wurden vom dänischen Kopfschmerzzentrum 78 Patientinnen zwischen 18 und 60 Jahren rekrutiert. 19 Frauen konnten in die Analyse eingeschlossen werden, da bei diesen eine MR-Angiographie während der Migräneattacke durchgeführt werden konnte. Untersucht wurden die Gefäßdurchmesser extrakranieller Gefäße (A. carotis externa, A. temporalis superficialis, A. meningea media im extrakraniellen Bereich und A. carotis interna im extrakraniellen Bereich) und intrakranieller Gefäße (A. carotis interna im Siphon, A. cerebri media und A. basilaris). Dann wurden die Gefäßdurchmesser während und außerhalb einer Migräneattacke verglichen. Es zeigte sich kein Vergleich im Bereich der extrakraniellen Gefäße. Intrakraniell zeigten sich bis auf die A. basilaris leichte Dilatationen (z. B. 13 % A. cerebri media). Weiters wurde die Seite des Kopfschmerzes mit der anderen Seite verglichen. Auch hier zeigten sich intrakraniell leichte Dilatationen, die extrakraniellen Gefäße und die A. basilaris blieben unverändert. Zuletzt wurde noch Sumatriptan während der Attacke appliziert, dies führte zu signifikanten Vasokonstriktionen in allen Gefäßen bis auf die A. cerebri media, A. carotis interna intrakraniell, A. carotis externa und A. basilaris. Die Autoren schlussfolgern, dass Migräne nicht mit einer Dilatation extrakranieller Gefäße und nur mit einer sehr geringen Dilatation intrakranieller Gefäße assoziiert ist.

Relevanz für die Praxis

Die hier vorliegende Studie zeigt eindrucksvoll, dass Gefäßdilatationen, speziell im extrakraniellen Bereich, keine Rolle in der Pathophysiologie der Migräne spielen dürften. Interessant ist auch, dass Sumatriptan zwar eine stark vasokonstriktorische Wirkung hat, aber hauptsächlich bei den extrakraniellen Gefäßen. Wahrscheinlich sollte in Zukunft bei der Entwicklung neuer Migränemedikamente eher der zentrale Ansatz anstelle des vaskulären in Betracht gezogen werden.



■ Early Surgery Versus Initial Conservative Treatment in Patients with Spontaneous Supratentorial Lobar Intracerebral Haematomas (STICH II): A Randomised Trial

Mendelow AD, et al. *Lancet* 2013; 382: 397–408.

Abstract

Background: The balance of risk and benefit from early neurosurgical intervention for conscious patients with superficial lobar intracerebral haemorrhage of 10–100 ml and no intraventricular haemorrhage admitted within 48 h of ictus is unclear. We therefore tested the hypothesis that early surgery compared with initial conservative treatment could improve outcome in these patients.

Methods: In this international, parallel-group trial undertaken in 78 centres in 27 countries, we compared early surgical haematoma evacuation within 12 h of randomisation plus medical treatment with initial medical treatment alone (later evacuation was allowed if judged necessary). An automatic telephone and internet-based randomisation service was used to assign patients to surgery and initial conservative treatment in a 1:1 ratio. The trial was not masked. The primary outcome was a prognosis-based dichotomised (favourable or unfavourable) outcome of the 8 point Extended Glasgow Outcome Scale (GOSE) obtained by questionnaires posted to patients at 6 months. Analysis was by intention to treat. This trial is registered, number ISRCTN22153967.

Findings: 307 of 601 patients were randomly assigned to early surgery and 294 to initial conservative treatment; 298 and 291 were followed up at 6 months, respectively; and 297 and 286 were included in the analysis, respectively. 174 (59 %) of 297 patients in the early surgery group had an unfavourable outcome versus 178 (62 %) of 286 patients in the initial conservative treatment group (absolute difference 3.7 % [95-% CI: –4.3 to 11.6], odds ratio 0.86 [0.62 to 1.20]; $p = 0.367$).

Interpretation: The STICH II results confirm that early surgery does not increase the rate of death or disability at 6 months and might have a small but clinically relevant survival advantage for patients with spontaneous superficial intracerebral haemorrhage without intraventricular haemorrhage.

Spontane intrazerebrale Blutungen sind nicht selten und die Mortalität ist hoch. Daher stellt sich die Frage, ob die (frühe) Operation bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen das

Outcome vielleicht verbessern kann. Die STICH-Studie (*Lancet* 2005) zeigte, dass sich Patienten mit tiefgelegenen Blutungen oder mit begleitender intraventrikulärer Einblutung postoperativ verschlechterten. Daher wurde die hier vorliegende STICH-II-Studie konzipiert, in die 601 Patienten aus 27 Ländern eingeschlossen wurden, bei denen eine lobäre, oberflächliche, spontane intrazerebrale Blutung (bis zu 1 cm subkortikal) vorlag. Randomisiert wurde zur frühen OP innerhalb von 12 Stunden bzw. zu „best medical treatment“, je nach hausinternen Guidelines. Primärer Endpunkt war ein gutes oder schlechtes Outcome, gemessen mittels „extended Glasgow Outcome Scale“ nach 6 Monaten. 297 Patienten wurden in die OP-Gruppe eingeschlossen und 286 in die konservative Behandlungsgruppe. Nach 6 Monaten zeigten 41 % der Patienten in der OP-Gruppe ein gutes Outcome versus 38 % in der konservativen Gruppe. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,367$). Auch in den Mortalitätsraten nach 6 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied: 18 % in der OP-Gruppe und 24 % in der konservativen Gruppe ($p = 0,095$). Die Autoren schlussfolgern, dass eine frühe OP weder die Mortalität noch Behinderung nach 6 Monaten bei Patienten mit oberflächlichen, spontanen intrazerebralen Blutungen erhöht noch eventuell einen geringen Vorteil in der Überlebensrate gegenüber den Patienten hat, die konservativ behandelt werden.

Relevanz für die Praxis

Die hier vorliegende Studie zeigt, dass eine frühe OP bei Patienten mit oberflächlichen, spontanen intrazerebralen Blutungen ohne Ventrikeleinbruch nicht zu einer Erhöhung der Mortalität oder Behinderung nach 6 Monaten führt und eventuell einen Vorteil in der Überlebensrate hat. Da aber die Hypothese nicht bestätigt werden konnte, dass das klinische Outcome nach 6 Monaten durch eine frühe OP verbessert werden könnte, kann die frühe OP nicht als Therapie der Wahl empfohlen werden und bleibt, wie bisher in den Leitlinien empfohlen, im individuellen Fall zu erwägen, wenn sich Patienten klinisch verschlechtern.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari
Abteilung für Neurologie
KH der Barmherzigen Brüder
A-1020 Wien
Johannes-von-Gott-Platz 1
E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Vitamin D Deficiency and Depression in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis

Anglin RE, et al. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 100–7.

Abstract

Background: There is conflicting evidence about the relationship between vitamin D deficiency and depression, and a systematic assessment of the literature has not been available.

Aims: To determine the relationship, if any, between vitamin D deficiency and depression.

Method: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomised controlled trials was conducted.

Results: One case-control study, ten cross-sectional studies and three cohort studies with a total of 31,424 participants were analysed. Lower vitamin D levels were found in people with depression compared with controls (SMD = 0.60, 95%-CI 0.23–0.97) and there was an increased odds ratio of depression for the lowest vs highest vitamin D categories in the cross-sectional studies (OR = 1.31, 95%-CI 1.0–1.71). The cohort studies showed a significantly increased hazard ratio of depression for the lowest vs highest vitamin D categories (HR = 2.21, 95%-CI 1.40–3.49).

Conclusions: Our analyses are consistent with the hypothesis that low vitamin D concentration is associated with depression, and highlight the need for randomised controlled trials of vitamin D for the prevention and treatment of depression to determine whether this association is causal.

Es gibt widersprüchliche Aussagen über die Beziehung zwischen Vitamin-D-Mangel und Depression und eine systematische Bewertung der Literatur ist bislang nicht verfügbar.

Ziel war es, die Beziehung, wenn überhaupt eine besteht, zwischen Vitamin-D-Mangel und Depression zu bestimmen. Dazu wurden ein systematischer Review und eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien und randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt.

Eine Fall-Kontroll-Studie, 10 Querschnittsstudien und 3 Kohortenstudien mit insgesamt 31.424 Teilnehmern wurden analysiert. Niedrigere Vitamin-D-Spiegel wurden bei Menschen mit Depressionen im Vergleich zu den Kontrollen gefunden (SMD = 0,60; 95%-CI: 0,23–0,97) und es gab eine erhöhte Odds Ratio von Depressionen für die niedrigsten versus höchsten Vitamin-D-Kategorien in den Querschnittsstudien (OR = 1,31; 95%-CI: 1,0–1,71). Die Kohortenstudien zeigten eine signifikant erhöhte Hazard Ratio von Depressionen für die niedrigsten versus höchsten Vitamin-D-Kategorien (HR = 2,21; 95%-CI: 1,40–3,49).

Die Analysen sind konsistent mit der Hypothese, dass eine niedrige Vitamin-D-Konzentration mit Depressionen assoziiert ist, und unterstreichen die Notwendigkeit randomisierter kontrollierter Studien von Vitamin D für die Prävention und Behandlung von Depressionen, um festzustellen, ob diese Assoziation kausal ist.

Relevanz für die Praxis

Vitamin D hat in der Medizin eine Renaissance erfahren. Vitamin-D-Spiegelbestimmungen gehören inzwischen beinahe zum „Standardlabor“. Der Zusammenhang mit Depressionen ist bisher unklar. In der vorliegenden Metaanalyse, die heuer im *British Journal of Psychiatry* erschienen ist, wurde eine Assoziation zwischen verminderten Vitamin-D-Spiegeln und Depression gefunden. Die Kausalität bleibt aber offen. Erniedrigte Vitamin-D-Spiegel könnten auch Folge einer Depression mit „Rückzugsverhalten“ sein, aber auch eine Folge der Medikation ist denkbar: So ist bekannt, dass eine Langzeittherapie mit Antiepileptika wie z. B. Carbamazepin wahrscheinlich durch Enzyminduktion zu sekundärer Vitamin-D-Defizienz führen kann [1]. Auch bei psychotischen Störungen [2] werden erniedrigte Vitamin-D-Spiegel gefunden. Jedenfalls erscheint es notwendig, bei Depressionen, aber auch anderen psychischen Störungen, die verschiedenen Aspekte eines möglichen Vitamin-D-Mangels zu beachten. So gibt es derzeit z. B. keine formalen Empfehlungen zur Prävention, Identifikation und Behandlung von Knochenerkrankungen bei psychiatrischen Patientenpopulationen [3]. In einer bevölkerungsbasierten prospektiven Kohortenstudie konnten erniedrigte 25-OH-Vitamin-D-Spiegel als Risikofaktor für Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz identifiziert werden [4]. Die Rolle von Vitamin D in der Depressionsbehandlung ist noch weitgehend unklar und braucht wissenschaftliche Untersuchungen, wie z. B. die randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie von Khoraminy et al. [5], in der sich zeigte, dass die Augmentation einer Antidepressiva-Therapie (Fluoxetin) mit Vitamin D₃ bei Depression der alleinigen Antidepressiva-Therapie überlegen war.

Literatur:

1. Zhou C, Assem M, Tay JC, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2006; 116: 1703–12.
2. Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, et al. Vitamin D and psychosis: Mini meta-analysis. *Schizophr Res* 2013; 150: 235–9.
3. Hategan A, Bourgeois JA. Vitamin D monitoring with antiepileptic drug use in psychia-

- try. *Psychosomatics* 2013 [Epub ahead of print].
4. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimer's Dement* 2013 [Epub ahead of print].
5. Khoraminy N, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, et al. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47: 271–5.

Korrespondenzadresse:

Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner
Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie
Landesklinikum Donauregion Tulln
A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10
E-Mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at

Hypophyseninfarkt aufgrund eines Hypophysenadenoms mit konsekutiver Kompression beider Arteriae carotis interna: Erfahrungen, Pathophysiologie, Therapie

F. Wahnschaff^{1*}, A. Günther^{2*}, A. Koch³, R. Kalff¹, A. Waschke¹

¹Klinik für Neurochirurgie; ²Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena;

³Klinik für Neuropathologie, Charité Berlin, Deutschland

*equally contributing authors

■ Einleitung

Seit der Veröffentlichung von Bleibtreu 1905 ist der Hypophyseninfarkt ein sehr gut untersuchtes klinisches Syndrom, das durch plötzliches Auftreten von Kopfschmerzen, Sehstörungen, Vigilanzverschlechterung sowie konsekutive Vergrößerung eines Hypophysenadenoms charakterisiert ist [1]. Zum jetzigen Zeitpunkt wird die Inzidenz des Apoplex kontrovers diskutiert. In der Literatur werden Häufigkeiten von 1,6–21 % bei allen Hypophysenadenomen angegeben [2]. Ein Hypophyseninfarkt kombiniert mit symptomatischer Kompression von arteriellen Gefäßen ist ein sehr seltenes Symptom. Bisher wurden in der Literatur nur 10 Fälle beschrieben [3–12]. In unserem Fallbericht beschreiben wir einen Hypophyseninfarkt mit bilateraler Kompression der Arteria carotis interna. Wir vergleichen unsere Erfahrungen mit anderen publizierten Fällen und beschreiben die Pathophysiologie sowie Therapiemöglichkeiten dieses seltenen Syndroms.

■ Fallbericht

Eine 64-jährige Frau stellte sich in unserer Notaufnahme mit plötzlich aufgetretenen frontalen Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen vor. Sehverschlechterungen waren nicht auffällig. Anamnestisch war bei der Patientin ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt, welcher seit einer Woche mit Insulin therapiert wurde. Diagnostisch wurden zunächst eine Computertomographie sowie eine computertomographische Angiographie des Schädels durchgeführt. Hier zeig-

te sich im Bereich der Sella turcica eine Raumforderung ohne relevante Stenose der A. carotis interna. Es bestanden keine Zeichen einer hämorrhagischen Transformation oder eines Infarkts. Einige Stunden später entwickelte die Patientin plötzlich eine Halbseitenlähmung rechts mit Vigilanzverschlechterung. Daraufhin erfolgte eine Kernspintomographie des Schädels, wo eine neu aufgetretene intrakranielle Stenose beider Arteriae carotides internae durch den intrasellären Tumor beschrieben werden konnte (Abb. 1, 2). Des Weiteren zeigten sich in den „Mean-transit-time“-Sequenzen Hypoperfusionen in den Versorgungsgebieten beider Arteriae cerebri mediae sowie der linken Arteria cerebri anterior (Abb. 3). Duplexsonographisch konnten pathologisch erhöhte Flussgeschwindigkeiten beider Karotiden mit hochgradigem Verdacht einer Stenose, insbesondere auf der linken Seite (Abb. 4), nachgewiesen werden.

Aufgrund des akuten Ödems wurde die Patientin mit Steroiden therapiert, was insgesamt zur Besserung der gesamten Symptomatik führte. Die pathologischen Flussgeschwindigkeiten waren rückläufig. Die Patientin wurde insgesamt für einen Tag mit Steroiden behandelt. Im Labor bestand ein erhöhter Prolaktinwert mit 740 mU/l (normal bis zu 450 mU/l). Die Erhöhung war am ehesten auf den Stalk-Effekt (Kompression des Tumors auf das Infundibulum) zurückzuführen. Am nächsten Tag erfolgte die transsphenoidale Resektion des Tumors. In der Gewebeuntersuchung wurde ein Hypophysenadenom mit hämorrhagischen Elementen eruiert (Abb. 5). Es konnte zusätzlich ein erhöhter Prolaktinwert im Gewebe

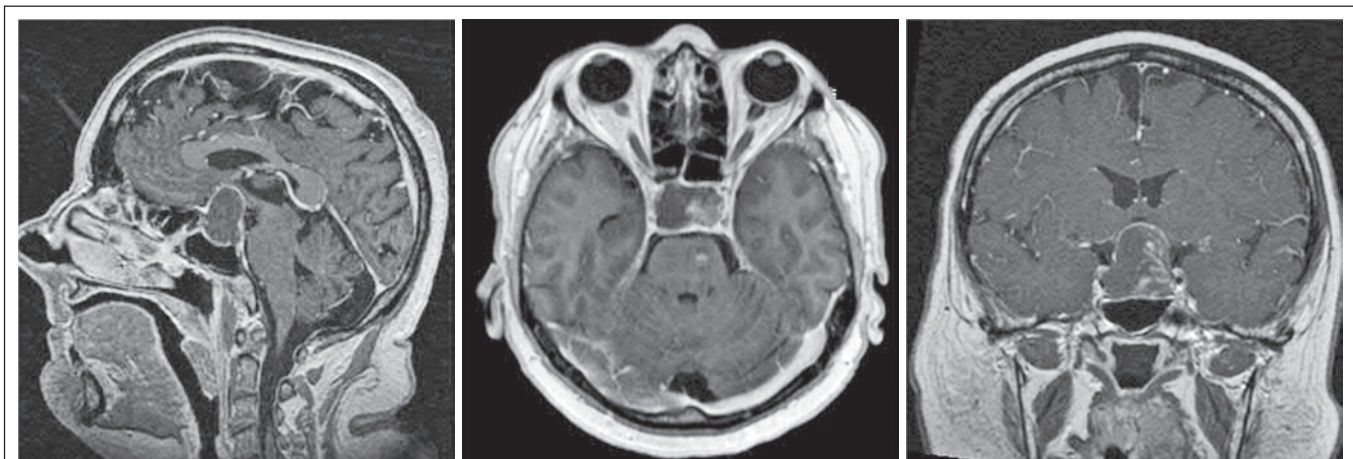


Abbildung 1: T1-gewichtete cMRT-Sequenz axial, sagittal und frontal mit Darstellung des intrasellären Tumors und Kompression beider Arteriae carotides internae.

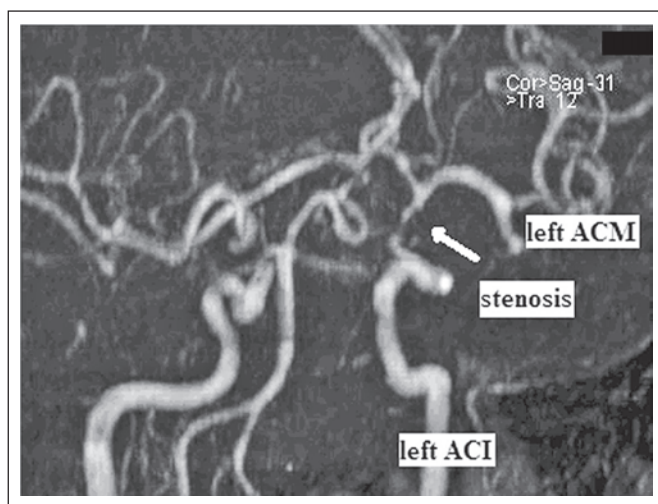


Abbildung 2: Präoperative „Time-of-flight“- (TOF-) Sequenz mit Darstellung einer filiformen Stenose der linken Arteria carotis interna.

nachgewiesen werden. In der postoperativen Kernspintomographie des Schädels bestand eine zunehmende Perfusion der Versorgungsgebiete der Arteriae cerebri mediae sowie der Arteriae cerebri anteriores (Abb. 6). In der „Time-of-flight“-Sequenz konnte keine Stenose mehr festgestellt werden (Abb. 7). Der postoperative Prolaktinwert lag bei 303 mU/l. Duplexsonographisch lagen die Flussgeschwindigkeiten im Normbereich (Abb. 8). Die Halbseitenschwäche war komplett rückläufig. Sehstörungen bestanden weiterhin keine.

Diskussion

Der Hypophyseninfarkt ist eine seltene Komplikation bei Hypophysenadenomen. Die Inzidenz der Hypophyseninfarkte liegt bei bis zu 21 %, wobei bei nur 6,8 % der Infarkte klinisch manifeste Symptome auftreten [8]. Prädisponierende Faktoren dieser seltenen Entität sind Kopftraumen, Hormontherapie (z. B. mit Bromocriptinen oder Östrogenen), Schwangerschaft, Diabetes mellitus, zerebrale Angiographien, Antikoagulantien oder Bestrahlung der Hypophyse [13]. Eine erhöhte Inzidenz wurde ebenfalls nach Laminektomien im lumbalen Bereich sowie herzchirurgischen Operationen festgestellt [10]. Der Grund des Hypophyseninfarktes bei einem Hypophysenadenom ist bisher nicht eindeutig geklärt. In der Literatur werden 2 Hypothesen aufgestellt.

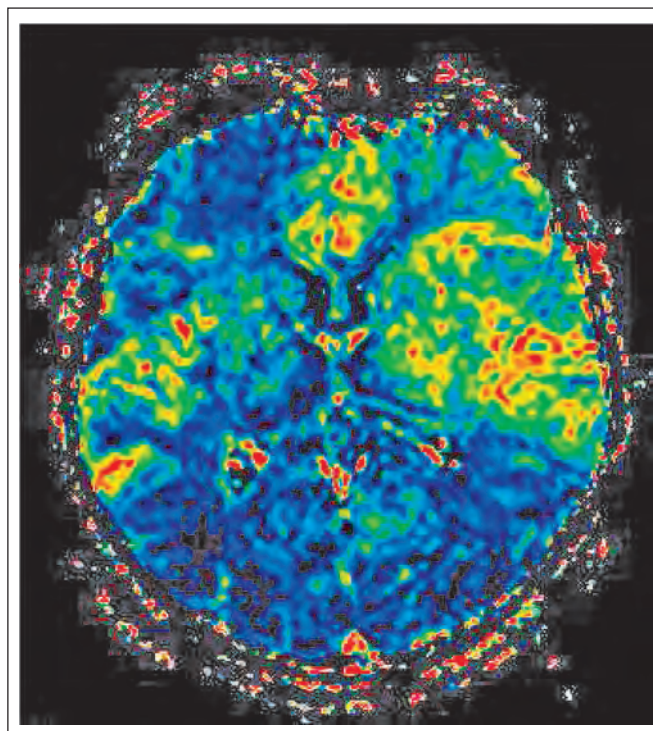


Abbildung 3: Präoperative cMRT mit „Mean-transit-time“- (MTT-) Sequenz und Darstellung der Perfusionsdefizitäreale beider Arteriae cerebri mediae (ACM) und der linken Arteria cerebri anterior (ACA).

Der intraselläre Druck bei einem Hypophyseninfarkt reicht von 25–58 mmHg bei einem Mediendruck von 45 mmHg [14]. Physiologische Werte in diesem Bereich sind nicht bekannt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sie dem physiologischen intrakraniellen Druck von 7–15 mmHg entsprechen.

Die enge Beziehung zur Dura sowie zum Sinus cavernosus und den umliegenden knöchernen Strukturen kann bei einer intrasellären Raumforderung zu einer Steigerung des intrasellären Drucks mit Minderung der Blutversorgung zur Hypophyse führen. Das könnte letztendlich die Entwicklung des Hypophyseninfarkts begünstigen. Eine mögliche Komplikation ist die Extravasation von Blut des Hypophysentumors in den Subarachnoidalraum. Dies führt zu einer Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren im Bereich der Hypophyse, was zu einer konsekutiven Kompression der umliegenden, größeren arteriellen Gefäße führt [11].

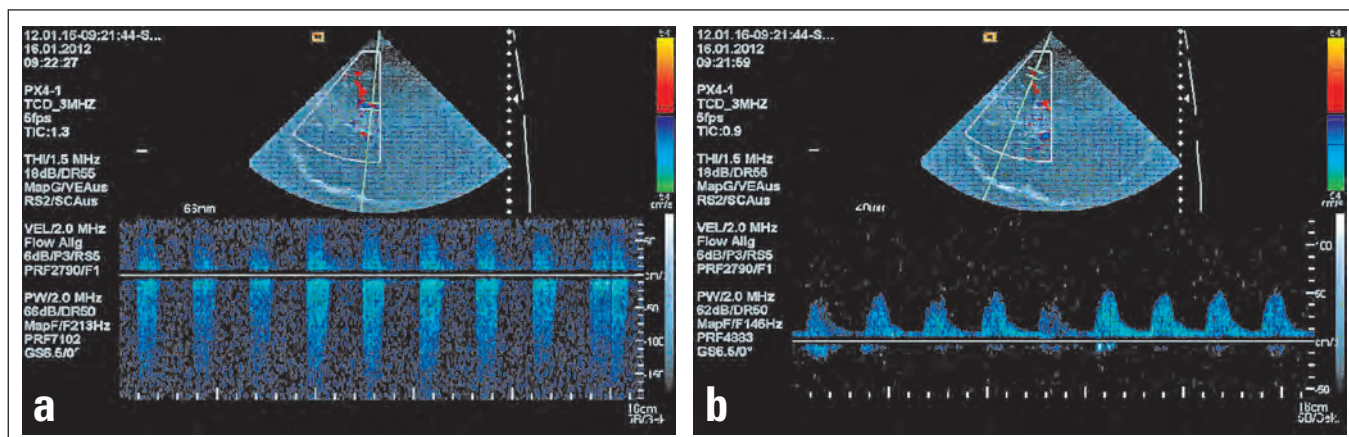


Abbildung 4: Duplexsonographie vor Steroidgabe. (a) Linker Karotissiphon mit einer Minderung der diastolischen Flusskomponente. (b) M2-Segment der linken Arteria cerebri media mit poststenotischem Restfluss.

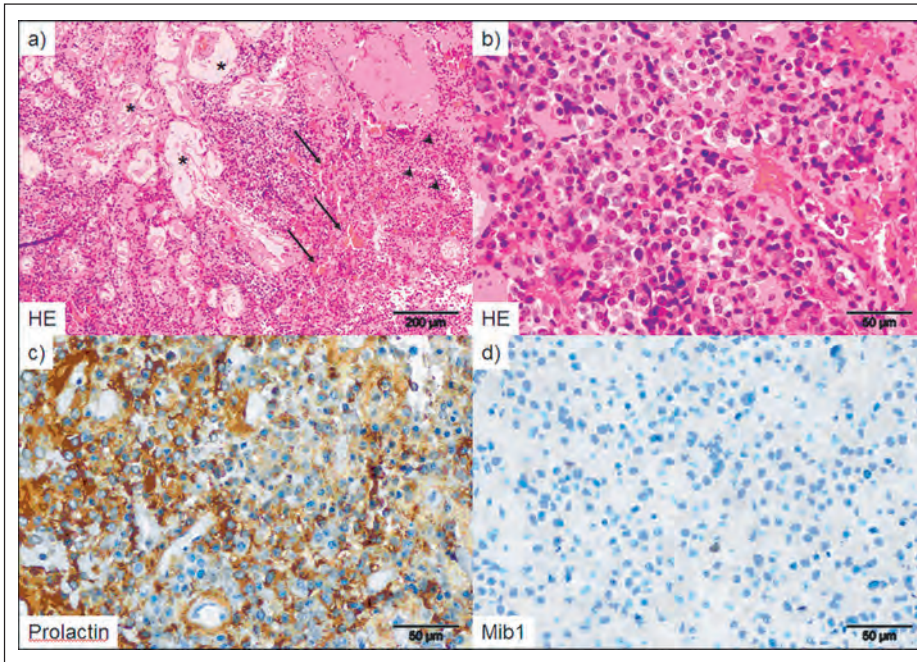


Abbildung 5: (a, b) H&E-Präparate der Dura mater (Sterne), welche infiltriert ist von einem monomorphischen Tumor. Die Tumorzellen weisen ein spärlich granuliertes Zytoplasma und runde Zellkerne auf. Mitotische Elemente zeigen sich nicht. Frische Blutungen (Pfeile) sowie pränekrotische Areale (Pfeilspitzen) sind sichtbar. (c) Die Tumorzellen zeigen eine starke zytoplasmatische Immunreaktion mit Antikörper gegen Prolactin. (d) Der Mib1 Labeling Index ist gering.

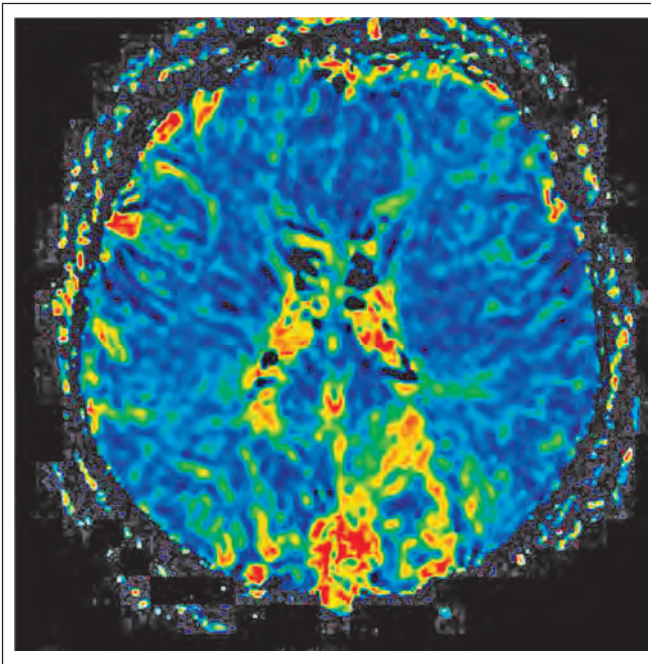


Abbildung 6: Postoperative cMRT mit „Mean-transit-time“- (MTT-) Sequenz und der Darstellung der Perfusionsareale beider Arteriae cerebri mediae und der linken Arteria cerebri anterior.

Eine weitere Hypothese ist die Okklusion der Karotiden bzw. der Äste der Karotiden infolge einer Arteriosklerose, wodurch es zu einer hämorrhagischen Infarzierung des Hypophysenadenoms kommt [9].

In unserem Fall und bezüglich des Auftretens der Symptome sowie des Krankheitsverlaufs würden wir die erste Hypothese präferieren.

Bezüglich der Symptomentwicklung entstehen die Kopfschmerzen am ehesten durch eine Kompression des sellären Diaphragmas. Die Halbseitenschwäche oder, wie sie in 5 Fällen beschrieben wurde, Halbseitenplegie ist durch eine Minderperfusion des Versorgungsareals der Arteria cerebri media erklärbar.

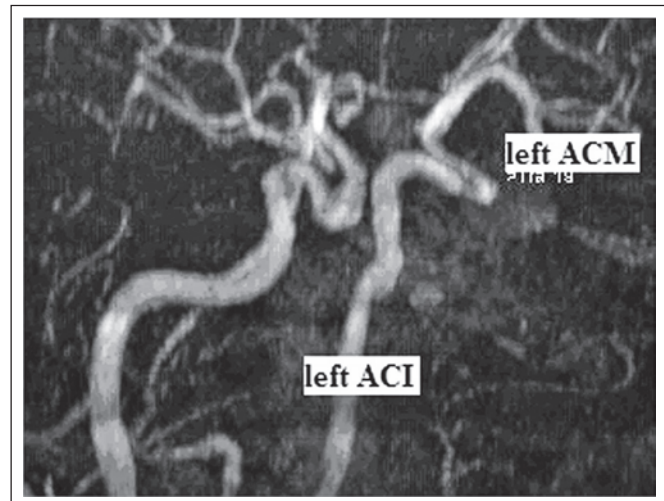


Abbildung 7: Postoperative „Time-of-flight“ (TOF-) Sequenz ohne Hinweis auf eine Stenose der Arteria carotis interna links.

In der Literatur wurden bisher nur 10 Fälle von Hypophyseninfarkten mit symptomatischer Kompression der größeren arteriellen Gefäße beschrieben. In den meisten Fällen erfolgte eine Tumorentfernung über einen transsphenoidalen Zugang.

Die meisten Patienten stellten sich mit den bereits genannten Symptomen vor. Aufgrund der Seltenheit des Syndroms bestehen keine Therapieleitlinien. Das primäre Ziel der Therapie sollte die Senkung des intrasellären Drucks sein. Einige Autoren beschreiben eine schnelle operative Dekompression der Arteria carotis interna. Ein Nachteil dieser Methode ist die konsekutive hämorrhagische Transformation des infarzierten Areals mit anschließender Expansion des Ödems im Bereich der demarkierten Areale, was zu einer höheren Mortalität führte. Dies wurde insbesondere in 4 Fällen beschrieben. Patienten, die zunächst für mehrere Stunden bis Tage mit Glukokortikoiden therapiert und anschließend chirurgisch dekomprimiert wurden, wiesen im Vergleich zu den Fällen mit akuter Dekompression ein besseres Outcome auf (Tab. 1).

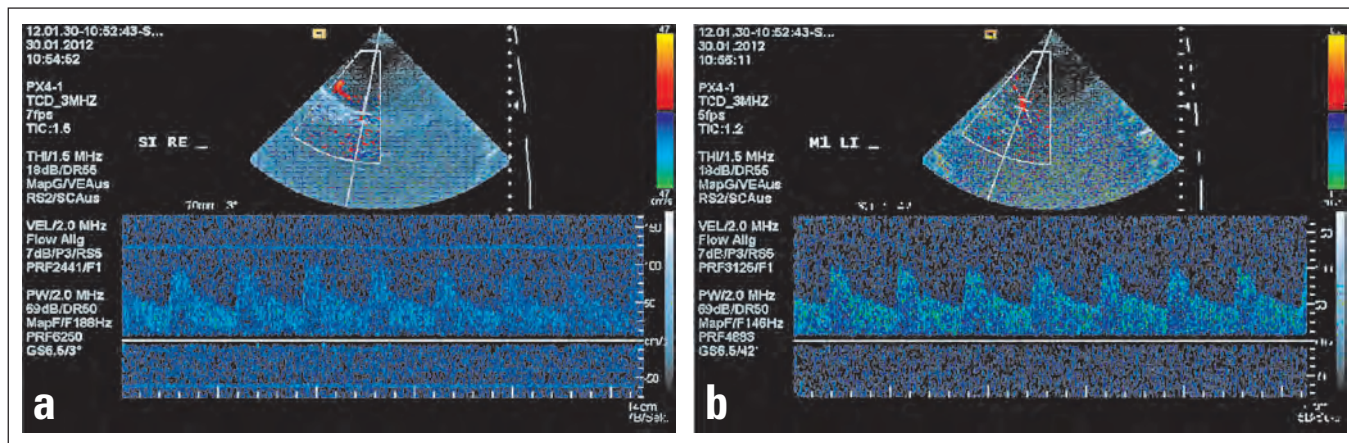


Abbildung 8: Postoperative Duplexsonographie. **(a)** Linker Karotissiphon mit physiologischen Flussgeschwindigkeiten. **(b)** M1-Segment der linken MCA mit physiologischen Flussgeschwindigkeiten.

Tabelle 1: Publierte Fälle von Hypophyseninfarkten bei Hypophysenadenomen mit anschließender Kompression großer arterieller Gefäße

Autor (Jahr) [Ref]	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Symptome	Betroffene Gefäße	Therapie	Präoperative Steroidgabe	Outcome
Schnitker und Lehnert (1952) [11]	65/M	Hemiplegie links	Rechte MCA	N. b.	N. b.	Tod
Sakalas et al. (1973) [10]	9/M	Schläfrigkeit, Sehstörungen	Linke ICA	OCE	N. b.	Gut
Rosenbaum et al. (1977) [9]	77/M	Stupor, HSW links	Rechte ICA	OCE	Ja, 36 h	Tod
Majchrzak et al. (1983) [8]	29/M	Verwirrtheit, HSW links	Rechte ACA	OCE	N. b.	Gut
Bernstein et al. (1984) [3]	48/M	Verwirrtheit, HSW links	Bilaterale ICA	TSR	N. b.	Gut
Clark et al. (1987) [5]	40/M	Schluckstörung, HSW rechts	Linke ICA	Konservativ	N. b.	Ausgeprägter Infarkt
Lath und Rajshekhar (2001) [7]	40/M	Hemiplegie links	Rechte ACA	TSR	Ja, 2 h	Tod
Dogan et al. (2008) [6]	50/M	Verwirrtheit, Sehstörungen	Linke ICA	TSR + OCE	N. b.	Tod
Yang et al. (2008) [12]	43/M	Hemiplegie links	Rechte ICA	TSR	Ja, 24 h	Gut
Chokyu et al. (2011) [4]	50/M	Hemiplegie links	Rechte ICA	TSR	Ja, 24 h	Gut
Eigener Fall	64/W	Verwirrtheit, HSW rechts	Bilaterale ICA	TSR	Ja, 24 h	Gut

ACA: Arteria cerebri anterior; HSW: Halbseitenschwäche; ICA: Arteria carotis interna; M: männlich; MCA: Arteria cerebri media; N. b.: nicht bekannt; OCE: offene chirurgische Resektion; TSR: transsphenoidale Resektion; W: weiblich

Relevanz für die Praxis

Der Hypophyseninfarkt mit konsekutiver Kompression beider Arteriae carotides internae ist ein sehr seltenes Syndrom. Vor der Behandlung müssen embolische oder hämodynamische Ursachen aufgrund des Infarktes ausgeschlossen werden. Unserer Meinung nach ist die Behandlung der Wahl die Initiation einer Steroidtherapie für einen Tag. Nachfolgend ist die transsphenoidale Resektion der Tumormasse zu empfehlen. Konservative Maßnahmen sollten nur ergriffen werden, wenn chirurgische Maßnahmen aus irgendeinem Grund kontraindiziert sind.

Disclosure

Die Studie wurde als Postervortrag auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie 2013 in Düsseldorf vorgestellt.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Bleibtreu L. Ein Fall von Akromegalie. Munch Med Wochenschr 1905; 52: 2.
- Moller-Goede DL, Brandle M, Landau K, et al. Pituitary apoplexy: re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. Eur J Endocrinol 2011; 164: 37–43.
- Bernstein M, Hegele RA, Gentili F. Pituitary apoplexy associated with a triple bolus test. Case report. J Neurosurg 1984; 61: 586–90.
- Chokyu I, Tsuyuguchi N, Goto T, et al. Pituitary apoplexy causing internal carotid artery occlusion – case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 2011; 51: 48–51.
- Clark JD, Freer CE, Wheatley T. Pituitary apoplexy: an unusual cause of stroke. Clin Radiol 1987; 38: 75–7.
- Dogan S, Kocaeli H, Abas F, et al. Pituitary apoplexy as a cause of internal carotid artery occlusion. J Clin Neurosci 2008; 15: 480–3.
- Lath R, Rajshekhar V. Massive cerebral infarction as a feature of pituitary apoplexy. Neurology India 2001; 49: 191–3.
- Majchrzak H, Wencel T, Dragan T, et al. Acute hemorrhage into pituitary adenoma with SAH and anterior cerebral artery occlusion.

sion. Case report. J Neurosurg 1983; 58: 771–3.
 9. Rosenbaum TJ, Houser OW, Laws ER. Pituitary apoplexy producing internal carotid artery occlusion. Case report. J Neurosurg 1977; 47: 599–604.
 10. Sakalas R, David RB, Vines FS, et al. Pituitary apoplexy in a child. Case report. J Neurosurg 1973; 39: 519–22.
 11. Schnitker MT, Lehnert HB. Apoplexy in a pituitary chromophobe adenoma producing the syndrome of middle cerebral artery thrombosis; case report. J Neurosurg 1952; 9: 210–3.

12. Yang SH, Lee KS, Lee KY, et al. Pituitary apoplexy producing internal carotid artery compression: a case report. J Korean Med Sci 2008; 23: 1113–7.
 13. Murad-Kejbou S, Eggenberger E. Pituitary apoplexy: evaluation, management, and prognosis. Curr Opin Ophthalmol 2009; 20: 456–61.
 14. Zayour DH, Selman WR, Arafah BM. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumor apoplexy: relation to pituitary function. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5649–54.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Falko Wahnschaff
 Klinik für Neurochirurgie
 Friedrich-Schiller-University Jena
 D-07747 Jena
 Erlanger Allee 101
 E-Mail: falko.wahnschaff@med.uni-jena.de

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

RELPAK® 20 mg-Filtabletten; RELPAK® 40 mg-Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 20 mg: Jede Filtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* 23,000 mg Lactose, 0,036 mg Gelborange S. 40 mg: Jede Filtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* 46,000 mg Lactose, 0,072 mg Gelborange S. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat. Filmüberzug: Titandioxid (E171), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Triacetin und Gelborange S, Aluminiumsalz (E110). **Anwendungsgebiete:** RELPAK wird angewendet bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. **Gegenanzeigen:** RELPAK ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Eletriptanhydrobromid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz. Mittelschwerer oder schwerer Hypertonie oder unbehandelter leichter Hypertonie. Nachgewiesener koronarer Herzkrankheit einschließlich ischämischer Herzkrankheit (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese oder nachgewiesene stumme Ischämie), objektiven oder subjektiven Symptomen einer ischämischen Herzkrankheit oder Prinzmetal-Angina. Signifikanten Arrhythmien oder Herzinsuffizienz, peripherer Gefäßerkrankung. Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese. Anwendung von Ergotamin oder Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Eletriptan (siehe Abschnitt 4.5). Gleichzeitiger Anwendung anderer 5-HT₁-Rezeptor-Agonisten gemeinsam mit Eletriptan. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** selektive Serotonin 5-HT₁-Rezeptor-Agonisten; ATC-Code: NO2C C06. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** 07/2013. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**



Migräne?

Zerbrich Dir nicht den Kopf!

- **Relpax® wirkt rasch und anhaltend¹**
- **Schmerzlinderung bereits nach 30 Min.**
- **Schnelle Rückkehr zur Aktivität²**
- **Hohe Therapieeffektivität²**
- **Relpax® ist gut verträglich²**



Pfizer Corporation



Established Products

Fachkurzinformation nebenstehend

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. N. Hasenöhr

■ Immunomodulators and Immunosuppressants for Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis

Filippini G, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008933.

Einführung

Für die Therapie der Multiplen Sklerose (MS) ist eine Reihe von Immunsuppressiva, Immunmodulatoren und monoklonalen Antikörpern verfügbar, deren relative Wirksamkeit bezüglich der Prävention von Schüben bzw. des Aufhaltens der Krankheitsprogression unklar ist, weil es zu wenig direkte Vergleichsstudien gibt.

Studienziel und Methoden

In diesem systematischen Review mit Metaanalyse der Cochrane Collaboration wurden sowohl direkte als auch indirekte Vergleiche herangezogen, um die relative Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Interferon- β -1b, Interferon- β -1a (Rebif und Avonex), Glatirameracetat, Natalizumab, Mitoxantron, Methotrexat (MTX), Cyclophosphamid, Azathioprin, intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und langfristig verabreichten Kortikosteroiden im Vergleich mit einer anderen aktiven Substanz oder mit Placebo zu evaluieren. Das Ergebnis sollte nach Möglichkeit ein Ranking der Therapieoptionen nach ihrer Wirksamkeit und ihrer Nutzen-Risiko-Relation sein.

Ergebnisse

44 Studien mit insgesamt 17.401 randomisierten Teilnehmern wurden in den Review aufgenommen. 23 Studien befassten sich mit schubförmiger MS (RRMS; 9096 Teilnehmer = 52 %), 18 Studien befassten sich mit progredienter MS (n = 7726, 44 %), und in 3 Studien waren Patienten mit beiden MS-Verlaufsformen vertreten (n = 579, 3 %). Die meisten Studien waren von eher kurzer Dauer, die mittlere Studiendauer lag bei 24 Monaten. 33 Studien zu 3 Substanzen (IFN- β , Glatirameracetat, Natalizumab) umfassten 9881 Patienten (66 %) und waren somit für den Hauptteil der Resultate verantwortlich.

In der paarweisen Metaanalyse zeigte sich mit hoher Evidenzqualität, dass Natalizumab und IFN- β -1a (Rebif) bei der Schubprävention einer RRMS während der ersten 24 Behandlungsmonate wirksamer waren als Placebo (Odds Ratio [OR]: 0,32 bzw. 0,45). Die beiden Präparate waren auch wirksamer als IFN- β -1a (Avonex).

IFN- β -1b und Mitoxantron reduzieren wahrscheinlich das Schubrisiko bei RRMS (OR: 0,55 bzw. 0,15), aber die Qualität der Evidenz für diese beiden Präparate wurde nur als mittelgradig eingestuft.

In der Netzwerk-Metaanalyse erwies sich Natalizumab als das wirksamste Medikament (OR vs. Placebo: 0,29), gefolgt von

IFN- β -1a (Rebif; mediane OR vs. Placebo: 0,44), Mitoxantron (mediane OR vs. Placebo: 0,43), Glatirameracetat (mediane OR vs. Placebo: 0,48) und IFN- β -1b (mediane OR vs. Placebo: 0,48).

Allerdings war die Datenlage für einen direkten Vergleich von Mitoxantron und IFN- β -1b mit Placebo nur mittelmäßig und für den direkten Vergleich von Glatirameracetat mit Placebo sehr schlecht. Keine der evaluierten Studien berichtete ein Schub-Outcome nach 3 Jahren Beobachtungszeit.

Für Natalizumab und IFN- β -1a (Rebif) fand sich Evidenz mittlerer Qualität für eine Reduktion des Fortschreitens der Behinderung nach 2 Jahren um 14 % bzw. 10 %, jeweils vs. Placebo.

Natalizumab und IFN- β -1b waren signifikant wirksamer als IFN- β -1a (Avonex) bezüglich der Reduktion der Zahl von RRMS-Patienten, die nach 2 Jahren eine Progression zeigten (Evidenz mittlerer Qualität; OR: 0,62 bzw. 0,35).

In der Netzwerk-Metaanalyse schien Mitoxantron das wirksamste Medikament zur Reduktion der Schubwahrscheinlichkeit nach 2 Jahren zu sein, aber die Qualität der Evidenz für einen direkten Vergleich von Mitoxantron und Placebo wurde als sehr niedrig eingestuft.

Sowohl die paarweise als auch die Netzwerk-Metaanalyse zeigten, dass keines der untersuchten Medikamente wirksam bei der Verhinderung eines Fortschreitens der progredienten MS nach einer Beobachtungszeit von 2 oder 3 Jahren war.

Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung fand sich ausschließlich für Mitoxantron.

Conclusio

Es gibt Evidenz hoher Qualität dafür, dass sowohl Natalizumab als auch IFN- β -1a (Rebif) die Rezidivrate und die Progression der Behinderung im Vergleich zu Placebo reduzieren. Diese Präparate sind bei RRMS auch wirksamer als IFN- β -1a (Avonex).

Natalizumab kann zum Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) führen, vor allem wenn die Therapie > 2 Jahre dauert.

IFN- β -1b, Glatirameracetat und Mitoxantron können ebenfalls Rezidive und das Fortschreiten der Behinderung bei RRMS reduzieren.

Diese Therapien sind mittel- und langfristig mit möglichen unerwünschten Wirkungen assoziiert und ihre Nutzen-Risiko-Relation könnte ungünstig sein.

IFN- β -1a (Avonex), IVIG, Cyclophosphamid und langfristig verabreichte Kortikosteroide haben eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation bei RRMS-Patienten.

Es gibt zu wenige Daten hoher Qualität, um zu klären, ob Azathioprin eine günstige Nutzen-Risiko-Relation aufweist.

Neun Medikamente (IFN- β -1b, IFN- β -1a [Avonex sowie Rebif], Glatirameracetat, Mitoxantron, MTX, Cyclophosphamid, IVIG und langfristig verabreichte Kortikosteroide) wurden auch bei Patienten mit progredienter MS untersucht. Wenige dieser Studien waren von hoher Qualität und für kein Medikament konnte eine Reduktion des Fortschreitens der Behinderung bei progredienter MS gezeigt werden.

Laut den Autoren ist es wichtig, zu bedenken, dass die klinische Wirksamkeit aller untersuchten Präparate jenseits eines Behandlungszeitraums von 2 Jahren unsicher ist, was für eine Erkrankung mit einer Dauer von 30–40 Jahren relevant ist.

Direkte Head-to-head-Vergleiche zwischen Natalizumab und IFN- β -1a (Rebif) sowie zwischen Azathioprin und IFN- β -1a (Rebif) sollten erste Priorität für die klinische MS-Forschung sein und ein Follow-up solcher Studien sollte zwingend vorgeschrieben werden.

Medizintechnik

ulrich medical® zeigt Stärke im Bereich „Wirbelsäule“ und präsentiert sich als Komplettanbieter mit Innovationskraft

**100 Jahre ulrich medical®:
100 % Wirbelsäule**



ulrich medical® gehört seit über 100 Jahren zu den führenden Anbietern von Medizintechnik. Das Unternehmen entwickelt, produziert und vertreibt exzellente Produkte und Komplettlösungen für nahezu jede Herausforderung der Wirbelsäulenchirurgie. Langjährige Erfahrung „Made in Germany“ und die Faszination für die Medizintechnik bilden die Basis des Erfolges.

uCentum®: Das Komplettsystem für alle Anwendungen

ulrich medical® ist einer der bekanntesten Hersteller von Wirbelsäulensystemen und überzeugt bei Neuvorstellungen durch Ideenreichtum und technische Kompetenz. Mit der Einführung des neuen Produktes uCentum™ bekräftigt das Unternehmen seinen Anspruch als Komplettanbieter. Das universale Pedikelschraubensystem für offenen und perkutanen Zugang zur dorsalen Stabilisierung und Korrektur der Stammwirbelsäule (BWS, LWS, Sacrum) bietet umfangreiche Vorteile für den Wirbelsäulenchirurgen. Der modulare Systemaufbau gestattet jedem Anwender eine individuelle Konfiguration; das optimierte Implantatdesign sowie die innovative Instrumentenlösung sorgen für sichere und einfache Handhabung. Die Pedikelschrauben liegen in verschiedenen Ausführungen, Durchmesser und Längen vor und bestehen aus einer biokompatiblen Titanlegierung zur besseren Darstellung im MRT. Polyaxiale kanülierte Pedikelschrauben



Abbildung 1: uCentum®: Das innovativste Stab-Schrauben-System im Wirbelsäulenbereich „made in Germany“.

gewährleisten die sichere Platzierung, insbesondere bei perkutaner Anwendung. Das Gewinde ist seitlich perforiert, um eine Augmentation des Schraubensitzes mittels Knochenzementapplikation bei geschwächtem Knochenlager zu ermöglichen. Vorklemmbare Schrauben erleichtern Repositionen. Das umfangreiche Instrumentarium erlaubt sowohl eine offene als auch perkutane Instrumentierung bei Indikationen wie WS-Degeneration (Instabilitäten, spinale Engen), Spondylolisthese, WS-Destruktion (Tumoren, Entzündungen) und WS-Deformität (Skoliose, Kyphose). Für nahezu jede Indikation im Bereich der Wirbelsäule ist ulrich medical® also Spezialist und hat die optimale Lösung.

obelisc™ setzt Standards und ist weltweit erfolgreich im Einsatz

Der erfolgreiche distrahierbare Wirbelkörperersatz obelisc™ aus biokompatibler Titanlegierung überzeugt durch seine führende Technologie. Er findet als Instrumentarium zur offenen und thorakoskopisch gestützten Implantation Verwendung. Die Knochenanlagerung erfolgt hierbei direkt im und um den Wirbelkörperersatz. Das Implantat sollte immer in Kombination mit einem dorsalen oder ventralen Stabilisierungssystem eingesetzt werden und dient zur Überbrückung von Substanzdefekten bei WS-Destruktionen (Tumoren, Entzündungen) und WS-Frakturen (BWS, LWS). Durch das modulare Baukastensystem ist eine perfekte Anpassung an die anatomischen Bedingungen der BWS und LWS möglich.

pezo™/tezo™: Der passende Cage für jede Indikation

pezo™ ist eine Implantatgruppe zur Abstützung des Zwischenwirbelraums im Bereich der thorakalen, lumbalen und lumbosakralen Wirbelsäule mit dem Ziel der Unterstützung der knöchernen Fusion der Wirbelkörper. Die pezo™-Vorteile sind offensichtlich: Röntgendurchlässigkeit, artefaktfreie Diagnostik in CT und MRT und zuverlässige Lagekontrolle. Zusammen mit den Titan-Cages tezo™ bietet ulrich medical® damit ein Komplettsortiment für die thorakale bis lumbosakrale intersomatische Fusion. Die Implantate sind für alle dorsalen und ventralen Zugänge (PLIF, TLIF, ALIF) geeignet und überzeugen durch ihre anatomische Form und abgerundete Kanten. Das kompatible Instrumentarium ist für alle Zugänge verwendbar. Ein intelligentes Farbkodierungskonzept erleichtert dem Chirurgen die Handhabung. Bei allen Cages ist eine Sterilität von 10 Jahren gewährleistet.

Weitere Informationen:



Ulrich GmbH & Co. KG

Christine Mader

Area Sales Manager Österreich

E-Mail: c.mader@ulrichmedical.com

Bezahlter Text

Efectin® ER: Ein Anti-depressivum mit besonderer Galenik

Der dual wirksame Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Efectin® ER ist in Österreich zur Therapie von Episoden einer Major Depression inklusive der Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe) zugelassen. Zudem kann Efectin® ER auch bei generalisierter Angststörung (GAD), sozialer Angststörung und bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie verordnet werden. Efectin® ER steht in Kapseln zu 75 mg und 150 mg sowie in Packungsgrößen von 10 und 30 Stück zur Verfügung. Efectin® ER ist nach wie vor in der Grünen Box und somit frei verschreibbar [1].

Patenterte Retardform

In den letzten Jahren sind in Österreich mehrere Generika mit dem Wirkstoff Venlafaxin auf den Markt gekommen, auch solche mit retardierter Galenik. Die technisch ausgereifte ER-Galenik des Originalherstellers ist jedoch noch bis 2017 patentiert und kommt daher bei Venlafaxin-Generika nicht zum Einsatz.

In der patentierten „Extended release“- (ER-) Galenik ist der Wirkstoff in mikroverkapselten Sphäroiden einge-



schlossen und wird so verzögert abgegeben. Dies ermöglicht einen gleichmäßigen Plasmaspiegel über den ganzen Tag. Unterschiedliche Auflösungs-geschwindigkeiten von Originalpräparat und Generika können dazu beitragen, dass zu bestimmten Zeitpunkten nach Einnahme unterschiedliche Wirkspiegel bestehen, was wiederum Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit haben könnte. Ergebnisse aus klinischen Studien mit dem Originalpräparat sind daher nicht uneingeschränkt auf Generika übertragbar [2].

Studien mit dem Originalpräparat

Efectin® ER gilt innerhalb der Gruppe der SNRI als die am besten untersuchte Substanz, sowohl in der Indikation Depression also auch bei GAD und SAD. Zudem hat die so genannte PREVENT-Studie mit einem Beobachtungszeitraum

von 2 Jahren gezeigt, dass eine Langzeittherapie mit retardiertem Efectin® ER das Rezidivrisiko bei Depression um 40 % gegenüber der Placebogruppe senken konnte [3].

Literatur:

1. Fachinformation Efectin® ER (Stand: Jänner 2013).
2. Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al. Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. J Clin Psychiatry 2009; 70: 958–66.
3. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. J Clin Psychiatry 2007; 68: 1246–56.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Efectin ER 75 mg Kapseln, Efectin ER 150 mg Kapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Efectin ER 75 mg Kapseln: Eine Hartkapsel, retardiert enthält 84,85 mg Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 75 mg Venlafaxin freie Base. Efectin ER 150 mg Kapseln: Eine Hartkapsel, retardiert enthält 169,7 mg Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 150 mg Venlafaxin freie Base. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Efectin ER 75 mg Kapseln: Mikrokristalline Cellulose, Ethylcellulose, Hypromellose, Talkum, Gelatine, Eisenoxid rot und gelb (E172), Titandioxid (E171), Schellack, Eisenoxid rot (E172), Ammoniumhydroxid, Simeticon, Propylenglycol. Efectin ER 150 mg Kapseln: Mikrokristalline Cellulose, Ethylcellulose, Hypromellose, Talkum, Gelatine, Eisenoxid rot und gelb (E172), Titandioxid (E171), Schellack, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Povidon, Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe). Behandlung der generalisierten Angststörung. Behandlung der sozialen Angststörung. Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf mindestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI nicht eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAOI beendet werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidepressiva; ATC-Code: N06A X16. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien. **Stand der Information:** Jänner 2013. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Quetialan® XR (Quetiapin retard): Effektive und ökonomische Therapie bei Schizophrenie, bipolaren Störungen und depressiven Episoden

Seit 1. Oktober 2012 ist mit der Retardtablette Quetialan® XR erstmals eine langsam freisetzen- de Form des Wirkstoffes Quetiapin als Markengenerikum verfügbar. Quetialan® XR ist in den Indikationen Schizophrenie und bipolare Erkrankung einschließlich Rückfallprävention sowie in der Zusatztherapie bei depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression)¹ frei verschreibbar (Grüne Box).

Die retardierte Form Quetialan® XR bietet in der Akutbehandlung von Schizophrenie und manischen Episoden der bipolaren Erkrankung den Vorteil einer effektiven Dosierung ab dem zweiten Tag durch eine einfache und rasche Titration von 300 mg am ersten Tag, 600 mg am zweiten Tag und auf die Maximaldosis von 800 mg bereits ab dem dritten Tag².

Ein weiterer Vorteil von Quetialan® XR ist die Möglichkeit einer einmal täglichen Verabreichung bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit zur nicht retardierten Form. Die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen ist ebenfalls nicht unterscheidbar [1, 2], jedoch gibt es Hinweise, dass die retar-



dierte Formulierung ein geringeres Sedierungspotenzial aufweist [3]. Diese Faktoren tragen zu einer verbesserten Therapieadhärenz bei, die bei psychiatrischen Patienten generell ein Problem darstellen kann [4].

Quetialan® XR zeichnet sich durch die Möglichkeit der raschen Aufdosierung, die gute Verträglichkeit und eine vergleichbare Wirksamkeit zur nicht retardierten Form von Quetialan® aus. Gerot Lannach erweitert mit Quetialan® XR somit die Palette an bewährten Antipsychotika-Wirkstoffen.

Quetialan® XR ist in den Wirkstärken 50, 200, 300 und 400 mg erhältlich. Für die Dauertherapie stehen die 300- und 400-mg-Wirkstärken in einer 60-Stück-Packung zur Verfügung. Das Produktportfolio der Quetialan® XR-Retardtablets stellt eine echte ökonomische Alternative zum Erstanbieter dar, das Einsparungspotenzial beträgt bis zu € 70,- pro Packung³.

Quetialan® XR Retardtablets zu 50 mg sind zum Preis der Rezeptgebühr mittels Verschreibung auf Privatrezept er-

hältlich. Das bedeutet eine Einsparung zu 100 % für die Krankenkassen und für Sie als behandelnden Arzt eine kostenneutrale Verordnung.

Literatur:

1. Peuskens J. The management of schizophrenia: focus on extended-release quetiapine fumarate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 549–64.
2. Cristancho MA, Thase ME. The role of quetiapine extended release in the treatment of bipolar depression. *Adv Ther* 2010; 27: 774–84.
3. Datto C, Berggren L, Patel JB, et al. Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: a randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clin Ther* 2009; 31: 492e502.
4. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al.; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 12): 5–19.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH
Mag. (FH) Heidrun Valencak
A-8502 Lannach
Schlossplatz 1
Tel.: +43/3136/82577-211
E-Mail:
heidrun.valencak@gl-pharma.at

¹ Bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben.

² Schizophrenie: einschließlich Rückfallprävention; bipolare Erkrankung (mittelgradige bis schwere manische Episoden); Fachinformation Quetialan® XR (Stand: Juni 2012).

³ Preisvergleich Quetialan® XR 400 mg 60 Stk. vs. Seroquel XR® 400 mg 60 Stk. KP, WVZ 08/2013.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 183

Quetialan® XR 50 mg-Retardtablets, Quetialan® XR 200 mg-Retardtablets, Quetialan® XR 300 mg-Retardtablets, Quetialan® XR 400 mg-Retardtablets.
Zusammensetzung: 1 Retardtablette enthält 50/200/300/400mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** 50/200/300/400 mg: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, leichtes Magnesiumoxid, Carrageen (E 407), Povidon K 30, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** 50mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid Gelb (E 172), Eisenoxid Rot (E 172). 200/300mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid Gelb (E 172). 400mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400. **Anwendungsgebiete:** Quetialan® XR wird verwendet zur – Behandlung der Schizophrenie, einschließlich der Rückfallprävention bei mit Quetialan® XR stabil eingestellten Patienten; – Behandlung der bipolaren Erkrankung (zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung, zur Behandlung von Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung, zur Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben). – Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben. Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetialan® XR beachten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie HIV-Proteasehemmern, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine und Thiazepine, Quetiapin. **ATC-Code:** N05A H04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 50 und 200mg: 10, 30 Stück; 300 und 400mg: 10, 60 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewinnschadenseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!**
update: 06.2012

Azilect®: Gut verträglich und wirksam

Azilect® ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit als Monotherapie (ohne L-Dopa) und als Zusatztherapie (mit L-Dopa) indiziert. Azilect® ist ein moderner, selektiver und irreversibler MAO-B-Hemmer der zweiten Generation [1]. Azilect® (Einnahme 1× täglich) ist in der hellgelben Box (RE2) des Erstattungskodex und daher verschreibbar. Es wird erstattet bei Parkinson als Zusatztherapie zu L-Dopa, wenn Entacapon nicht vertragen wird, oder als Alternative zu Entacapon, wenn trotz eines Dosissplittings von L-Dopa Wirkungsfluktuationen auftreten [2]. Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde in mehreren kli-

nischen Studien bewiesen. Als Monotherapie bei frühem Parkinson wird die Symptomatik der Erkrankung verbessert und somit auch der Einsatz von L-Dopa verzögert [3]. Als Kombinationstherapie zu L-Dopa verringert Azilect® im späteren Krankheitsstadium die tägliche „OFF“-Zeit bei gleichzeitiger Steigerung der „ON“-Zeit ohne störende Dyskinesien [4, 5]. Die Verträglichkeit von Azilect® ist sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie sehr gut [1].

Literatur:

1. Fachinformation Azilect® (Stand: April 2012)
2. Erstattungskodex (Stand: August 2013)
3. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002; 59: 1937–43.

4. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol 2005; 62: 241–8.

5. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al.; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005; 365: 947–54.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Lundbeck Austria GmbH
Mag. (FH) Sebastian Nikitsch
A-1200 Wien
Dresdnerstraße 82
E-Mail: sebn@lundbeck.com

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 191

AZILECT 1 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin (als Mesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph. Eur.), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Azilect ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Fachinformation Abschnitt 6.1). Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel z.B. Johanniskraut) oder Pethidin (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). Mindestens 14 Tage müssen zwischen dem Absetzen von Rasagilin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen. Rasagilin ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Monoaminoxidase-B-Hemmer, ATC-Code: N04BD02. **Inhaber der Zulassung:** Teva Pharma, Kirchzarten, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.**

Xarelto 15 mg/20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 15 mg-Filmtablette enthält 24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (3350), Titanoxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung, wie z.B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Apixaban, Dabigatran etc.), außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft u. Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Die Anwendung von Rivaroxaban wird **nicht empfohlen** bei Patienten: mit einer schweren Nierenfunktions-einschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), – die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten, – mit einem erhöhten Blutungsrisiko und, da keine Daten vorliegen, bei Patienten: – unter 18 Jahren, – mit künstlichen Herzklappen, – mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, – die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden. Die Anwendung sollte **mit Vorsicht erfolgen** bei Patienten: – mit erhöhtem Blutungsrisiko, – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min), – mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen, – die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, – die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung sowie für Patienten mit einer TVT/LE, deren abgeschätztes Blutungsrisiko überwiegt, gelten spezielle Dosisempfehlungen. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale u. abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt, Nierenfunktionseinschränkung, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, postoperative Blutungen, Bluterguss, Wundsekretion. *Gelegentlich:* Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, Unwohlsein, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut, LDH, Lipase, Amylase, GGT. *Selten:* Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma (gelegentlich beobachtet bei der Präventionstherapie nach einem ACS nach perkutaner Intervention). *Häufigkeit nicht bekannt:* Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs- /Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand der Information:** Juni 2013

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation.

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATCCode: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter $\geq$ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Stand: 09/2013

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen der Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die

praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden.

- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Jellinger KA. Kurze Geschichte der Neurowissenschaften in Österreich. J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10: 5–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (Hrsg). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
Beispiele:
 - **Interessenkonflikt:** Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
 - **Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich

ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweis Pfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich ist eine Einreichung per E-Mail ist erwünscht. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43 (0)2231/61258-0
Fax +43 (0)2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr



Das ORIGINAL
mit der einzigartigen
GALENIK RETARDIERT

24h

Gleichmäßiger Wirkstoffspiegel
über den ganzen Tag.

www.nein-zur-depression.at



Fachkurzinformation siehe Seite 203