

# Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall

Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS) und Schweizerische Herzstiftung (SHS)<sup>1</sup>

Patienten mit durchgemachtem ischämischen Schlaganfall haben ein hohes Risiko, im Laufe der folgenden 5 Jahre zu versterben (44%) oder ein Rezidiv (20–40%) zu erleiden. Die Sekundärprävention reduziert dieses Risiko durch Behandlung der vaskulären Risikofaktoren, Thrombendarterektomie von  $\geq 70\%$  (bzw.  $\geq 60\%$ ) Karotisstenosen und Antikoagulation von emboligenen Herzerkrankungen. Falls sich keine Indikation für eine chirurgische Behandlung einer Karotisstenose oder eine Antikoagulation findet, werden Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt. Aspirin und in einigen Zentren das Kombinationspräparat Aspirin-Dipyridamol sind erste Wahl. Clopidogrel hat Ticlopidin ersetzt und ist zweite Wahl, in einigen Zentren bei Hochrisikopatienten erste Wahl.

## Einleitung

Nach einem ischämischen Schlaganfall sind die Langzeitmortalität sowie das Rezidivrisiko erhöht [1]. Diese Risiken werden im wesentlichen durch den Typ und die Ursache des Schlaganfalls sowie assoziierte Erkrankungen bestimmt [1]. Die Mortalität beträgt

## Lernziele

- Indikation und Kontraindikation zur Karotis-thrombendarterektomie
- Indikation und Dosierung der oralen Antikoagulation
- Indikation und Dosierung der Thrombozytenaggregationshemmer

8–15% nach 30 Tagen, 31% nach 3 Jahren und 44% nach 5 Jahren [2]. Dabei wird die Langzeitmortalität in 43% durch ein Schlaganfallrezidiv oder eine Herzerkrankung verursacht. Die Mortalität ist bei lakunären Insulten am geringsten, höher bei atherothromboembolischen und am höchsten bei kardial-embolischen Insulten. Weitere Prädiktoren der Langzeitmortalität sind Patientenalter und Herzerkrankung, mögliche Prädiktoren Herzinsuffizienz und Hyperglykämie [2].

Das Risiko eines Schlaganfallrezidivs beträgt in den ersten 30 Tagen 1–4% [1, 3]. Nach einem Jahr steigt das Rezidivrisiko auf 5–25% und nach 5 Jahren auf 20–40% an [2, 4–6]. Am häufigsten rezidivieren atherothromboembolische, seltener kardial-embolische und am wenigsten lakunäre Insulte [2, 4]. Risikofaktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko sind Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Karotisstenosen, Aortenbogenplaques, vorhergehende transiente ischämische Attacke (TIA) oder Hirninfarkt [2, 4, 6–8]. Mögliche Risikofaktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko sind Rasse, schwerer Alkoholabusus, Lipoprotein (a) und Antikardiolipin-Antikörper [1].

Zusammenfassend sollten zur Abschätzung der Prognose des individuellen Patienten dessen Schlaganfallsyndrom und -ursache sowie die assoziierten Risikofaktoren bekannt sein. Die Kenntnis der Schlaganfallursache erlaubt die Einleitung der adäquaten Sekundärprävention (Tabelle 1). In der Folge werden die verschiedenen prophylaktischen Massnahmen diskutiert.

## Modifikation der Risikofaktoren

### Arterielle Hypertonie

Die Wirksamkeit der Hypertoniebehandlung in der Primärprävention des Schlaganfalls ist durch zahlreiche kontrollierte, prospektiv-randomisierte Studien belegt [9]. In der «Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)»-Studie konnte u.a. gezeigt werden, dass der ACE-Hemmer Ramipril auch in der Schlaganfallsekundärprävention wirksam ist. Im Vergleich zu Placebo reduzierte Ramipril das absolute Schlaganfallrisiko innerhalb von 5 Jahren um 6% (Ramipril 10 mg/d versus Placebo, Insultrate 20 vs. 26%), was einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 36% entspricht [9]. Entsprechend müssen 11 Patienten 5 Jahre lang mit 10 mg Ramipril behandelt werden, um einen Schlaganfall zu verhindern. Mehrere

1 Folgende Personen haben zur Erstellung der Fachartikel beigetragen: M. Arnold, Bern; A. Barth, Bern; C. Bassetti, Bern; R. Baumgartner, Zürich (Redaktor dieses Artikels); S. Beer, Valens; J. Bogousslavsky, Lausanne; A. Carota, Lausanne; A. Carruzzo, Lausanne; G. Devuyst, Lausanne; A. Dupont, Basel; S. Engelter, Basel; P. Erne, Luzern; F. Fluri, Basel; R. Guzman, Bern; HJ. Hungerbühler, Aarau; HG. Imhof, Zürich; E. Keller, Zürich; H. Keller, Zürich; J. Kesselring, Valens; J. Le Floch-Rohr, Genève; K. Lövblad, Bern; P. Lyrer, Basel; F. Mahler, Bern; A. Marx, Lugano; H. Mattle, Bern; B. Meier, Bern; R. Mordasini, Bern; M. Mosso, Zürich; F. Müller, Scherzingen; S. Osswald, Basel; M. Reichhart, Lausanne; L. Remonda, Bern; D. Rüfenacht, Genève; W. Rutishauser, Genève; R. Sztajzl, Genève; L. Regli, Lausanne; J. Rem, Basel; G. Schroth, Bern; C. Städler, Lugano; P. Stierli, Aarau; M. Sturzenegger, Bern; B. Tettborn, St. Gallen; C. Tosi, Lugano; B. Weder, St. Gallen; S. Windecker, Bern

## Korrespondenz:

PD Dr. Ralf W. Baumgartner

Universitätsspital

Neurologische Klinik

Frauenklinikstrasse 26

CH-8091 Zürich

Tel. 01 255 56 86, Fax 01 255 43 80

E-mail: ralf.baumgartner@nos.usz.ch

prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien, welche die Wirkung von Antihypertensiva in der Schlaganfallsekundärprävention untersuchen, sind noch nicht beendet. Das Behandlungsziel ist ein Blutdruck von <140/<90 mm Hg. Bei hochgradigen Obstruktionen oder Verschlüssen der hirnzuführenden Arterien werden oft Blutdruckwerte von 140–160/90–95 mm Hg empfohlen, obwohl nicht klar ist, ob eine derartige Massnahme das Schlaganfallrisiko senkt oder erhöht.

#### Diabetes mellitus

Lediglich die «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS 34) konnte zeigen, dass eine Behandlung von übergewichtigen Typ-II-Diabetikern das Risiko eines erstmaligen ischämischen Schlaganfalls reduziert [10]. Studien zur Wirkung einer Diabetesbehandlung in der Sekundärprävention von Schlaganfällen liegen nicht vor. Aus neurologischer Sicht sollte jeder Diabetes behandelt werden, da er die Schlaganfallmorbidity und -mortalität sowie das Risiko eines Rezidivs erhöht. Das Behandlungsziel ist identisch wie bei der Schlaganfallprimärprävention.

#### Rauchen

Das Behandlungsziel ist das Sistieren des Rauchens. Entsprechende Sekundärpräventionsstudien liegen nicht vor.

#### Hypercholesterinämie

Die Wirksamkeit von Statinen [11–14] und Gemfibrozil [15] in der Schlaganfallprimärprävention bei Dyslipidämien ist etabliert. In einer posthoc Subgruppenanalyse der «Cholesterol and Recurrent Events (CARE)»-Studie [13] wurde bei Herzpatienten die sekundärpräventive Wirkung auf ischämische Schlaganfälle von Pravastatin mit Placebo bei 122 Patienten verglichen [16]. Dabei bewirkte Pravastatin nach einer medianen Beobachtungszeit von 5 Jahren eine nicht signifikante absolute Risikoreduktion (ARR) von 9,0% (Pravastatin 40 mg/d vs. Placebo, Insultrate 17,7 vs. 26,7%), was einer RRR von 37% entspricht [16]. Prospektive, randomisierte Studien, welche die sekundärpräventive Wirkung von Lipidsenkern beim Schlaganfall untersuchen, sind unterwegs. Gemäss den Empfehlungen der Arbeitsgruppe «Lipide und Atherosklerose» (AGLA) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie sollte beim Vorliegen von 2 der 3 möglichen «Lipidkriterien» (Totalcholesterin >5,0 mmol/l, Quotient Totalcholesterin / HDL-Cholesterin >5, LDL-Cholesterin >3 mmol/l) eine medikamentöse Lipidsenkung erfolgen. Die Empfehlungen zur Diät- und Medikamentenwahl sind im Kapitel «Schlaganfallprimärprävention» bereits aufgeführt.

#### Weitere vaskuläre Risikofaktoren

Studien über die sekundärpräventive Wirkung der Behandlung weiterer vaskulärer Risikofaktoren wie des schweren Alkoholkonsums (>60 g Alkohol/d), von geringer körperlicher Aktivität, einer Hyperho-

mozysteinämie sowie einer Hormonersatzbehandlung bei postmenopausalen Frauen [17, 18] liegen nicht vor. Die Behandlungsempfehlungen sind deshalb identisch wie bei der Schlaganfallprimärprävention.

#### Karotischirurgie (Tabellen 1 und 2)

Das *Hauptziel der Karotischirurgie* besteht in der Beseitigung der arteriellen Emboliequelle. Im Gegensatz zur chirurgischen oder endovaskulären Behandlung einer koronaren Herzkrankheit oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist die Verbesserung der Durchblutung nicht das primäre Behandlungsziel. Die angiographische *Quantifikation von Karotisstenosen* benutzt entweder den lokalen (ECST-Methode) oder den distalen (NASCET-Methode) Stenosegrad (vgl. Abschnitt über Primärprävention). Falls nicht besonders erwähnt, verwenden wir in der folgenden Diskussion den distalen Stenosegrad.

#### Indikation zur Karotisthrombendarterektomie

Mit zunehmendem Stenosegrad nimmt das Risiko eines Schlaganfalls zu. Das Risiko perioperativer Schlaganfälle hängt hingegen nicht vom Grad der Karotisstenose ab. Deshalb hat die Karotisthrombendarterektomie erst ab einem Stenosegrad von 50% einen positiven Effekt, der mit zunehmendem Stenosegrad zunimmt. Die «North American Symptomatic Carotid Endarterectomy (NASCET)»-Studie [8, 19, 20] und das «European Carotid Surgery Trial» (ECST) [21, 22] haben gezeigt, dass die Thrombendarterektomie bei  $\geq 70$ prozentigen Karotisstenosen für den Patienten vorteilhaft ist, solange die perioperative Morbidity und Mortalität weniger als 6% betragen [8]. Nach 2<sup>1/2</sup> bis 3 Jahren gleicht sich das Schlaganfallrisiko bei operierten und nicht operierten Patienten an und beträgt in den nächsten 5 Jahren 2–3% per annum [8, 22]. Deshalb ist eine Thrombendarterektomie von symptomatischen  $\geq 70$ prozentigen Karotisstenosen, deren Symptome vor mehr als 2<sup>1/2</sup> Jahren aufgetreten sind, von geringem Wert.

Zurzeit ist unklar, welches die optimale Therapie für 50- bis 69prozentige Karotisstenosen ist. In der ECST-Studie fand sich ein eindeutiger Vorteil für die Thrombendarterektomie von 60- bis 78prozentigen Karotisstenosen (80–89prozentige Stenose nach der ECST-Methode). Daraus leiten verschiedene Autoren ab, dass bereits  $\geq 60$ prozentige Karotisstenosen thrombendarterektomiert werden sollten. Dagegen war der Vorteil für die Karotischirurgie von 50- bis 69prozentigen Karotisstenosen in der NASCET-Studie gering, und insbesondere konnten invalisierende Schlaganfälle und Todesfälle nicht signifikant reduziert werden. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den 50–59prozentigen und den 60–69prozentigen Stenosen. Die Autoren der NASCET-Studie betonen, dass die Thrombendarterektomie von 50- bis 69prozentigen Karotisstenosen nur unter zwei Voraussetzungen in Betracht gezogen werden kann [8]:

**Tabelle 1**

Schlaganfallsekundärprävention nach arteriellem ischämischen Hirninsult (vgl. Text).

Ursache	Erste Wahl	Zweite Wahl
Aortenplaques IV-V*	ASS, AK bei Plaque V*	AK
A. carotis interna		
Stenose ≥70%	Endarterektomie und ASS	ASS, PTA ± Stent
60–69%	Endarterektomie und ASS	ASS, PTA ± Stent
50–59%	ASS	Endarterektomie, Tc-Hemmer
<50%	ASS	Tc-Hemmer
Verschluss und Vasomotorenreserve abnorm	ASS ASS, EC-IC-Anastomose und ASS	AK
A. carotis communis		
Stenose ≥70%	ASS, AK, Endarterektomie	PTA ± Stent
Verschluss und Aa.carotis interna und externa offen	ASS, AK, Endarterektomie und/oder Bypass	
A. anonyma (Truncus brachiocephalicus)		
Stenose ≥70%	ASS, AK, Endarterektomie, PTA ± Stent	
Verschluss	ASS, AK, Bypass, PTA ± Stent	
Intrakranielle Stenose ≥50%	ASS, AK	PTA
Kardiale Embolie	AK	ASS 300 mg/d
Paradoxe Embolie bei Rechts-Links-Shunt	ASS, AK	Verschluss (chirurgisch, endovaskulär)
Karotis- und Vertebralisdissektion	AK	
Keine Indikation für Chirurgie oder AK	ASS, ASS-DP	Clopidogrel

AK = orale Antikoagulation (Ziel-INR: 2.5, Bereich: 2-3); ASS = Aspirin (100-300 mg/d); ASS-DP = Aspirin 50 mg/d und Dipyridamol 400 mg ret/d; Clopidogrel = 75 mg/d; PTA = perkutane transluminale Angioplastie; Tc-Hemmer = ASS-DP oder Clopidogrel; \*IV: Diameter ≥4 mm, V: Mobil

**Tabelle 2**

Unabhängige Prädiktoren von Insult und Tod bei Karotisendarterektomie.

	Odds Ratio (95% CI) <sup>A</sup>	Korrigiertes Relatives Risiko (95% CI) <sup>B</sup>
Okuläre vs. zerebrale Ischämie	0.46 (0.24-0.91) {p < .02}	2.3 (1.1-5.0) {p < .05}
Frau vs. Mann	1.41 (1.16-1.70) {p < .0005}	1.1 (0.7-1.8) NS
Systolischer Blutdruck >180 vs ≤180 mm Hg	1.93 (1.22-3.04) {p < .005}	Unkontrollierte Hypertonie war Ausschlusskriterium
Periphere arterielle Verschlusskrankheit vorhanden vs fehlend:		
Stadium ≥I	1.44 (1.17-1.79) {p < .0007}	?
Stadium II	?	NS
Linksseitige vs. rechtsseitige Endarterektomie	NS	2.3 (1.4-3.6) {p < .05}
Adäquate Läsion im Schädel-CT vorhanden vs fehlend	NS	1.8 (1.2-2.8) {p < .05}
Kontralaterale Karotis zu vs. offen	NS	2.2 (1.1-4.5) {p < .05}
Plaques irregulär/ulzeriert vs. glatt	NS	1.5 (1.1-2.3) {p < .05}

CI = Konfidenzintervall; CT = Computertomogramm; NS = nicht signifikant; RR = relative Risikoreduktion; <sup>A</sup> ECST-Studie<sup>22</sup>; <sup>B</sup> NASCET-Studie<sup>8</sup>

1. Die Rate für perioperative Todes- und schwere Schlaganfälle, prospektiv durch unabhängige Untersucher erfasst, beträgt <2%.
2. Das individuelle, präoperativ zu erfassende Risikoprofil des Schlaganfallpatienten wird berücksichtigt.

Dabei sind einerseits Risikofaktoren für perioperative Komplikationen zu beachten (Tab. 2). Andererseits profitieren Patienten mit einem hohen postoperativen

Langzeitschlaganfallrisiko wie Männer (versus Frauen) [8], Patienten mit einem Insult (versus TIA) [8], hemisphärischen (versus retinalen) Durchblutungsstörungen [8] und mit nachgeschalteten intrakraniellen (versus keine) Stenosen [19] besonders von einer Thrombendarterektomie. Entsprechend sind die besten Operationskandidaten Patienten, die ein erhöhtes Langzeitschlaganfallrisiko und ein normales (Männer, Patienten ohne Claudicatio intermittens) oder gar ein erniedrigtes (z.B. Patienten mit retinalen

Durchblutungsstörungen) Risiko von perioperativen Komplikationen aufweisen. Die Seite der Lokalisation der Karotisstenose, das zusätzliche Vorhandensein einer passenden Läsion im kraniellen Computer- oder Kernspintomogramm, der angiographische Nachweis einer irregulären oder ulzerierten Oberfläche der Karotisstenose und ein Verschluss der kontralateralen Karotis beeinflussen die Indikation zur Karotisthrombendarterektomie nur wenig, da die diesbezüglichen Ergebnisse in den ECST- [23] und NASCET-Studien [24] widersprüchlich sind. Hingegen stellt eine Claudicatio intermittens ein erhöhtes perioperatives Risiko dar.

Nicht indiziert ist die Karotisthrombendarterektomie bei <50prozentigen Stenosen [8].

#### Karotisthrombendarterektomiekomplicationen

Gemäss internationaler Definition handelt es sich dabei um Ereignisse, die im Verlauf der präoperativen Abklärungen (z.B. Angiographiekomplication), während der Thrombendarterektomie oder in den ersten 30 Tagen danach auftreten und *prospektiv durch unabhängige Untersucher erfasst werden*. Diese Art der Komplicationserfassung ist unerlässlich, da Studien, bei denen Thrombendarterektomiekomplicationen retrospektiv und durch Chirurgen erfasst wurden, eine dreimal geringere Komplicationsrate zeigten als Studien, bei denen Komplicationen prospektiv durch Neurologen dokumentiert wurden [25].

*Internistische Komplicationen* fanden sich bei 8,1% der operierten Patienten der NASCET-Studie [26]. Sie waren meist (7,9%) transient, verlängerten die Hospitalisationsdauer in 2,7%, und beinhalteten Myokardinfarkte in 0,8%, Arrhythmien einschliesslich Vorhofflimmern in 1,6% bzw. 0,8%, Herzinsuffizienz in 1%, und Angina pectoris in 1,3% der Fälle [26]. 5 Patienten (0,4%) verstarben, 3 infolge Myokardinfarkt und 2 infolge plötzlichen Herztodes [26]. Die konservativ behandelten Patienten zeigten etwa dreimal weniger häufig die gleichen internistischen Komplicationen, die jedoch nie tödlich verliefen. *Perioperative Wundkomplicationen* wie Hämatome und Infektionen traten bei 9,3% der NASCET-Patienten auf [24]. Sie verliefen komplikationslos und verlängerten die Hospitalisationsdauer nicht in 5,4%, führten zu einer Reoperation oder Rehospitalisation in 3,7% und zu schweren neurologischen Komplicationen oder Tod in 0,3% der Fälle [24]. *Perioperative Läsionen der Hirnnerven VII, X, XI, und XII* traten in 8,6% der NASCET-Patienten auf (VII: 2,2%; X: 2,5%; XI: 0,2%; XII: 3,7%) [24]. Sie erholten sich vollständig in 7,9% der Fälle, in den übrigen Fällen verlängerten sie die Hospitalisationsdauer und/oder führten zu einer Rehospitalisation und/oder bildeten sich nur unvollständig zurück [24].

#### Peri- und postoperative orale Aspirindosis

Aufgrund der Ergebnisse der NASCET-Studie wurde bis vor kurzem eine peri- und postoperative Aspirindosis von  $\geq 650$  mg/d empfohlen. Die prospektive, randomisierte «Aspirin and Carotid Endarterectomy (ACE)»-Studie hat jedoch gezeigt, dass eine präope-

rativ begonnene und 3 Monate nach der Operation fortgesetzte Behandlung mit 81 oder 325 mg Aspirin weniger Schlaganfälle, Herzinfarkte und vaskuläre Todesfälle nach 3 Monaten als eine Dosis von 625 oder 1300 mg Aspirin zur Folge hat (ARR: 2,2%; Ereignisrate tiefe versus hohe Aspirindosis 6,2 vs 8,4%; RRR 26%;  $p = .03$ ) [27]. Deshalb beträgt die optimale peri- und postoperative Aspirindosis 81–325 mg/d.

#### Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit oder ohne Stentimplantation bei Karotisstenosen

Die Ergebnisse prospektiver, kontrollierter und randomisierter Studien, welche die Wirksamkeit einer PTA mit oder ohne Stentimplantation bei Karotisstenosen untersucht haben, liegen nicht vor [28]. Zurzeit liegen wenige veröffentlichte prospektive, monozentrische Studien vor, welche vor allem die Wirksamkeit der PTA mit Stentimplantation untersucht haben [29, 30]. Yadaw et al. fanden bei 74 symptomatischen und 52 asymptomatisch behandelten Karotisstenosen perioperative Schlaganfall- und Todesraten von 10,8 bzw. 3,8% (schwere Insulte und Todesfälle 4,1 bzw. 0,0%) [30]. Der technische Erfolg war 100%, die Reststenosen betragen  $2 \pm 5\%$ . Kleine Serien weisen darauf hin, dass die Karotis-PTA mit Stentimplantation möglicherweise eine geringere Komplicationsrate als die Thrombendarterektomie bei gewissen Indikationen wie Verschluss der kontralateralen Karotis [31], Rezidivstenose nach Thrombendarterektomie [32], konkomittierendes Auftreten von hochgradiger Karotisstenose und schwerer koronarer Herzkrankheit [33] und andere Hochrisiko-patienten [34, 35] hat. Zurzeit werden Karotisstents im Rahmen von Studien oder selten im Rahmen der oben genannten Indikationen eingesetzt.

#### Karotisverschluss

In den meisten Fällen ist eine verschlossene A. carotis interna (ICA) nicht revascularisierbar, da sich der distale Thrombus bis nach intrakraniell ausgedehnt hat. Selten ist die intrakranielle Thrombusausdehnung noch nicht erfolgt, so dass die ICA nur segmental verschlossen ist [36]. Die Diagnose dieser ultrasonographisch kaum erfassbaren Segmentverschlüsse erfolgt durch die Katheterangiographie. Dabei zeigen Spätbilder eine retrograde Füllung der extrakraniellen ICA über intrakranielle Anastomosen. Eine noch seltenere Form des Segmentverschlusses tritt auf, wenn ein Ast der A. carotis externa von der ICA abgeht, so dass eine Kollaterale entsteht und der Karotisverschluss sich nicht nach intrakraniell ausdehnt. In dieser Situation wird die ICA durch den abnorm abgehenden und retrograd durchströmten Externaast versorgt. Segmentverschlüsse sind oft revascularisierbar, wobei prospektiv-randomisierte Studien fehlen. Es ist auch unklar, ob alle ultrasonographisch diagnostizierten, symptomatischen Karotisverschlüsse angiographiert werden sollen, da die

Häufigkeit von Segmentverschlüssen nicht bekannt ist. Karotisverschlüsse mit schlechter zerebraler Vasomotorenreserve haben ein erhöhtes Langzeitschlaganfallrisiko [37]. Die Vasomotorenreserve kann durch verschiedene Verfahren wie transkranielle Dopplersonographie, Single-Photon- oder Positronen-Emissionstomographie erfasst werden. Die einzige potentiell erfolgreiche Therapie besteht im Anlegen einer extra-intrakraniellen Gefässanastomose zwischen Ästen der A. temporalis superficialis und A. cerebri media. Da nur eine Minderzahl aller Karotisverschlüsse eine schlechte Vasomotorenreserve hat und da es nicht sicher ist, dass die oben genannte Gefässanastomose das Langzeitschlaganfallrisiko senkt, werden diesbezügliche Abklärungen und Behandlungen uneinheitlich durchgeführt.

#### Stenose und Verschluss von A. carotis communis und A. anonyma

Bifurkationsnahe Stenosen der A. carotis communis (CCA) werden wie Karotisstenosen behandelt. Die seltenen hochgradigen Stenosen und Verschlüsse der mittleren und proximalen CCA und der A. anonyma (Truncus brachiocephalicus) sind nicht im Rahmen von prospektiv-randomisierten Therapiestudien untersucht worden. Deshalb muss individuell entschieden werden, ob ein chirurgisches (oft mit Thorakotomie verbunden), endovaskuläres oder konservatives (meist Thrombozytenaggregationshemmer) Vorgehen angezeigt ist. Bei CCA-Verschlüssen ist es wichtig zu wissen, ob die ipsilateralen Aa. carotis interna und externa offen sind, da dann eine chirurgische Revaskularisation mittels Thrombendarrektomie und/oder Bypass möglich sind [38].

#### Intrakranielle Stenosen

Die «Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID)»-Studie hat gezeigt, dass die orale Antikoagulation der Behandlung mit Aspirin in der Schlaganfallsekundärprävention bei symptomatischen,  $\geq 50$ prozentigen intrakraniellen Stenosen überlegen ist [39]. Diese Studie hat jedoch Limitationen wie ihr retrospektives Design, die Untersuchung eines selektionierten Patientengutes und das Fehlen von einheitlichen Dosierungen der verwendeten Antithrombotika [39]. Ausserdem fand eine später veröffentlichte Arbeit der WASID-Autoren, dass Patienten mit  $\geq 50$ prozentigen vertebrobasilären Stenosen nicht von einer oralen Antikoagulation profitieren [40]. Deshalb ist zurzeit die optimale konservative Behandlung von symptomatischen intrakraniellen Stenosen unklar. Eine endovaskuläre Therapie kann in Ausnahmefällen bei rezidivierenden, konservativ nicht beherrschbaren, zerebralen Durchblutungsstörungen erwogen werden [41].

#### Aortenbogenplaques

Diagnose und Durchmesserquantifikation von Aortenplaques erfolgt mittels der transösophagealen Echokardiographie [7]. Aortale Plaques, die vor dem Abgang der linken A. subclavia lokalisiert sind und einen Durchmesser von  $\geq 4$  mm (Grad IV) aufweisen, sind ein Risikofaktor für rezidivierende zerebrale Infarkte [7, 42]. Das Schlaganfallrisiko ist am höchsten bei nicht verkalkten Grad-IV-Plaques [43]. Es existieren keine kontrollierten, prospektiv-randomisierten Studien, welche die Wirksamkeit einer präventiven Therapie untersucht haben, so dass die optimale Behandlung bei Aortenplaques IV unklar ist. Entsprechend wird meist die Gabe von Aspirin in einer Dosis von 300 mg/d empfohlen. Die Ergebnisse einer prospektiven, jedoch nicht randomisierten und ohne Kontrolle der Medikamentendosis durchgeführten Studie weisen darauf hin, dass die orale Antikoagulation den Thrombozytenaggregationshemmern Aspirin oder Ticlopidin überlegen sein könnte [44]. Obwohl entsprechende prospektiv-randomisierte Studien fehlen, wird allgemein empfohlen, die seltenen mobilen (Grad V) Aortenplaques unabhängig von ihrem Durchmesser mit Antikoagulation zu behandeln. Die empfohlene Internationale Normalisierte Ratio (INR) ist identisch wie bei kardialen Emboliequellen (Ziel-INR 2,5, Bereich 2–3).

#### Kardiale Emboliequelle

Das «European Atrial Fibrillation Trial» (EAFT) ist die einzige kontrollierte, prospektive und randomisierte Schlaganfallsekundärpräventionsstudie, welche die Wirksamkeit der oralen Antikoagulation bei einer kardialen Emboliequelle – dem nicht-rheumatischen Vorhofflimmern – untersucht hat [6]. Dabei wurden 669 Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall in drei Behandlungsgruppen (orale Antikoagulation mit einem INR von 2,5–3,9; Aspirin 300 mg/d; Plazebo) während durchschnittlich 2,3 Jahren verfolgt. Es zeigte sich, dass die Antikoagulation per annum zu einer absoluten Schlaganfallrisikoreduktion von 6% im Vergleich zu Aspirin (Schlaganfallhäufigkeit 4 versus 10%) und von 8% im Vergleich zu Plazebo (Schlaganfallhäufigkeit 4 versus 12%) führt. Dies entspricht einer RRR von 62% versus Aspirin ( $p = .001$ ) und von 67% versus Plazebo ( $p < .001$ ). Andere zu Hirnembolien führende Herzerkrankungen wie das rheumatische Vorhofflimmern, das Sick-Sinus-Syndrom, der anteriore Myokardinfarkt, kardiale Thromben oder Aneurysmen und die dilatative Kardiomyopathie werden analog behandelt. Der optimale INR bei der Antikoagulation von Patienten mit mechanischen Herzklappen ist umstritten, oft wird ein tieferer INR bei den weniger emboligenen Aortenklappen gewählt. Eine prospektive, randomisierte und plazebo-kontrollierte Studie konnte zeigen, dass die zusätzlich Gabe von täglich 100 mg Aspirin zu einer oralen Antikoagulation mit einem Ziel-INR von 3,0–4,5 bei Patienten mit mechanischen Herzklappen das Risiko

von schweren systemischen Embolien sowie Hirninsulten und vaskulären Todesfällen signifikant reduziert [45]. In dieser Studie war der INR bei 60% der Patienten nicht im Zielbereich, bei 12%  $<2,0$  und bei 11%  $>4,5$ . Deshalb empfehlen Cannegieter et al. eine konsequente orale Antikoagulation mit einem Ziel-INR von 3–4,5 [46]. Wegen der in der SPIRIT-Studie («Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial») [47] gefundenen Blutungskomplikationen erscheint auch bei Patienten mit mechanischen Herzklappen und durchgemachtem Schlaganfall ein Ziel-INR von 2,5 (Bereich 2–3) empfehlenswert. Patienten mit Vorhofflimmern oder bakterieller Endokarditis und zerebralen Embolien sollten operiert bzw. antibiotisch behandelt werden. Eine Antikoagulation ist bei Endokarditis wegen der Gefahr von intrakraniellen Blutungen nicht angezeigt. Die Therapie der nichtbakteriell-thrombotischen Endokarditis umfasst die Behandlung der Grundkrankheit sowie bei adäquater Lebenserwartung die Gabe von Heparin (s.c. bei ambulanten Patienten), wobei die oft erhöhte Blutungsneigung gegen eine Antikoagulation spricht [48].

#### Foramen ovale apertum (PFO)

Für die eindeutige Diagnose einer paradoxen Embolie infolge PFO wird der Nachweis einer akuten tiefen Beinvenenthrombose und/oder einer Lungenembolie gefordert. Falls eine Beinvenenthrombose oder Lungenembolie nicht nachweisbar sind, wird die Diagnose durch das Vorliegen eines dem Schlaganfall vorausgehenden Valsalvamanövers, das zusätzliche Vorliegen eines Vorhofflimmers und/oder eines ausgeprägten Rechts-Links-Shunts durch das PFO gestützt. Das jährliche Risiko eines Schlaganfallrezidivs bei Patienten mit PFO beträgt etwa 1% (Bereich 0–4%) [49–51]. Dagegen liegen keine prospektiven randomisierten Studien vor, welche die vier therapeutischen Optionen, nämlich Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulation, chirurgischer oder endovaskulärer Verschluss des PFO vergleichen. Entsprechend ist das therapeutische Vorgehen empirisch. Bei alleinigem Vorliegen eines PFO ohne assoziierte Beinvenenthrombose, Lungenembolie und die oben erwähnten, die Diagnose unterstützenden Faktoren, wird die Gabe von 300 mg Aspirin/d empfohlen [52]. Bei Nachweis einer Venenthrombose und/oder einer Lungenembolie und/oder von mindestens zwei der oben genannten die Diagnose unterstützenden Faktoren empfiehlt sich eine Langzeitantikoagulation. Patienten mit PFO sind jünger als durchschnittliche Schlaganfallpatienten, und ihr jährliches Schlaganfallrisiko bleibt wahrscheinlich auch langfristig stabil. Deshalb werden insbesondere bei jüngeren Patienten zunehmend invasive Verfahren wie der chirurgische oder endovaskuläre PFO-Verschluss im Rahmen von Studien untersucht. Ihre Sicherheit, therapeutische Effizienz und die Langzeitfolgen sind indes zurzeit nicht bekannt.

#### Dissektionen

Spontane Dissektionen der extrakraniellen A. carotis interna und A. vertebralis sind eine der häufigsten Ursachen ischämischer Schlaganfälle bei weniger als 50 Jahre alten Patienten [53–55]. Extrakranielle Karotisdissektionen können neben zerebralen und okulären Ischämien auch lokale Symptome wie Kopf- und Nackenschmerzen, Hornersyndrom, pulsatilem Tinnitus, Paresen der Hirnnerven IX–XII und selten III, IV, VI–VIII verursachen, oder asymptomatisch sein [53–58]. Die Verdachtsdiagnose wird durch Klinik und Ultrasonographie gestellt, die Bestätigung erfolgt durch den Nachweis des intramuralen Hämatoms via zervikale Kernspintomographie und -angiographie. Eine potentiell Nebenwirkungen verursachende Katheterangiographie ist heutzutage meist nicht nötig. Es liegen keine prospektiven randomisierten Studien vor, welche die beiden antithrombotischen Optionen, Heparin und Aspirin, miteinander verglichen haben. Aufgrund des Standes der Literatur und der Erfahrung vieler Zentren scheint das unfraktionierte Heparin, welches überlappend durch eine orale Antikoagulation (Therapiedauer meist 3–6 Monate) ersetzt wird, Aspirin in der Sekundärprävention überlegen zu sein. Der Grund dieser Annahme besteht darin, dass unter Aspirin, jedoch nicht unter Antikoagulation, zerebrale Rezidivinfarkte beobachtet worden sind [59]. Ausserdem scheint unter Antikoagulation keine klinisch relevante Zunahme des Dissektionshämatoms aufzutreten. Die intra- und extrakraniellen hämorrhagischen Nebenwirkungen einer Antikoagulation sind jedoch bis jetzt nicht systematisch untersucht worden. Eine Rekanalisation und weitgehende Normalisierung des verschlossenen oder stenosierten Gefässlumens findet sich in 60–85% der Fälle [59]. Chirurgische und endovaskuläre Therapien der dissektionsbedingten Karotisobstruktionen sind deshalb nicht notwendig. Die antithrombotische Therapie der Wahl bei Ausdehnung einer Dissektion nach intrakraniell und bei den seltenen intrakraniellen Dissektionen, die ischämische Defizite verursachen, ist unklar. Da die Arterienwand intrakraniell dünner als extrakraniell ist, wird wegen der erhöhten Gefahr einer antikoagulationsbedingten Wandruptur die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen. Dissektionsbedingte Pseudoaneurysmen scheinen eine gute Spontanprognose aufzuweisen [60], weshalb eine endovaskuläre Therapie nicht angezeigt ist. Das jährliche Langzeitrezidivrisiko von Dissektionen der extrakraniellen zerebralen Arterien beträgt 1% [54]. Dieses geringe Risiko und die Tatsache, dass Aspirin dissektionsbedingte Schlaganfälle nicht zuverlässig verhindert (vgl. oben), führt dazu, dass eine Langzeitsekundärprophylaxe mit Aspirin oder gar Antikoagulation nicht empfohlen wird. Einige Zentren verabreichen bei  $>70$ prozentigen Reststenosen oder Verschlüssen 100–300 mg Aspirin täglich.

**Tabelle 3**

Wirkung verschiedener Thrombozytenaggregationshemmer (vgl. Text).

	Aspirin*	Aspirin-Dipyridamol [67]	Ticlopidin [65, 66]		Clopidogrel [84]
Substanzen	ASS, 50–1300 mg/d PLA	ASS, 50 mg/d DP, 400 mg/d ASS-DP, 50–400 mg/d PLA	Ticlopidin, 500 mg/d PLA	Ticlopidin, 500 mg/d ASS, 1300 mg/d	Clopidogrel, 75 mg/d ASS, 325 mg/d
Patienten	9173	6602	1072	3069	19 185
Krankheit bei Einschluss	AF, TIA, minor Stroke	TIA, Insult	Insult, ≤ mittelschwer, thrombo-embolisch	AF, TIA, minor Stroke; thrombo-embolisch	Insult, Herzinfarkt, PaVK
Primäre Zielkriterien	Insult, Herzinfarkt, vaskulärer Tod	Insult, Tod, Insult und Tod	Insult, Herzinfarkt, vaskulärer Tod	Insult oder Tod	Insult, Herzinfarkt, vaskulärer Tod
Ereignisse [%]	ASS 19.7 / J PLA 22.2 / J	PLA 15.8 / 2 J ASS 12.9 / 2 J DP 13.2 / 2 J ASS-DP 9.9 / 2 J	Ticlopidin 11.3 J PLA 14.8 J	Ticlopidin 17 / 3 J ASS 19 / 3 J	Clopidogrel 5.3 / J ASS 5.8 / J
Ereignisse, absolute RR [%]	2.5 / J	ASS-DP vs PLA 5.9 / 2 J ASS 3.0 / 2 J DP 3.3 / 2 J	3.5 / J	2 / 3 J	0.5 / J
Ereignisse, relative RR [%]	ASS vs PLA 13 (p<.001)	ASS-DP vs ASS 18 (p = .013) DP 16 (p = .039) PLA 37 (p < .001)	Ticlopidin vs ASS 23.3 (NS)	Ticlopidin vs ASS 21 (p = .048)	Clopidogrel vs ASS 8.7 (p = .043)
Ereignisse, number needed to treat [n]	40 / J	ASS-DP vs ASS 33 / 2 J DP 30 / 2 J PLA 17 / 2 J	29 / J	50 / 3 J	200 / J
Insulte			Ticlopidin 8.5 / J PLA 10.7 / J	Ticlopidin 10 / 3 J ASS 13 / 3 J	Clopidogrel 7.1 / J PLA 7.7 / J
Insulte, absolute RR [%]			2.2 / J	3 / 3 J	0.6 / J
Insulte, relative RR [%]			20.5 NS	12 / 3 J p = .024	7.3 NS
Insulte, number needed to treat [n]			45 / J	33 / 3 J	179 / J

AF = Amaurosis fugax; ASS = Aspirin; DP = Dipyridamol; NS = nicht signifikant; PaVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; PLA = Plazebo; RR = Risikoreduktion; TIA = transiente ischämische Attacke; \* Metaanalyse

### Seltene Ursachen

Seltene Ursachen von Schlaganfällen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Schlaganfallsekundärprävention umfasst oft die Therapie des Grundleidens, die Gabe von Aspirin und in seltenen Fällen eine Antikoagulation. Eine ausführliche Diskussion der jeweils angezeigten Behandlungen findet sich in entsprechenden Fachartikeln.

### Thrombozytenaggregationshemmer

Die Wirkung der zurzeit verwendeten Thrombozytenaggregationshemmer Aspirin, Ticlopidin, Clopidogrel und des Kombinationspräparates Aspirin-Dipyridamol ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

#### Aspirin

Kürzlich veröffentlichte Metaanalysen haben gezeigt, dass Aspirin im Vergleich zu Plazebo bei Schlag-

anfallpatienten das absolute Risiko der drei vaskulären Ereignisse Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskulärer Todesfall um 2,5% (RRR, 13%) reduziert [61–63]. Entsprechend müssen 36 Patienten 1 Jahr lang mit Aspirin behandelt werden, um einen Schlaganfall zu verhindern. Prospektiv-randomisierte Studien [64] und Metaanalysen [61–63] haben gezeigt, dass geringe (50–100 mg/d), mittlere (300–325 mg/d) und hohe (1000–1300 mg/d) Aspirindosen dieselbe Wirksamkeit haben. Dagegen werden Nebenwirkungen mit zunehmender Aspirindosis häufiger [61–64]. Deshalb wird meist 100–325 mg Aspirin/d empfohlen.

#### Ticlopidin

Die Wirksamkeit von Ticlopidin ist für die oben genannten drei vaskulären Ereignisse belegt [65, 66]. Der Nachteil dieses Thrombozytenaggregationshemmers sind seine Nebenwirkungen wie Leukopenie und Diarrhöe sowie die Behandlungskosten. Insbesondere wegen des besseren Nebenwirkungsprofils ist Ticlo-

**Tabelle 4**  
 Seltene Ursachen von Schlaganfällen.

Ursache	Pathomechanismen des Schlaganfalls					
	Vaskulopathie	Thrombose	Vaskulitis	Vaso- spasmus	Kardiale Embolie	Prothrombo- tische Diathese
Drogenabusus	Kokain	+		+	+	+
	Amphetamin				+	+
	Heroin	+		+		
	Alkohol					+
Eingriff, Bestrahlung	+		+	+	+	+
Hämatologische Krankheit	Erythrozyten (Funktionsstörung bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie; Polyzythämie, Sichelzellsyndrome, Thalassämie) Leukozyten (Leukocytose bei Lymphomen und akuten Leukämien) Thrombozyten (essentielle Thrombozythämie, Thrombozytose, Funktionsstörungen) Eiweiss ± Plasmazellerhöhung (Morbus Waldenström, multiples Myelom, Kryoglobulinämie)					
Immunologische Krankheit	Antiphospholipid Antikörper Syndrom					
Infektion	Bakterien, Parasiten, Pilze, Viren			+	+	+
Vaskulitis	Granulomatöse Angiitis des zentralen Nervensystems			+	+	
	Vaskulitis bei Kollagenosen			+	+	+
Hereditäre Krankheiten	Zerebrale Autosomal Dominante Arteriopathie mit Subkortikaler Leukoencephalopathie (CADASIL), Morbus Fabry, Morbus Leigh (Myopathie, Enzephalopathie, Lactat-Azidose, Stroke-like Episodes)					

pidin durch einen anderen Adenosin-Diphosphat-Inhibitor, Clopidogrel, ersetzt worden.

### Clopidogrel

In der «Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE)»-Studie wurde die Wirksamkeit von Clopidogrel mit Aspirin in der Prävention der oben genannten drei vaskulären Ereignisse verglichen [84]. Je ein Drittel der Patienten hatte vor Studienbeginn einen Schlaganfall, einen Herzinfarkt oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Somit hat die CAPRIE-Studie gleichzeitig Schlaganfallprimärprävention und -sekundärprävention untersucht. Dabei konnte die Wirksamkeit von Clopidogrel zur Prävention der 3 vaskulären Ereignisse gezeigt werden. Die Nebenwirkungen waren in etwa gleich wie bei Aspirin. In einer zu Studienbeginn nicht geplanten Subgruppenanalyse aller Schlaganfallpatienten war Clopidogrel jedoch nicht signifikant besser als Aspirin in der Sekundärprävention. Unter Mitberücksichtigung der Behandlungskosten wird Clopidogrel deshalb wie das Ticlopidin als Thrombozytenaggregationshemmer der zweiten Wahl eingesetzt. Bei Hochrisikopatienten setzen einzelne Zentren Clopidogrel als Mittel der ersten Wahl ein. Es ist bisher nicht untersucht worden, ob die Kombination Aspirin-Clopidogrel wirksamer als eine der beiden Substanzen alleine ist.

### Aspirin-Dipyridamol

Die «European Stroke Prevention Study 2» (ESPS 2) hat gezeigt, dass die Kombination Aspirin-Dipyridamol (DP) signifikant mehr Schlaganfälle als Aspirin, DP und Placebo verhindert [67]. Da die Nebenwirkungen etwa gleich waren wie bei Aspirin und die Behandlungskosten relativ gering sind, verwenden einige Zentren das Kombinationspräparat als Thrombozytenaggregationshemmer der ersten Wahl. Ein Nachteil sind die dipyridamolbedingten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Diarrhöe, die nicht selten zum Absetzen der Medikation führen. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Wirksamkeit von Aspirin-DP bei Herzinfarkten nur in einer Metaanalyse [63] gezeigt worden ist. Die Wirksamkeit von 50 mg Aspirin täglich ist in der Herzinfarktprophylaxe nicht belegt, weshalb sich beim Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit die zusätzliche Gabe von 100 mg Aspirin/d zum Kombinationspräparat Aspirin-DP empfiehlt. Kritiker [68] der ESPS-2-Studie führen berechtigterweise an, dass vorhergehende kleinere Studien keine bessere Wirksamkeit von Aspirin-DP (versus Aspirin) gezeigt hätten und fordern deshalb eine Bestätigung der Medikamentenwirkung durch eine zweite prospektiv-randomisierte Studie, beispielsweise durch die zurzeit noch laufende ESPRIT-Studie («European and Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial») [69]. Befürworter der Aspirin-DP-Kombinationstherapie stützen sich auf eine



Metaanalyse, die alle bisher durchgeführten Studien miteingeschlossen hat und die Wirksamkeit gegenüber Aspirin allein zeigen konnte [63]. Andere Kritiker [52] der ESPS-2-Studie bemängeln, dass die Aspirindosis in der Vergleichsgruppe mit 50 mg/d zu gering gewesen sei. Dem kann entgegengehalten werden, dass die präventive Wirkung von 50 mg Aspirin/d in der ESPS-2-Studie gleich gut war wie die von mittleren und höheren Aspirindosen [63], was durch die oben genannten Metaanalysen bestätigt wurde [61–63].

### Orale Antikoagulation

Die Wirksamkeit der oralen Antikoagulation als Alternative zu Thrombozytenaggregationshemmern in der Schlaganfallsekundärprävention ist nicht belegt. Die ESPRIT- und «Warfarin-Antiplatelet Recurrent Stroke Study»-Studien untersuchen zurzeit diese Fragestellung [70].

### Zerebrale Sinus- und Venenthrombosen

Zerebrale Sinus- und Venenthrombosen verursachen weniger als 1% aller Schlaganfälle. Die häufigsten klinischen Symptome sind Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, fokale motorische oder sensible Ausfälle, Sprachstörungen, Bewusstseinsminderung, Verwirrung und Papillenödem [71–74]. Klinisch präsentieren sich die Patienten unter einem der 4 folgenden Syndrome, die in absteigender Häufigkeit aufgeführt sind: 1. fokale Defizite; 2. isolierte intrakranielle Hypertonie mit Kopfschmerzen und Papillenödem; 3. Sinus-cavernosus-Syndrom mit Chemose, Proptose und schmerzhafter Ophthalmoplegie; 4. subakute Enzephalopathie [71, 72, 75]. Die genannten Syndrome können gleichzeitig oder nacheinander auftreten. Zur Diagnosestellung sind die Kernspintomographie und -angiographie, oft eine Computertomographie des Gehirns ausreichend. Eine Katheterangiographie ist nur in seltenen diagnostisch unklaren Situationen notwendig. Aufgrund der Ergebnisse von zwei kleinen prospektiv-randomisierten Studien besteht die Therapie in der intravenösen Vollheparinisierung [74] oder subkutanen Gabe von niedermolekularem Heparin (Nadroparin) [76], auch wenn bereits ein hämorrhagischer Infarkt vorliegt. Es gibt keinen Konsens über die notwendige Dauer der anschliessenden oralen Antikoagulation, da keine entsprechenden prospektiv-randomisierten Therapiestudien vorliegen [71, 73, 77–79]. In Analogie zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen wird meist eine Antikoagulationsdauer von 3 bis 6 Monaten empfohlen [80, 81]. Die Langzeitprognose nach Sinusvenenthrombose ist gut, insbesondere wenn die Antikoagulation frühzeitig nach Auftreten der Symptome begonnen wurde [71, 73, 74, 77–79]. Deshalb wäre eine intravenöse [82] oder lokale [83] Fibrinolyse nur bei schweren Verläufen unter Heparin zu diskutieren.

### Literatur

- 1 Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: Outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 1999;53(Suppl 4):S15-S24.
- 2 Sacco RL, Shi T, Zamanilow MC, Kargmann D. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-34.
- 3 International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
- 4 Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR. Determinants of early recurrence of cerebral infarction: The Stroke Data Bank. *Stroke* 1989;20:983-9.
- 5 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 6 European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
- 7 Amarencu P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331:1474-9.
- 8 Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes BR, et al, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
- 9 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 10 UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with metformin compared with conventional treatment and risk of complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet* 1998;352:854-64.
- 11 Anonymus. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- 12 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- 13 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- 14 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- 15 Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al, for the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
- 16 Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al, for the CARE investigators. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999;99:185-8.
- 17 Bousser MG. Stroke in women. *Circulation* 1999;99:463-7.
- 18 Herrington DM. The HERS trial results: Paradigms lost? *Ann Intern Med* 1999;131:463-6.
- 19 Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. *Stroke* 1999;30:282-6.

- 20 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
- 21 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-43.
- 22 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
- 23 Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systemic review. *Br Med J* 1997;315:1571-77.
- 24 Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751-8.
- 25 Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. *Stroke* 1996;27:260-5.
- 26 Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Fnan JW, Ferguson GG, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Medical complications associated with carotid endarterectomy. *Stroke* 1999;30:1759-63.
- 27 Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al. for the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:2179-84.
- 28 Sivaguru A, Venables GS, Beard JD, Gaines PA. European carotid angioplasty trial. *J Endovasc Surg* 1996;3:16-20.
- 29 Theron JG, Payelle GG, Coshun O, Huet HF, Guimareaus L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 1996;201:627-36.
- 30 Yadaw JS, Roubin GS, Iyer S, Vitek J, King P, Jordan WD, Fisher WD. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997;95:376-81.
- 31 Yadaw JS, Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, Wong PMT, et al. Elective carotid artery stenting in presence of contralateral occlusion. *Circulation* 1997;96:I-306.
- 32 Yadaw JS, Roubin GS, King P, Iyer S, Vitek J. Angioplasty and stenting for restenosis after carotid endarterectomy. *Stroke* 1996;27:2075-9.
- 33 Al-Mubarak N, Roubin GS, Liu MW, Dean LS, Gomez CR, Iyer SS, Vitek JJ. Early results of percutaneous intervention for severe coexisting carotid and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;84:600-2.
- 34 Teitelbaum GP, Lefkowitz MA, Giannotta SL. Carotid angioplasty and stenting in high-risk patients. *Surg Neurol* 1998;50:300-11.
- 35 Chastain HD, Roubin GS, Iyer SS, Mathur A, Gomez CR, Vitek JJ, et al. Carotid stenting versus carotid endarterectomy in octogenarians. *Circulation* 1997;96:I-443.
- 36 Kniemeyer HW, Aulich A, Schlachetzki F, Steinmetz H, Sandmann W. Pseudo- and segmental occlusion of the internal carotid artery: a new classification, surgical treatment and results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:310-20.
- 37 Widder B, Kleiser B, Krapf H. Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke* 1994;25:1963-7.
- 38 Belkin M, Mackey W, Pessin MS, Caplan LR, O'Donnell TF. Common carotid artery occlusion with patent internal and external carotid arteries: Diagnosis and surgical management. *J Vasc Surg* 1993;17:1019-28.
- 39 Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995;45:1488-93.
- 40 The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. *Stroke* 1998;29:1389-92.
- 41 Marks MP, Marcellus M, Norbash AM, Steinberg GK, Tong D, Albers GW. Outcome of angioplasty for atherosclerotic intracranial stenosis. *Stroke* 1999;30:1065-69.
- 42 The French Study of Aortic Plaques in Stroke Study Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334:1216-21.
- 43 Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P, on behalf of the FAPS Investigators. Aortic plaque morphology and vascular events. *Circulation* 1997;96:3838-41.
- 44 Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1317-22.
- 45 Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
- 46 Cannegieter SC, van der Meer FJM, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1994;330:307-8.
- 47 The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-65.
- 48 Baumgartner RW, Mattle HP, Czerny T. Stroke in cancer. Cambridge: Blackwell; 1998.
- 49 Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study, Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. *Neurology* 1996;46:1301-5.
- 50 Hart RG, Albers GW, Koudstaal PW. Cardioembolic stroke. Malden MA: Blackwell Science; 1999.
- 51 Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with foramen ovale, atrial septal aneurysm or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995;130:1083-8.
- 52 Devuyst G, Paciaroni M, Bogousslavsky J. Secondary stroke prevention: A European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(Suppl 3):29-36.
- 53 Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Massiou H, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. *Stroke* 1995;26:235-9.
- 54 Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical artery dissection. *N Engl J Med* 1994;330:393-7.
- 55 Sturzenegger M, Mattle HP, Rivoir A, Baumgartner RW. Ultrasound findings in carotid artery dissection: analysis of 43 patients. *Neurology* 1995;45:691-8.
- 56 Mokri B, Silbert PL, Schievink WI, Piepgras DG. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology* 1996;46:356-9.
- 57 Schievink W, Mokri B, Garrity JA, Nichols DA, Piepgras DG. Ocular motor nerve palsies in spontaneous dissections of the cervical internal carotid artery. *Neurology* 1993;43:1938-41.
- 58 Sturzenegger M, Huber P. Cranial nerve palsies in spontaneous carotid dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;56:1191-9.
- 59 Sturzenegger M, Steinke W. Dissektionen der Hirnarterien. *Ther Umschau* 1996;53:544-51.
- 60 Guillon B, Brunerau L, Biousse V, Djouhri H, Lévy C, Bousser MG. Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurology* 1999;53:117-22.
- 61 Albers GW, Tijssen GP. Antiplatelet therapy: New foundations for optimal treatment decisions. *Neurology* 1999;53(suppl 4):S25-S31).
- 62 Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-9.
- 63 Tijssen JG. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid, with and without dipyridamole: a review of clinical trial results. *Neurology* 1998;51(3; Suppl 3):S15-S16.
- 64 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a

- transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6.
- 65 Gent M, Easton JD, Hachinski V, Panak E, Sicurella J, Blakely JA, et al, for the CATS Group. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-20.
- 66 Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke. *N Engl J Med* 1989;321:501-7.
- 67 Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- 68 Van Gijn J, Algra A. Secondary stroke prevention with drugs: Single or combined therapy? *Cerebrovasc Dis* 1999;9 (suppl 3):24-28.
- 69 Major ongoing stroke trials. Anticoagulants versus Aspirin and the combination of aspirin and dipyridamole versus aspirin only in patients with transient ischemic attacks or nondisabling ischemic stroke: ESPRIT (European and Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial). *Stroke* 1999;30:1301.
- 70 Mohr JP, for the WARSS Group. Design considerations for the Warfarin-Antiplatelet Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:156-7.
- 71 Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992;10:87-111.
- 72 Bousser MG, Chiras J, Borjes J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis – a review of 38 cases. *Stroke* 1985;16:199-213.
- 73 Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, Abduljabbar M, Al Tahan A, Obeid T, Malibary T. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke* 1995;26:1193-5.
- 74 Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl R, Pfister HW, Schmiedek P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
- 75 Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999;53:1537-42.
- 76 De Bruijn SFTM, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-8.
- 77 Horowitz M, Purdy P, Unwin H, Carstens G, Greenlee R, Hise J, et al. Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. *Ann Neurol* 1995;38:58-67.
- 78 Perkin G. Cerebral venous thrombosis: developments in imaging and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;59:1-3.
- 79 Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser MG. Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996;27:243-6.
- 80 Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.
- 81 Schulman S, Rhedin AS, Lindmarkker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
- 82 Di Rocco C, Iannelli A, Leone G, Moschini M, Valori M. Heparin-urokinase treatment in aseptic dural sinus thrombosis. *Arch Neurol* 1981;38:431-5.
- 83 Higashida RT, Helmer E, Halbach VV, Hieshima GB. Direct thrombolytic therapy for superior sagittal sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:S4-S6.
- 84 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.

Sonderdrucke sind ab Herbst 2000 erhältlich bei der Schweizerischen Herzstiftung, Schwarztorstrasse 14, Postfach 3000 Bern 14.

La version française suivra