

KAPITEL
Vaskuläre Erkrankungen

Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen

Entwicklungsstufe: S1

Stand: September 2012

[PDF Download](#)

Gültig bis: Dezember 2015

AWMF-Registernummer: 030/117

[COI-Erklärung](#)

[Clinical Pathway](#)

Federführend

Prof. Dr. Michael G. Hennerici, Mannheim

hennerici@neuro.ma.uni-heidelberg.de

**29.10.2015: Gültigkeit der
Leitlinie auf Antrag des
Leitliniensekretariates bis zum
29.09.2017 verlängert**

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Eine rasche körperliche Untersuchung ist neben der Erhebung von Basisdaten aus der Labordiagnostik Grundlage einer akuten Schlaganfallbehandlung. Sie kann schon außerhalb des Hospitals durch den Notarzt begonnen und unmittelbar nach Ankunft vervollständigt werden, um eine frühestmögliche Therapie einzuleiten: Management und Organisation eines Stroke-Unit-Teams sind essenzielle Voraussetzungen, um Morbidität und Mortalität zu reduzieren.
- Bei eindeutigen Symptomen eines akuten Schlaganfalls von weniger als 4,5 Stunden Dauer soll mit dem Ziel einer systemischen Thrombolysen eine Hirnblutung mittels zerebraler Bildgebung ausgeschlossen werden. Dieser Blutungsausschluss gelingt durch cCT oder MRT rasch und sicher. Bei mehr als 4,5 Stunden Dauer der Symptome, unbekanntem Symptombeginn und bei differenzialdiagnostisch infrage kommenden anderen Ursachen, die einen ischämischen Schlaganfall vortäuschen können, sollte als weitere Entscheidungsgrundlage eine bildgebende Darstellung der zerebralen Ischämie und der zerebrovaskulären Risikosituation erfolgen.
- Die diffusionsgewichtete MRT (DWI) stellt ischämische Läsionen bereits in den ersten Stunden dar (und infratentoriell besser als die cCT), sie markiert allerdings nicht exakt den zu erwartenden Infarktkern. Die multiparametrische Schlaganfall-MRT (einschließlich MRA, T2*-gewichteten Aufnahmen und MR-Perfusion) kann zudem ischämische Risikokonstellationen abbilden („mismatch“) und zeigt akute intrakranielle Blutungen mit der gleichen Sensitivität, chronische intrakranielle Blutungen von selbst kleinsten Ausmaßen (Mikroblutungen) sogar mit einer besseren Sensitivität an.
- Bei klinischem Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßprozess (z.B. NIHSS Score > 10) sollte eine Gefäßdarstellung erfolgen (CTA, MRA oder Ultraschall), um die Indikationsstellung für eine endovaskuläre Therapie („Bridging-Lyse“) zu ermöglichen.
- Bei klinischen Zeichen einer Basilaristhrombose oder -embolie sollte zusätzlich zur Schnittbildgebung eine CTA oder MRA durchgeführt werden, um entscheiden zu können, ob im Rahmen eines individuellen Heilversuches eine systemische und/oder intraarterielle Thrombolysen bzw. endovaskuläre Therapie durchgeführt werden kann.
- Bei Patienten mit vorübergehenden neurologischen Defiziten, nur gering ausgeprägten oder fluktuierenden neurologischen Symptomen (NIHSS < 4) ist gleichermaßen eine sofortige und vollständige diagnostische Abklärung notwendig.
- Nach Einführung der neuen oralen Antikoagulanzen ist eine sorgfältige Anamnese zum Nachweis einer Antikoagulation essenziell, da ihr Aktivitätsnachweis im Labor noch ungenügend validiert ist. Unter Umständen können erweiterte Gerinnungstests (aPTT, Thrombinzeit, Ecarinzeit, spezifische Testkits) hilfreich sein. Die neuen

oralen Antikoagulanzen gehen mit einem vermutlich erhöhten Risiko einer sekundären Hämorrhagie nach Thrombolyse einher; im Zweifel ist eine systemische Thrombolyse nicht möglich.

- Je nach Kompartiment einer intrakraniellen Blutung (epidural, subdural, subarachnoidal oder intrazerebral) sind neben der Analyse des Gerinnungsstatus weitere Darstellungen der intrakraniellen Gefäße mittels CTA, MRA oder DSA notwendig. Wichtig ist insbesondere die Anamnese über mögliche, vom Patienten eingenommene Antikoagulanzen und deren Aktivität zur Planung der erforderlichen Therapie (z.B. Gabe von Prothrombinkomplex, Frischplasma, Bluttransfusion oder Operation).
- Bei klinischem Verdacht auf eine subarachnoidale Blutung und unauffälliger zerebraler Bildgebung muss zum endgültigen Ausschluss einer SAB eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.
- Eine Thrombose zerebraler venöser Leiter kann mittels CT- oder MR-Venografie dargestellt werden. Erstere lässt sich mit nur geringem zeitlichem Mehraufwand im Anschluss an eine native cCT durchführen, letztere liefert zusätzlich eine sensitivere Parenchyndarstellung und kann die Akuität der Erkrankung näher beschreiben. Eine DSA ist nur bei bestimmten Fragestellungen und unklaren nicht invasiven Befundergebnissen angezeigt.
- Zur Erstbehandlung, Vermeidung von frühen Sekundärkomplikationen (Frührezidive, progredientes Hirnödem, Fieber, Infektionen, Blutdruck- und Blutzuckerentgleisungen, kardiale Ereignisse, venöse Thrombosen) und zur Prognoseeinschätzung ist ein rasches diagnostisches Management des Patienten erforderlich, am besten im Rahmen einer Stroke Unit mit intensivem Monitoring des klinisch-neurologischen Status, der Kreislaufparameter, der Körpertemperatur, des Blutzuckers, der Schluckfunktion, der infektionsrelevanten Laborparameter und solcher, die eine koexistierende akute kardiale Schädigung nachweisen (Hs-Troponin mit entsprechender kardiologischer Diagnostik).
- Die extra- und transkranielle Doppler- und Duplexsonografie sind schnelle, am Patientenbett durchführbare und zum Monitoring geeignete nicht invasive Methoden, die viele ätiologische und prognostische Zusatzinformationen über den individuellen Gefäßprozess erbringen. In Kombination mit den Daten aus der zerebralen Schnittbildgebung ergibt sich damit eine bessere ätiologische Klärung und prognostische Einschätzung.
- Bei der weiteren ätiologischen Klärung einer zerebrovaskulären Erkrankungen muss einer kardialen (EKG, EKG-Monitoring, Echokardiografie) Ursache sowie selteneren Ursachen (laborchemisch z.B. Serologie und Liquor), aber auch einer Dissektion als Ursache eines Schlaganfalls bei einem jüngeren Patienten (sonografisch und kernspintomografisch) nachgegangen werden. Alternativ zur bislang üblichen Subgruppendefinition einer zerebrovaskulären Erkrankung ist die ASCO-Klassifikation empfehlenswert, die koexistierende Ursachen nach dem Evidenzgrad des ursächlichen Zusammenhangs beschreibt.

Einführung

Evidenzbasierte Empfehlungen für die Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen sind nicht sicher zu erstellen. Dies kommt einerseits daher, dass sich Diagnoseverfahren – anders als Therapiemaßnahmen, für die die klassischen Evidenzkriterien entwickelt wurden, – einer randomisierten Überprüfung aus ethischen Gründen weitgehend entziehen, insbesondere wenn nicht invasive Verfahren etablierte Methoden, die mit einem Risiko für den Patienten verbunden waren, in ihrer Entwicklungshistorie ablösen. Es existieren nur wenige Studien, die prospektiv aussagekräftige Informationen für neue Diagnoseverfahren gegenüber älteren (sog. Goldstandards) liefern. In dieser Leitlinie zur Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen werden daher weder Kriterien der klassischen Evidenzbasierung noch eine Empfehlungsstärke angeführt.

Die Akutbehandlung des Schlaganfalls ist in den ersten Stunden nach Symptombeginn je nach Ursache (Ischämie vs. Hämorrhagie) unterschiedlich und folgt einer evidenzbasierten Therapieempfehlung. Grundlegende Voraussetzung ist eine zuverlässige Diagnose und Abgrenzung gegenüber anderen, nicht durchblutungsbedingten, einem Schlaganfall ähnlichen Krankheitsphänomenen („Stroke Mimics“). Zudem sind zur optimalen Prävention früher Komplikationen und zur langfristigen Sekundärprophylaxe spezielle diagnostische Maßnahmen erforderlich.

Die Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen lässt sich in 2 Bereiche unterteilen: die Akuttherapie-orientierte Erstdiagnostik und die Diagnostik zur Vermeidung früher Sekundärkomplikationen und zur langfristigen Sekundärprävention. Ziel der Erstdiagnostik ist vor allem, eine rasche Akuttherapie, insbesondere der Thrombolyse bei ischämischen Ursachen eines Schlaganfalls zu sichern, die elektive Folgediagnostik soll darüber hinaus Aspekte des individuellen Risikoprofils des Patienten, der ursächlichen Zuordnung und Vermeidung erneuter Schlaganfallrezidive leisten.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Zerebrovaskuläre Erkrankungen manifestieren sich typischerweise als akutes fokal-neurologisches Defizit in wechselnder Ausprägung nach einer umschriebenen Durchblutungsstörung oder einer Blutung. Hierbei wird unterschieden zwischen zerebraler Ischämie (ischämischer Hirninfarkt, „ischemic stroke“) als Folge einer Durchblutungsstörungen des Gehirns und Blutungen ins Gehirn (Hämorrhagie, hämorrhagischer Schlaganfall, „brain haemorrhage“, „intracerebral haemorrhage“) bzw. in andere intrakranielle Kompartimente (Subarachnoidalblutung, Subduralhämatom, Epiduralhämatom).

Klassifikation

Einem Schlaganfall können sowohl Durchblutungsstörungen als auch Blutungen in das Gehirn zugrunde liegen – eine klinische Differenzierung ohne apparative Diagnostik zwischen beiden Zuständen, die unterschiedliche therapeutische Konsequenzen haben, ist nicht möglich. Auch die prognostische Einschätzung unmittelbar nach Beginn der Erstmanifestation neurologischer Ausfallserscheinungen bedarf der frühzeitigen Diagnostik durch vaskuläre und zerebrale bildgebende Verfahren sowie funktionelle Untersuchungsmethoden.

Bei den zerebralen Ischämien (ca. 80–85 % aller Schlaganfälle) gibt es je nach betroffenem Hirnareal eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen, wobei arterioarterielle Embolien der großen extra- und intrakraniellen Gefäße hirnversorgenden Arterien, kardiale Embolien, mikroangiopathische Gefäßverschlüsse der penetrierenden Arterien, hämodynamische und andere Mechanismen einer Durchblutungsstörung („wash-out“-Phänomen) vorkommen. Kardiale und arterioarterielle proximale Embolien sind eine der häufigsten Ursachen von zerebralen Ischämien, die auch zu sekundären hämorrhagischen Transformationen führen können und prognostisch gravierender sind als kleine subkortikale Gefäßverschlüsse. Koexistierende Mechanismen sind häufiger als früher vermutet (ca. 20 %) und sollten wegen der therapeutischen und prognostischen Implikationen differenziert beschrieben werden. Alternativ zur bislang üblichen Subgruppendefinition einer zerebrovaskulären Erkrankung ist die ASCO-Klassifikation (A – atherosclerosis/large vessel disease, S – small vessel disease, C – cardiac source, O – other cause) empfehlenswert, die koexistierende Ursachen nach dem Evidenzgrad des ursächlichen Zusammenhangs beschreibt (Amarenco et al. 2009). Der zeitliche Verlauf zerebrovaskulärer Erkrankungen ist sehr unterschiedlich. Die ältere Definition einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) als alleinige retrospektive Zuordnung einer vollständigen klinischen Remission innerhalb von 24 Stunden ist nach den Ergebnissen der modernen diagnostischen Bildgebung obsolet und sollte auf Patienten ohne strukturellen Schädigungsnachweis im MRT sowie auf eine Symptombdauer von weniger als 1 Stunde beschränkt werden (Easton et al. 2009). Verschiedene Risikokonstellationen wie ein ABCD2 Score ≥ 4 (Johnston et al. 2007), fluktuierende Symptome und Nachweis einer akuten ischämischen Läsion definieren ein hohes Risiko für Frührezidive innerhalb der ersten Tage.

Intrazerebrale Blutungen (ICB) machen 10–15 % aller Schlaganfälle aus. Überwiegende Ursache spontaner ICB ist die Ruptur kleiner Arterien im Gehirnparenchym als Folge einer zerebralen Mikroangiopathie bei langjähriger arterieller Hypertonie. Andere Ursachen sind eine zerebrale Amyloidangiopathie, Aneurysmaruptur sowie Gefäßmissbildungen, seltener sind Thrombosen der zentralen venösen Blutleiter, Hirntumoren, Vaskulitiden, Enzephalitiden, Gerinnungsstörungen, die Einnahme gerinnungswirksamer Medikamente, Drogen (z. B. Kokain) oder hämatologische Erkrankungen. Ein Drittel aller ICB tendiert zur Größenzunahme innerhalb von 12–24 Stunden, dabei kann es infolge eines Anstiegs des intrakraniellen Drucks unabhängig von der Lokalisation der Blutung zu weiteren Symptomen wie Kopfschmerzen, Erbrechen und einer progredienten Bewusstseinstörung (Hirndruckzeichen) kommen.

Subarachnoidalblutungen (SAB) machen ca. 5 % aller Schlaganfälle aus. Die klassischen klinischen Symptome einer SAB sind ein schlagartig einsetzender Kopfschmerz („Vernichtungskopfschmerz“), Bewusstseinsstörungen mit oder ohne fokale neurologische Defizite. Infolge einer Liquorabflussstörung kann es in der Frühphase nach einer SAB verzögert zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks mit Hirndrucksymptomen oder zu Vasospasmen mit nachfolgenden Infarkten kommen.

Epidurale und subdurale Blutungen sind praktisch immer Traumafolgen und bewirken in der Regel eine subakute klinische Symptomatik.

Nicht eitrige Thrombosen zerebraler venöser Blutleiter (0,5–1 % aller Schlaganfälle) haben unterschiedliche Ursachen und manifestieren sich sehr variabel. Die klassische Symptomtrias mit Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen und epileptischen Anfällen tritt nur bei einem Teil der Patienten auf, häufiger sind unspezifische, oft schleichende, subakute oder fluktuierende Beschwerden.

21.1 Akuttherapie-orientierte Erstdiagnostik

Primärdiagnostik bei Verdacht auf Schlaganfall

► Empfehlungen

- Bei klinischem Verdacht auf einen Schlaganfall soll eine unverzügliche diagnostische Klärung angestrebt werden, um über das weitere therapeutische Vorgehen entscheiden zu können. Das klinische Erscheinungsbild gibt keinen zuverlässigen Aufschluss über die Art einer zerebrovaskulären Erkrankung, insbesondere keine sicheren klinischen Unterscheidungsmerkmale zwischen einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall.
- In der Prähospitalphase und der Notaufnahme stehen die Feststellung und Sicherung der Vitalfunktionen sowie eine symptomzentrierte Anamnese und Befunderhebung im Vordergrund.
- Unverzüglich zu ergreifende apparative Maßnahmen sind eine zerebrale Bildgebung, ein 12-Kanal-EKG und Basis-Labordiagnostik.

- Eine sorgfältige Medikamentenanamnese bezüglich der Einnahme von Antikoagulanzen ist essenziell. Aufgrund der Verfügbarkeit der neuen Antikoagulanzen, deren Aktivitätsnachweis im Labor noch ungenügend validiert ist, sind ggf. erweiterte Gerinnungstests hilfreich.

Vor einer Akuttherapie zerebrovaskulärer Erkrankungen ist eine rasche und differenzialdiagnostisch einfache, aber sichere Diagnostik notwendig, da nur ein kleines Zeitfenster für spezifische Behandlungen zur Verfügung steht. In der Prähospitalphase ist die Feststellung und Sicherung der Vitalparameter vordringlich; ein unverzüglicher Transport in das nächstgelegene Krankenhaus mit Schlaganfalleinheit sollte die nächste Maßnahme sein. Ein allgemein akzeptierter Score zur klinischen Schlaganfalldiagnose in der Prähospitalphase existiert bislang nicht. Ein sensitiver und schnell bereits telefonisch auszuführender Test ist der Face-Arm-Speech-Test (FAST) (Harbison et al. 2003). Eine Vorankündigung im Krankenhaus kann helfen, Verzögerungen zwischen Symptombeginn und Therapie zu reduzieren.

In der Notaufnahme soll die allgemeine klinische und eine üblicherweise vereinfachte neurologische Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung therapierelevanter Aspekte stattfinden. Hierbei ist der regelmäßige Einsatz einer formalen Schlaganfall-Skala sinnvoll (z. B. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Auch Barthel-Index oder Ranking Scale sind funktionelle Scores, die aber vor allem für Verlaufskontrollen Bedeutung haben.

Folgende Untersuchungen sollten unmittelbar erfolgen:

- Basis-Laboruntersuchungen (► Tab. 21.1)
- Sauerstoffsättigung
- 12-Kanal-EKG
- zerebrale Bildgebung

Tab. 21.1 Laboruntersuchungen.

Parameter	Situation
bei allen Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker • Elektrolyte • Nierenwerte • Blutbild (inkl. Thrombozytenzahl) • INR • ggf. Lipide 	vor bzw. bei Aufnahme in die Klinik
bei ausgewählten Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Herzenzyme (hs-Troponin) • aPTT • Thrombinzeit • Ecarinzeit • Leberwerte • toxikologisches Screening • Blutalkohol • Schwangerschaftstest • Blutgasanalyse • TSH 	bei Aufnahme in die Klinik
bei ausgewählten Patienten <p>Kontrollparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzenzyme (hs-Troponin) • Blutzucker, HbA1c • Lipide • Gerinnungsparameter <p>Ätiologie-relevante Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Koagulopathien:</i> AT-, III, Protein-C-, Protein-S-Defekte, F-V-Leiden und Prothrombin-Gen-Mutationen, APC-Resistenz • <i>Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom:</i> Lupus-Antikoagulans-Antikardiolipin-, Anti-β₂-Glykoprotein-Antikörper • <i>Vaskulitiden</i> • <i>sekundäre Form:</i> Erregernachweis (z. B. Borrelien, Lues, Mykoplasmen, Chlamydien, Herpesgruppe (VZV, CMV, Hepatitis B/C), HIV, Toxoplasmose, Zystizerkose) oder bei Verdacht auf SLE, Morbus Wegener, Churg-Strauss-Syndrom: ANA, anti-ds-DNA, ENA, Komplement, ANCA, Kryoglobuline • <i>primäre Form:</i> Biopsie (z. B. Meningen, A. temporalis), Liquor • <i>Sichelzellanämie:</i> Hämoglobin-E-Phorese, Gentest • <i>Toxikologie:</i> Drogen-Screening 	auf der Stroke Unit
bei einzelne Patienten <p>genetische Biomarker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbus Fabry: GLA Aktivität, Gentest • CADASIL: Hautbiopsie, Gentest • CARASIL: Hautbiopsie, HTRA1 • MELAS: Urinanalyse, Muskelbiopsie • HANAC Syndrom: COL4A1-Mutation • RCVL: TREX1-Gen 	bei klinischem Verdacht auf spezielle Syndrome

Bei ausgewählten Patienten können bereits in der Akutphase weitere Untersuchungen notwendig sein:

- vaskuläre Bildgebung (Ultraschall, CTA, MRA)
- weiterführende Laboruntersuchungen (► Tab. 21.1)
- Röntgen des Thorax
- Lumbalpunktion (bei Verdacht auf SAB und negativer Bildgebung)
- EEG (bei für epileptische Anfälle suspektem klinischem Bild)

Der Einsatz von „Point of Care“-Testverfahren zur Bestimmung der INR bei Antikoagulation, Lebererkrankungen oder unklarem Gerinnungsstatus kann zur Verkürzung der Zeit zum Beginn einer Akuttherapie beitragen (Walter et al. 2011). Nach Einführung der neuen oralen Antikoagulanzen ist eine sorgfältige Anamnese zum Nachweis einer Antikoagulation essenziell, da ihr Aktivitätsnachweis im Labor noch ungenügend validiert ist. Die neuen oralen Antikoagulanzen gehen mit einem vermutlich erhöhten Risiko einer sekundären Hämorrhagie nach Thrombolysen einher; im Zweifel ist eine systemische Thrombolysen nicht möglich. Unter Therapie mit Dabigatran kann mittels Bestimmung von aPTT, Thrombinzeit oder Ecarinzeit bzw. unter Verwendung spezifischer Tests (HEMOCLLOT) eine Abschätzung der antikoagulatorischen Wirkung erfolgen.

Akuttherapie-orientierte Erstdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls

► Empfehlungen

- In der Akuttherapie-orientierten Erstdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls erfüllt die unverzüglich durchzuführende zerebrale Bildgebung einerseits die Funktion des Ausschlusses einer intrakraniellen Blutung, andererseits kann je nach Auswahl des entsprechenden Verfahrens eine Lokalisation von infarziertem Gewebe, ischämischen Risikozonen und dem zugrunde liegenden Gefäßprozess erfolgen.
- Während zur Indikationsstellung zur systemischen Thrombolyse innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn cCT und MRT in ihrer Aussagekraft gleichwertig sind, ist die MRT vorzuziehen nach 4,5 Stunden bzw. bei unklarem Symptombeginn, nicht eindeutigen klinischen Symptomen und Verdacht auf eine zerebrale Ischämie im vertebrobasilären Stromgebiet.
- Eine frühe Gefäßdiagnostik mittels CTA oder MRA sollte bei klinischem Verdacht auf einen Verschluss der A. basilaris und mittels CTA, MRA oder transkranieller Doppler-/Duplexsonografie bei Verdacht auf Verschluss der distalen A. carotis oder der proximalen A. cerebri media angestrebt werden, ohne dass hieraus ein verzögerter Beginn der systemischen Thrombolyse resultiert.

Bei einer akuten zerebralen Ischämie ist eine möglichst zeit- und informationseffektive Diagnostik notwendig (Szabo et al. 2005, Latchaw et al. 2009). Hierbei zeigt die am weitesten verbreitete und in den großen klinischen Thrombolysestudien eingesetzte kraniale Computertomografie (cCT) typischerweise erst etwa 2 Stunden nach Symptombeginn eines ischämischen Schlaganfalls typische Infarktfrühzeichen: Hypodensität im Parenchym, verminderte Abgrenzbarkeit der Basalganglien und des kortikalen Bandes oder verstrichene Sulci und das hyperdense Mediazzeichen. Ergänzend kann in bestimmten Situationen unter Gabe von Kontrastmitteln eine CT-Angiografie (CTA) bzw. eine CT-Perfusion (CTP) zur Lokalisation eines extra- oder intrakraniellen Gefäßprozesses und/oder der Identifikation kritisch minderperfundierter Hirnareale durchgeführt werden (Muir et al. 2006).

Die multiparametrische Magnetresonanztomografie (MRT) bietet durch die Verwendung verschiedener Sequenzen (üblicherweise DWI, SE-T1, T2*, SE-T2 oder FLAIR, MRA und optional PWI) in einer Untersuchung schnelle und umfassende Informationen über den Gewebezustand und die Gefäßsituation bei der akuten zerebralen Ischämie. Die diffusionsgewichtete Bildgebung („diffusion weighted imaging“, DWI) erlaubt innerhalb von Minuten den Nachweis des ischämisch geschädigten Gewebes. In diesem hoch sensitiven Nachweis auch kleiner und infratentoriell gelegener ischämischer Läsionen besteht die eine wesentliche Überlegenheit der MRT gegenüber der cCT in der Diagnostik des akuten Schlaganfalls (Muir et al. 2006, Chalela et al. 2007, Thomalla et al. 2009). Ergänzend lassen sich mittels MR-Angiografie Verschlüsse und Stenosen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien nachweisen; die MR-Perfusion („perfusion weighted imaging“, PWI) erlaubt die Darstellung minderperfundierter Hirnanteile. Über das Missverhältnis zwischen einer großen Perfusionsstörung und einer kleinen Diffusionsstörung („PWI-DWI-Mismatch“) lässt sich vom Untergang bedrohtes Risikogewebe („tissue at risk of infarction“) als Korrelat der Penumbra abbilden (Schellinger et al. 2010). Ein Nachteil der MRT ist die Einschränkung durch Kontraindikationen für bestimmte Patienten (z.B. Herzschrittmacher).

Bei Patienten, die innerhalb des 4,5-Stunden-Fensters nach dem Beginn einer eindeutigen neurologischen Symptomatik diagnostiziert werden, erfolgt die Bildgebung in erster Linie zum Ausschluss einer ICB. Dies kann mit vergleichbarer Sensitivität sowohl mittels cCT als auch mittels MRT erfolgen. Im klinischen Alltag ist eine cCT in dieser Situation meist ausreichend und hat Vorteile der nahezu ubiquitären Verfügbarkeit in der Notfalldiagnostik und der besseren Möglichkeit zur Überwachung instabiler Patienten. Unter Abwägung aller individuellen Umstände ist die Methode zu bevorzugen, die am raschesten, zu jeder Zeit, dem Zustand des Patienten angemessen und kosteneffektiv durchgeführt werden kann und die notwendigen diagnostischen Hinweise liefert.

Bei Patienten, bei denen der Symptombeginn länger als 4,5 Stunden zurückliegt oder in Fällen, in denen keine eindeutigen klinischen Symptome vorliegen, oder wenn Ursachen, die einen ischämischen Schlaganfall vortäuschen können, differenzialdiagnostisch infrage kommen (sog. „Stroke Mimics“ wie z. B. epileptische Anfälle mit nachfolgender Todd'scher Parese, psychogene Lähmungen oder Migräne), ist ebenfalls eine rasche zerebrale Bildgebung notwendig (Förster et al. 2012). In diesen Fällen bietet die MRT Vorteile, da sich hier eine vermutete Ischämie mittels DWI mit höherer Sensitivität nachweisen lässt. Bei Nachweis von Risikogewebe über das PWI-DWI-Mismatch kann die Indikation zur Thrombolyse im Rahmen eines individuellen Heilversuchs gestellt werden. Es gibt jedoch bisher keine eindeutige Evidenz, dass die Thrombolyse nach dem Mismatch-Konzept zu einem besseren funktionellen Langzeitergebnis nach ischämischem Schlaganfall führt (Mishra et al. 2010). Grundsätzlich ist die Indikationsstellung für eine Thrombolyse im Rahmen eines individuellen Heilversuchs auch über den Nachweis von Risikogewebe mittels CT-Perfusion möglich.

Bei Patienten mit unklarem Symptombeginn (z. B. aus dem Erwachen) kann das Fehlen oder Vorliegen einer Hyperintensität in den FLAIR-Aufnahmen verwendet werden, um den Zeitpunkt des Symptombeginns näher einzugrenzen (Thomalla et al. 2011). Die Anwendung dieses Konzepts zur Auswahl von Patienten mit unbekanntem Symptombeginn (z. B. Bemerkten der Schlaganfallsymptome beim Erwachen) für eine Thrombolyse wird derzeit in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht (WAKE-UP).

Bei Infarkten im vorderen Stromgebiet sollte bei schweren klinischen Syndromen (z.B. NIHSS > 10), eine Gefäßdiagnostik mittels CTA, MRA oder transkranieller Doppler-/Duplexsonografie (TCD) durchgeführt werden mit dem Ziel, bei Nichtansprechen auf die systemische Thrombolysen oder im Einzelfall auch als primäre Behandlungsoption eine endovaskuläre Therapie zu erwägen. Die Gefäßdiagnostik darf jedoch den Beginn einer intravenösen Thrombolysen nicht verzögern. Unter diesem Gesichtspunkt ist die TCD auf der Stroke Unit unter laufender Thrombolysen vorteilhaft.

Bei Patienten, bei denen eine zerebrale Ischämie im vertebrobasilären Stromgebiet nach den klinischen Symptomen vermutet wird, ist ebenfalls die MRT- oder CT-Diagnostik vorzuziehen, da die Ausdehnung der akuten Ischämie besser gelingt und auf ggf. sich entwickelnde Komplikationen (z.B. raumfordernder Kleinhirninfrakt mit der Gefahr einer Hirnstammkompression) reagiert werden kann. Wird nach klinischen Kriterien eine Basilaristhrombose oder -embolie vermutet, sollte in der bildgebenden Diagnostik neben dem Blutungsausschluss eine Darstellung der intrakraniellen Gefäße, speziell der A. basilaris durch eine CTA oder MRA erfolgen. Die TCD reicht bei dieser Fragestellung nicht aus (Brandt et al. 1999). Eine unverzügliche Diagnosestellung ist auch nach Ablauf des 4,5-Stunden-Zeitfensters erforderlich, da bei einem Verschluss der A. basilaris eine intravenöse und/oder intraarterielle Thrombolysen bzw. eine endovaskuläre Therapie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs in Abhängigkeit von zu erwartendem Nutzen und Risiko auch später erwogen werden kann.

Bei Patienten mit fluktuierenden oder nur gering ausgeprägten neurologischen Symptomen (z.B. NIHSS < 4, „minor stroke“) ist gleichermaßen eine sofortige und vollständige diagnostische Klärung mit dem möglichen Ziel einer systemischen Thrombolysen notwendig (Köhrmann et al. 2009). Auch bei Patienten mit vorübergehenden neurologischen Defiziten bzw. der klinischen Diagnose einer TIA sollte eine unverzügliche und umfassende diagnostische Abklärung erfolgen. Eine stationäre Diagnostik ist insbesondere bei Risikoindikatoren (z. B. ABCD2 Score \geq 4) oder Vorliegen einer Emboliequelle (z.B. Vorhofflimmern, hochgradige Karotisstenose) geboten.

Akuttherapie-orientierte Erstdiagnostik intrakranieller Blutungen

► Empfehlungen

- Der Nachweis einer intrazerebralen Blutung gelingt gleichermaßen mittels cCT oder MRT; hierbei kann die Lokalisation der Blutung Hinweise auf die mögliche Ätiologie geben.
- Während bei einer typischen hypertensiven Blutung meist keine diagnostischen Maßnahmen zur ätiologischen Einordnung erforderlich sind, sollte bei atypischer Lokalisation, jüngeren Patienten ohne Hypertonie und Verdacht auf ein Aneurysma oder eine Gefäßmalformation eine weiterführende Gefäßdiagnostik (DSA, alternativ CTA oder MRA) durchgeführt werden.
- Bei einer Subarachnoidalblutung sollte innerhalb der ersten 24 Stunden eine DSA mit der Frage nach einem Aneurysma als Blutungsquelle durchgeführt werden, um eine unverzügliche Ausschaltung der Blutungsquelle zu ermöglichen.
- Bei klinischem Verdacht auf eine subarachnoidale Blutung und unauffälliger zerebraler Bildgebung muss zum endgültigen Ausschluss einer SAB eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.

Der Nachweis einer ICB lässt sich mit cCT und MRT gleichermaßen sicher führen. Historisch stellt die cCT den Goldstandard für den Nachweis einer ICB dar mit einer Sensitivität von nahezu 100 % (Kidwell u. Wintermark 2008). Vorteile der cCT sind die nahezu ubiquitäre Verbreitung in Krankenhäusern mit Notfallversorgung, die rasche Verfügbarkeit und die Möglichkeit, relativ unproblematisch auch schwer betroffene und überwachungspflichtige Patienten zu untersuchen. Mittels multiparametrischer MRT-Bildgebung insbesondere unter Verwendung von Gradientenecho- bzw. T2*-gewichteten Sequenzen kann eine ICB mit mindestens vergleichbarer Sensitivität wie in der cCT nachgewiesen werden (Fiebich et al. 2004). Beide Methoden sind ebenfalls geeignet zur Dokumentation einer Blutungsprogredienz einschließlich früher Komplikationen (progredientes Hirnödem, Mittellinienverlagerung, Liquorzirkulationsstörung). Bei etwa 25 % der ICB kommt es zu zusätzlichen Ischämien. Diese sind mit der MRT besser nachweisbar als mit der cCT (Gregoire et al 2011). Mittels transkraniellem Ultraschall lassen sich bei Vorhandensein eines temporalen Schallfensters intrazerebrale Blutungen ebenfalls nachweisen (Meyer-Wiethe et al. 2009). Aufgrund der methodischen Grenzen (inkomplette Beschallbarkeit des Gehirns, Untersucherabhängigkeit, ungenügendes Schallfenster bei bis zu 20 % aller Patienten) eignet sich die Ultraschalldiagnostik jedoch nicht zum Nachweis bzw. Ausschluss einer ICB in der Notfallsituation. Sie kann jedoch als nicht invasive Verlaufsuntersuchung die Progredienz einer Blutung dokumentieren und im Verlauf nach Subarachnoidalblutung das Auftreten von arteriellen Gefäßspasmen darstellen.

Machen Anamnese und Lokalisation der Blutung eine typische hypertensive Blutung wahrscheinlich, ist in aller Regel keine weitere Diagnostik zur ätiologischen Einordnung notwendig. Hypertensive ICB treten bevorzugt in den tieferen Hirnstrukturen wie den Basalganglien und im Thalamus auf. Weitere typisch hypertensive Blutungen liegen im Kleinhirn und im Hirnstamm. Die meisten der nicht hypertensiven Ursachen intrazerebraler Blutungen führen dagegen zu lobären Einblutungen. Bei fehlenden Hinweisen auf eine arterielle Hypertonie, jungen Patienten oder einer atypischen Lage der Blutung muss daher eine ergänzende Diagnostik zum Ausschluss einer Blutungsquelle erfolgen. Wichtig sind zudem die Anamnese bezüglich vom Patienten eingenommener Antikoagulanzen und die Analyse des Gerinnungsstatus zur Planung der erforderlichen Therapie (z. B. Gabe von Prothrombinkomplex, Frischplasma,

Operation). Bei Verdacht auf eine Einblutung in einen Tumor, eine hämorrhagische Enzephalitis, ein Hämangiom oder eine Kavernomblutung sollte eine MRT durchgeführt werden, wenn die primäre Diagnostik eine cCT war. Da die ICB durch lokale Raumforderung eine eventuelle Blutungsquelle in der Akutphase maskieren kann, ist bei Verdacht auf eine sekundäre Blutung ohne Nachweis einer Ätiologie eine Wiederholung der Bildgebung nach Resorption der Blutung (in der Regel nach ca. 4–6 Wochen) indiziert.

Bei Verdacht auf ein Aneurysma, eine Durafistel oder eine arteriovenöse Malformation als Ursache der Blutung sollte eine digitale Subtraktionsangiografie (DSA) durchgeführt werden. Alternativ kann primär auch eine nicht invasive Diagnostik mittels CTA oder MRA erfolgen. Sind diese Befunde nicht schlüssig, muss eine DSA aller Hirnarterien angeschlossen werden. Wird eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose vermutet, sollte eine Darstellung der venösen Blutleiter mittels CTA oder MRA erfolgen.

Bei älteren Patienten mit lobärer Blutungslokalisation und typischen Befunden in der Bildgebung (chronische Lobärblutungen, multiple kortiko-subkortikale Mikroblutungen und „White Matter Lesions“) ist die Diagnose einer zerebralen Amyloidangiopathie sehr wahrscheinlich (Viswanathan u. Greenberg 2001). Diese Befunde lassen sich in der mittels T2*-gewichteter bzw. suszeptibilitätsgewichteter Bildgebung (SWI) zuverlässig nachweisen.

Eine SAB kann mit der cCT innerhalb der ersten 12–24 Stunden nach Symptombeginn mit einer Sensitivität von über 90 % diagnostiziert werden, dann nimmt die Sensitivität jedoch deutlich ab (50 % nach einer Woche, 30 % nach 2 Wochen, annähernd 0 % innerhalb von 3 Wochen (Bederson et al. 2009). Die MRT ist im Nachweis einer SAB der cCT mindestens gleichwertig. Bei unauffälliger Bildgebung kann die Lumbalpunktion mit dem Nachweis von Xanthochromie oder Hämosiderophagen diagnostisch die einzig verbleibende richtungweisende Information ergeben und ist deshalb bei wegweisender Klinik und fehlendem Blutungsnachweis in der Bildgebung zwingend erforderlich. Bei Nachweis einer SAB sollte innerhalb der ersten 24 Stunden eine DSA aller hirnersorgenden Arterien erfolgen, um ein Aneurysma als Blutungsquelle nachzuweisen und ggf. weitere Aneurysmen zu erkennen, die die Langzeitprognose beeinflussen. Aufgrund der verbesserten Technik von CTA und MRA und dem deutlich geringeren Aufwand werden diese nicht invasiven Verfahren im weiteren Verlauf eingesetzt. Die Sensitivität der MRA für den Aneurysmanachweis liegt zwischen 55 und 93 %, wobei dieser Wert stark von der Aneurysmagröße sowie der MR-Technik und deren Qualität abhängt. Die Sensitivität der CT-Angiografie liegt bei 77–100 % und hängt ab von der Größe und Lokalisation des Aneurysmas sowie von der CT-Technik und Expertise des Radiologen. Bei Aneurysmen > 5 mm steigt die Sensitivität bei beiden Verfahren auf 85–100 %. Ist die primäre Gefäßdiagnostik negativ, ist eine erneute angiografische Diagnostik im Intervall, z. B. nach 1 Woche, zu diskutieren.

Bei der Sonderform einer perimesenzephalen Blutung lässt sich typischerweise kein Aneurysma finden. Bei dieser Art der Blutung wird ätiologisch eine Blutung aus der kapillären, venösen Mikrozirkulation diskutiert. Diese Blutungen haben eine wesentlich günstigere Prognose und nahezu nie Rezidivblutungen. Hier kann bei typischer Lokalisation der Blutung und typischem komplikationslosem klinischem Verlauf auf eine Re-Angiografie verzichtet werden.

Nicht invasive bildgebende Verfahren (cCT, MRT) und Verlaufskontrollen erleichtern bei epiduralen und subduralen Blutungen die Erkennung möglicher Komplikationen und eine zeitgerechte Entscheidung zur operativen Intervention.

Diagnostik von Thrombosen zerebraler venöser Blutleiter

► Empfehlungen

- Eine Thrombose zerebraler Venen und Sinus kann mittels cCT und CT-Venografie oder MR und MR-Venografie dargestellt werden. Erstere lässt sich mit nur geringem zeitlichem Mehraufwand im Anschluss an eine native cCT durchführen, letztere liefert auch eine detailliertere Parenchymdarstellung und kann die Akuität der Erkrankung näher beschreiben.
- Eine DSA ist nur bei bestimmten Fragestellungen und unklaren nicht invasiven Befundergebnisse angezeigt.
- In der Anamnese und ggf. in einer entsprechenden Labordiagnostik sollte nach der Ursache der Thrombose einschließlich möglicher Gerinnungsstörungen gesucht werden.

In der Primärdiagnostik von Thrombosen der zerebralen venösen Blutleiter spielen bildgebende Verfahren (cCT, MRT) eine zentrale Rolle (Boussier u. Ferro 2009). Neben der Lokalisation der Stauungsblutungen in der nativen cCT sind nach Kontrastmittelgabe gelegentlich indirekte Zeichen („cord sign“, „empty triangle sign“) zu finden. Eine CT-Venografie lässt sich mit nur geringem zeitlichem Mehraufwand im Anschluss an eine native cCT durchführen und kann eine Thrombose mit hoher diagnostischer Sicherheit darstellen. Die kraniale MRT mit MR-Venografie ist die Methode der Wahl: Neben der Darstellung der venösen Blutleiter dienen native und kontrastmittelunterstützte Aufnahmen der Thrombuslokalisierung und der näheren Beschreibung der Akuität der Erkrankung. Auch eine isolierte Brückenvenenthrombose kann mit der MRT besser dargestellt werden. Eine DSA ist nur noch selten und bei bestimmten Fragestellungen (z. B. Nachweis einer kortikalen Thrombose) und unklaren nicht invasiven Befundergebnisse angezeigt (Saposnik et al. 2011). EEG-Veränderungen (z. B. Allgemeinveränderung, Herdbefund, epilepsietypische Zeichen) und Liquorbefunde (z. B. erhöhter Liquordruck, milde Pleozytose in ca. 50%) unterstützen die Diagnosestellung. D-Dimere sind in der Akutsituation bei der Mehrzahl von Patienten mit einer Thrombose zerebraler venöser Blutleiter erhöht, insbesondere bei fokalen neurologischen Symptomen. Bei Patienten mit

Kopfschmerzen als alleiniges Symptom können sie aber auch normal sein. Die Bestimmung von D-Dimeren reicht daher zum alleinigen Ausschluss einer Thrombose der zerebralen venösen Blutleiter nicht aus.

Zur ätiologischen Diagnostik bei einer Thrombose der venösen Leiter des Gehirns sollten Untersuchungen des Gerinnungssystems stattfinden, um etwaige genetische Konstellationen einer erhöhten Thromboseneigung zu detektieren (s. ► Tab. 21.1). Außerdem sollte das Vorliegen anderer disponierender Faktoren (Einnahme von oralen Kontrazeptiva) und Erkrankungen (Malignome, hämatologische Erkrankungen, Kollagenosen, Vaskulitiden) bedacht und ggf. ausgeschlossen werden.

21.2 Diagnostik zur Vermeidung früher Komplikationen und zur Sekundärprophylaxe

Diagnostische Maßnahmen in der Frühphase nach Schlaganfall

► Empfehlungen

- Unmittelbar nach stationärer Aufnahme sollte auf der Stroke Unit ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter (EKG, Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Temperatur) und des neurologischen Befunds erfolgen, um frühe Komplikationen unmittelbar detektieren und behandeln zu können sowie schnellstmöglich Hinweise auf die Ätiologie des Schlaganfalls zu gewinnen.
- Im Falle einer klinischen Verschlechterung sind spezifische diagnostische Maßnahmen zu ergreifen (z. B. Kontroll-Bildgebung bei Zunahme des NIHSS, Labordiagnostik und Suche eines Infektfokus bei Verdacht auf Infektion)
- Eine Darstellung der Gefäße (Aorta, extrakranielle und intrakranielle Hirnarterien) und des Herzens dient der frühzeitigen Erkennung von behandlungsbedürftigen Risikokonstellationen.

Nach einer akuten zerebrovaskulären Erkrankung führen frühe Re-Ischämien oder erneute Blutungen und subakute Sekundärkomplikationen zu einer Zunahme der Letalität. Daher ist ein intensives Monitoring des klinisch-neurologischen Status, der Parameter wie Blutdruck, Puls, Herzrhythmus, Sauerstoffsättigung, Blutzucker sowie der infektionsrelevanten Laborparameter nach den Empfehlungen der DSG (www.dsg-info.org) auf einer speziellen Stroke Unit nötig (European Stroke Organisation [ESO] Executive Committee; ESO Writing Committee 2008). Ein kontinuierliches Blutdruck-Monitoring ist erforderlich, um intraindividuelle Schwankungen zu erfassen. Während in der allgemeinen Prävention nach den Empfehlungen der European Society of Hypertension (ESH) Blutdruckwerte in einen niedrigst tolerierbaren Bereich ($< 140/90$ mmHg) eingestellt werden (bei schweren kardiovaskulären Ereignissen nicht unter $110/80$ mmHg), sollten in der Phase eines akuten ischämischen Ereignisses keine durchgreifenden Blutdrucksenkungen vorgenommen werden, sofern nicht $220/120$ mmHg überschritten werden oder eine Thrombolysetherapie erfolgt. Auch starke Blutdruckschwankungen – insbesondere bei zeitweise vorliegenden systolischen und diastolischen Werten im Normbereich – sind als eigener Risikofaktor besonders in der Akutbehandlung diskutiert worden. Bei Patienten mit ICB ohne vorbestehende Hypertonie sind bereits ab Werten über $160/95$ mmHg Maßnahmen zur Blutdrucksenkung zu ergreifen.

Bei allen Patienten sollte frühzeitig nach stationärer Aufnahme ein Lipidprofil erstellt werden (s. ► Tab. 21.1), um in der weiteren Sekundärprophylaxe unabhängig vom Ausgangswert für Cholesterin und auch bei nicht manifester koronarer Herzerkrankung möglichst eine Reduktion des LDL-Cholesterins von unter 50 % des Ausgangswerts einstellen zu können. Kontrollen des Eingangswerts und im stationären Verlauf unter definierten Ernährungsbedingungen sind sinnvoll. Blutzuckerwerte sollten regelmäßig bestimmt und anfangs moderat und später strenger korrigiert werden, um gefährliche Hypoglykämien zu vermeiden. Obwohl der Nutzen der konservativen medikamentösen Korrektur erhöhter Körpertemperaturen nicht belegt ist, sollten regelmäßige Temperaturmessungen erfolgen und die Temperatur bei Fieber ($> 37,5^\circ$ C) gesenkt werden. Eine therapeutische Hypothermie wird aktuell in ihrer Nutzen/Risiko-Effizienz untersucht (EuroHYP-1). Möglichst früh nach Aufnahme auf die Stroke Unit, zumindest vor Gabe oraler Kost, sollte bei allen Schlaganfallpatienten ein qualifizierter diagnostischer Schluckversuch unternommen werden, um etwaige Schluckstörungen aufzudecken und die Ernährung entsprechend anpassen zu können. Weitere Maßnahmen der Infektoprophylaxe sind frühzeitige Mobilisation und die Kontrolle infektionsrelevanter Laborparameter. Bei Patienten mit Verdacht auf Vorhofflimmern als Ursache des durchgemachten ersten Schlaganfallereignisses oder zwischenzeitlich erworbener Zusatzerkrankungen können kontinuierliches EKG-Monitoring, mehrtägiges Holter-Monitoring oder mittelfristig auch andere Verfahren (z. B. Event-Recorder) zum Einsatz kommen.

Subakut können sich bei zerebrovaskulären Erkrankungen Veränderungen ergeben, die therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen. So treten durch Re-Ischämien, beim malignen Mediainfarkt oder bei sekundären parenchymatösen Blutungen durch ein progredientes Hirnödem Verschlechterungen des klinisch-neurologischen Befundes (NIHSS) auf, die ggf. eine medikamentöse oder operative Behandlung erfordern. Darüber hinaus ergeben die Lokalisation und die Form einer zerebrovaskulären Läsion Hinweise auf die Ätiologie, was für die Wahl sekundärpräventiver Maßnahmen wesentlich ist. Wird z.B. in der Frühsituation bei einem ischämischen Schlaganfall eine cCT durchgeführt, ist der Befund oft noch unauffällig, sodass die Läsion erst in einer Verlaufs bildgebung

visualisiert werden kann. Eine Darstellung der Gefäße (Aorta, extrakranielle und intrakranielle Hirnarterien) und des Herzens dient zusätzlich der frühzeitigen Erkennung von behandlungsbedürftigen Risikokonstellationen (► [siehe dort](#)). Von vorrangiger Bedeutung innerhalb der ersten 24 Stunden nach stationärer Aufnahme ist der Doppler-/duplexsonografische Nachweis einer symptomatischen hochgradigen Karotisstenose mit entsprechender Notwendigkeit einer frühzeitigen therapeutischen Intervention.

Aus dem Verteilungsmuster der vaskulären Risikofaktoren sowie der ätiologischen Faktoren eventueller früherer Schlaganfallereignisse lässt sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis der geplanten sekundärpräventiven Maßnahmen erarbeiten. Ausgeprägte Risikoscores (z.B. CHA₂DS₂-VASc-Score [Lip et al. 2010], Essen-Risiko-Score [Weimar et al. 2009]) machen ggf. eine Intensivierung der medikamentösen konservativen Therapie erforderlich. Auch nach Abschluss der stationären Behandlung sind Hinweise auf Verhaltensmaßnahmen bei erneuten Schlaganfallereignissen und die Erläuterung möglicher Symptome Inhalt der hausärztlichen und ambulanten Patientenbetreuung. Wiederholte Langzeitmessungen von Blutdruck und Herzaktionen sollten ins Repertoire dieser Kontrolluntersuchungen ebenso wie Besprechungen der Medikamentencompliance und Lifestyle-Modifikation (besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus neben der regelmäßigen Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes) stattfinden.

Spezielle Verfahren zur ätiologischen Abklärung einer akuten zerebrovaskulären Erkrankung

► Empfehlungen

- Die extra- und transkraniale Doppler- und Duplexsonografie sind schnelle, am Patientenbett durchführbare und zum Monitoring geeignete nicht invasive Methoden, die ätiologische und prognostische Zusatzinformationen über den individuell aktiven Gefäßprozess erbringen. In Kombination mit den Befunden aus der zerebralen Schnittbildgebung ergeben sich damit eine bessere ätiologische Klärung und prognostische Einschätzung.
- Bei der weiteren ätiologischen Klärung einer zerebrovaskulären Erkrankung muss eine kardiale Abklärung (EKG, EKG-Monitoring, Echokardiografie) mit der Frage nach einer kardialen Emboliequelle erfolgen.
- Bei Fehlen anderer Erklärungen oder klinischen Hinweisen sollten Untersuchungen auf mögliche seltenere Ursachen von Schlaganfällen wie Dissektion, Vaskulitis oder Gerinnungsstörungen erfolgen.

Die Ultraschalluntersuchung der extra- und intrakraniellen Arterien erfüllt verschiedene Funktionen in der Schlaganfalldiagnostik. Einerseits stellt sie eine schnelle und vor allem am Patientenbett durchführbare Untersuchung dar, andererseits lassen sich verschiedene funktionelle Situationen sehr gut im Verlauf beobachten. In Kombination mit den Daten aus der zerebralen Schnittbildgebung ist damit eine ätiologische Klärung und somit auch eine verbesserte frühe Sekundärprophylaxe möglich. Sehr wichtig ist der Doppler-/duplexsonografische Nachweis einer hochgradigen Karotisstenose, um eine frühe therapeutische Intervention (Operation bzw. Intervention) in den ersten Tagen zu ermöglichen (Szabo et al. 2007). Andererseits erbringt die detaillierte extra- und transkraniale Doppler-/Duplexsonografie weitere Hinweise zur Ätiologie des Schlaganfalls bei Gefäßprozessen atherosklerotischer oder entzündlicher Ursache bzw. bei Dissektionen, letztere mit charakteristischen Befundkonstellationen im Ultraschall (z.B. Nachweis eines Wandhämatoms mit langstreckig, nach distal sich verjüngender Stenosierung) und MRT (z.B. halbmondförmige Darstellung des Wandhämatoms in fettsupprimierten T1- und T2-gewichteten Aufnahmen). Die Analyse der Plaquemorphologie im B-Bild dient neben der Doppler-sonografischen Messung der Flussbeschleunigung im Stenosemaximum der Risikoeinschätzung atherosklerotischer Läsionen. Bei der Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis und Vaskulitis finden sich typische Veränderungen an den hirn- und muskelversorgenden Gefäßen (z.B. Halo-Effekt der A. temporalis superficialis). In den intrakraniellen Gefäßen können anhand der Strömungsgeschwindigkeiten, der Flussrichtung und der Morphologie in der Duplexuntersuchung Verschlüsse, Stenosen und Kollateralisationen dargestellt werden. Bei einer akuten zerebralen Ischämie kann die TCD die Rekanalisation eines akuten Gefäßverschlusses z. B. während der Thrombolyse rasch und nicht invasiv am Krankenbett nachweisen. Zusätzlich ist unter Verwendung von Ultraschall-Kontrastmitteln die semiquantitative Untersuchung der Hirnperfusion möglich.

Spezielle funktionelle Ultraschalluntersuchungen können Hinweise auf Mikroembolien („high intensity transient signals“, HITS), paradoxe Embolien oder die intrakranielle Reservekapazität geben und somit dazu beitragen, eine in ihrer hämodynamisch/embolischen Kapazität progrediente Karotisstenose besser einzuschätzen. Zum Nachweis und zur Beurteilung der Wertigkeit eines Rechts-links-Shunts ist die funktionelle TCD vor und während intravenöser Kontrastmittelapplikation (üblicherweise mit agitierter Kochsalzlösung oder HAES) der TEE ebenbürtig.

Herzrhythmusstörungen sind häufige Ursachen zerebrovaskulärer Erkrankungen, bisweilen sind sie unmittelbar während des Schlaganfallereignisses schon zu erkennen, nicht selten aber auch trotz wiederholter und intensiver Suche lange Zeit nicht nachweisbar. Auch ein gleichzeitig auftretendes akutes koronares Syndrom – nicht selten ohne typische klinische Beschwerden – ist nicht so selten wie lange angenommen. Es lässt sich aber bei regelmäßiger Bestimmung der hs-Troponinwerte, wenn diese oberhalb des Normbereichs und insbesondere bei einer Kontrolluntersuchung ansteigende Werte ergeben, vermuten. Dies erfordert eine unmittelbare kardiologische Zusatzdiagnostik (ggf. Koronarangiografie). Neben dem kontinuierlichen EKG-Monitoring auf der Stroke Unit sollten auch bei initial fehlendem Nachweis einer Herzrhythmusstörung aber fortbestehendem dringendem Verdacht auf ein

asymptomatisches, paroxysmales Vorhofflimmern weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden (z.B. wiederholte Holter-EKGs oder Einsatz von Event-Recordern).

Die Ergebnisse einer Echokardiografie in Verbindung mit dem EKG-Befund ermöglichen bei verschiedenen Schlaganfallmustern Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs der zerebrovaskulären Erkrankung (Busse u. Darius 2002). Allerdings gibt es weder in der Neurologie noch der Kardiologie eine konsentrierte Richtlinie, die festlegt, bei welcher vermutlichen Ursache eines Schlaganfalls eine transthorakale (TTE) oder transösophageale (TEE) bzw. überhaupt eine Echokardiografie durchgeführt werden muss. Folgende Empfehlungen können gegeben werden:

- Wenn nicht in allen Fällen eine vollständige Echokardiografie (TTE/TEE) durchgeführt werden kann, ist es sinnvoll, auch Patienten mit einer wahrscheinlich nicht kardiogenen Ursache eines ischämischen Schlaganfalls einer TTE zuzuführen. Bei unklaren oder nur möglichen Assoziationen einer kardialen Pathogenese sollte auf ein TEE nicht verzichtet werden, da Indikationen zur Antikoagulation sich häufiger ergeben (Harloff et al. 2006).
- Ergeben anamnestische und klinische Informationen die Frage nach linksventrikulären Pathologien (linksventrikuläres Aneurysma, linksventrikuläre Thromben etc.), ist die Durchführung einer TTE zunächst ausreichend. Sollten der linke Vorhof, das Vorhofseptum, ein mögliches persistierendes Foramen ovale oder mögliche Atherome der proximalen Aorta beurteilt werden, ist primär oder ausschließlich eine TEE durchzuführen.
- Sind keine ausreichenden Vorinformationen vorhanden oder zeigt der Patient klinische Zeichen einer nicht vorbekannten kardialen Erkrankung, muss zunächst eine TTE erfolgen und sich je nach Ergebnis ggf. dann noch eine TEE anschließen.
- Bei Prozessen des Aortenbogens selbst oder im distalen Abschnitt sind cCT-Darstellungen der Aorta oder MRT-Abbildungen der Strömungsdynamik im distalen Aortenbogen wesentlich aussagekräftiger im Hinblick auf den Nachweis von Emboliequellen wie z. B. Plaques in der Aorta.

Zusätzlich dient die Echokardiografie dem Nachweis bzw. Ausschluss einer Endokarditis. Diese Untersuchung sollte unverzüglich durchgeführt werden, wenn entsprechende klinische Zeichen vorliegen (z. B. Abgeschlagenheit, Inappetenz, subfebrile Temperaturen, Herzgeräusch, Hautembolien) oder in der zerebralen Bildgebung der Verdacht auf eine septische Herdenzephalitis besteht.

Ergeben die routinemäßig erhobenen diagnostischen Untersuchungen keine richtungweisenden Befunde, sollte bei einer klinischen Konstellation mit Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Adynamie, bei Symptomen aus dem rheumatischen Beschwerdekomples sowie bei Laborbefunden mit einer Erhöhung von Akutphasenproteinen (BSG, CRP), Fibrinogen, Immunkomplexen, C3/C4, Leukozytopenie, Blutbildveränderungen (z. B. Thrombozytopenie oder Anämie) eine Diagnostik bezüglich einer systemischen Vaskulitis erfolgen. Dazu zählen sowohl die Erhebung allgemeiner Entzündungsparameter als auch spezifische Antikörpernachweise oder der Nachweis anderer Immunparameter (Autoantikörper gegen das Zytoplasma neutrophiler Leukozyten mit der Antigendifferenzierung in pANCA und cANCA, Eosinophile, IgE, Kryoglobuline). Wird klinisch eine Kollagenose vermutet, sollten laborchemisch ein systemischer Lupus erythematodes (Doppelstrang-DNA-Antikörper), Sjögren-Syndrom (SSA- und SSB-Autoantikörper) und eine rheumatoide Arthritis (Rheumaserologie) differenziert werden. Bei der isolierten zerebralen Vaskulitis handelt es sich in der Regel um ein schweres klinisches Krankheitsbild mit Blutungen, Infarkten und Liquorveränderungen, die manchmal nur mittels leptomeningealer und kortikaler Biopsie ätiologisch gesichert werden kann. Zum detaillierten Vorgehen bei Verdacht auf zerebrale Vaskulitis wird auf die Leitlinie „Zerebrale Vaskulitis“ verwiesen.

Zur Klärung von Koagulopathien sollten bei Hinweisen auf eine mögliche paradoxe Embolie diagnostisch die bekannten Ursachen für eine venöse Thrombose einbezogen werden – nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie sind die klinischen und ultraschalldiagnostischen Parameter in ihrer Aussagekraft vor den Laborwerten, sowohl prozedural als auch nach der Wertigkeit, einzureihen. Bei positivem Befund einer APC-Resistenz steht eine Testung auf eine heterozygote oder homozygote Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-G20210A-Mutation sowie auf einen Antithrombin-, Protein-C- und/oder Protein-S-Mangel zur Verfügung. Ein gesicherter Zusammenhang zwischen primären Thrombophilien und der arteriellen Genese eines Schlaganfalls ist bisher nicht nachgewiesen. Eine Indikation zur Antikoagulation aus diesen Laborbefunden bedarf einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung (Morris et al. 2010).

Bei Schlaganfallpatienten mit rezidivierenden thrombotischen Ereignissen in der Vorgeschichte, Frauen mit Fehlgeburten, Thrombozytopenie und Hautnekrosen muss differenzialdiagnostisch ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom erwogen werden. Hierzu sollten die maßgeblich relevanten Untergruppen der Antiphospholipid-Antikörper getestet werden (Lupus-Antikoagulans-, Anticardiolipin- und Anti- β_2 -Glykoprotein-Antikörper).

Selten können auch erregerbedingte Vaskulitiden ischämische Schlaganfälle verursachen. Daher ist bei Schlaganfällen unklarer Ätiologie und Zeichen einer systemischen Infektion eine erweiterte Labordiagnostik aus Serum und Liquor notwendig. Dabei sollten Erregernachweise bzw. Titerbestimmungen für Lues, Borrelien, Mykoplasmen, Chlamydien, die Herpesgruppe, speziell VZV, CMV, Hepatitis B und C, HIV, Toxoplasmose und Zystizerkose erfolgen.

Gegebenenfalls kann eine Biopsie die einzige Methode sein, um eine seltene Ätiologie zu klären. Abhängig von der vermuteten Erkrankung wird ein Biopsat aus Haut, Muskulatur, Temporalarterie, Leptomeningen oder Gehirngewebe entnommen.

Biomarker des Schlaganfalls sind zahlreich untersucht worden. Die meisten zeichnen sich zwar durch eine signifikante Assoziation aus, in jüngster Zeit beobachtete genetische Marker eignen sich sogar zur ätiologischen Zuordnung von Subtypen eines Schlaganfalls (Foerch et al. 2009), allerdings sind diese Daten eher von theoretischem Interesse, weil die einzelnen Marker bei Berücksichtigung der traditionellen Risikofaktoren keine signifikante oder zusätzliche Information erlauben. Biomarker zur Differenzierung der Diagnose Schlaganfall versus „Stroke Mimic“ oder ischämisches versus hämorrhagisches Schlaganfallereignis erreichen in neueren Studien zwar eine vielversprechende Sensitivität und Spezifität, sind aber für individuelle Therapieentscheidungen (z. B. Thrombolysen) noch nicht aussagekräftig genug.

Vorgenannte ätiologische Untersuchungsparameter sollten insbesondere bei jungen Patienten (< 55 Jahre) mit ischämischem Schlaganfall oder ICB diskutiert werden, wenn keine sicheren anderen atherosklerotischen Assoziationen bestehen. Umgekehrt sollten aber auch bei jüngeren Patienten die wachsende Bedeutung modifizierbarer Risikofaktoren nicht länger unterschätzt werden.

Genetische Dispositionen zu Schlaganfallereignissen sind wiederholt beschrieben worden und haben Vermutungen zunächst bestätigt, dass bei entsprechenden Ereignissen von Patienten < 55 Jahre eine Häufung zu erwarten wäre. Beim Morbus Fabry hat eine große europäische Studie aber gezeigt, dass nur 0,6 % von über 5000 Patienten dieser Altersgruppe tatsächlich an einem Galaktosamid-Defizit leiden (Rolfs et al. 2011). Auch CADASIL (multiple Mutationen des NOTCH₃-Gens) ist eine sehr seltene Erkrankung, und in dieser Serie identifizierte Patienten zeigten überraschenderweise keine charakteristischen Veränderungen in der zerebralen Bildgebung, wie sie zu erwarten gewesen wären. Neben der molekulargenetischen Diagnostik ist die Hautbiopsie mit elektronenmikroskopischer Beurteilung der subkutanen Gefäße diagnostisch hilfreich. Veränderungen der weißen Substanz („white matter lesions“) in erheblichem Ausmaß sind auch bei zahlreichen genetischen Erkrankungen im höheren Lebensalter bei entsprechender familiärer Disposition neuen Mutationen zugeordnet worden (Opherke et al. 2009) – es handelt sich um ein buntes Bild mit in vielen Fällen durch kognitive Funktionsstörungen und vereinzelte Schlaganfallereignisse meist der kleinen Hirnarterien zuzuordnenden Krankheitsbildern mit systemischen Manifestationen, die über das ZNS hinausgehen (z. B. CARASIL [Maeda-Krankheit] bei Mutation des HTRA1-Gens). Differenzialdiagnostisch gelegentlich wichtig ist eine molekulargenetische und morphologische (Muskelbiopsie) Analyse beim MELAS-Syndrom (häufig 3243A>G-Mutation), wobei das klinische und MRT-Bild zahlreiche Variationen des Phänotyps (Minderwuchs, Innenohrschwerhörigkeit, Diabetes mellitus, kognitive Defizite, Gefäßterritorien überschreitende ischämische Schlaganfälle) umfassen kann.

Versorgungskoordination

Bei Auftreten eines Schlaganfalls ist unverzüglich der medizinische Notfalldienst zu verständigen und eine Einweisung in ein qualifiziertes Zentrum zu veranlassen.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Franz Fazekas, Universitätsklinik für Neurologie, Universität Graz
Prof. Dr. Michael G. Hennerici, Neurologische Universitätsklinik, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg
PD Dr. Rolf Kern, Neurologische Universitätsklinik, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg
Prof. Dr. Heinrich Mattle, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern
PD Dr. Götz Thomalla, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

Federführend: Prof. Dr. Michael G. Hennerici, Neurologische Universitätsklinik, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68135 Mannheim
E-Mail: hennerici@neuro.ma.uni-heidelberg.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung

Diese Leitlinie entstand ohne Unterstützung oder Einflussnahme durch die Industrie.

Methodik

Zusammensetzung

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). Es wurden keine Interessensgruppen beteiligt.

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Diese Leitlinie entstand unter Berücksichtigung der 2008 erschienen Leitlinien der ESO (European Stroke Organisation) sowie einer zusätzlichen selektiven Literaturrecherche.

Konsensfindung

Die Konsensbildung erfolgte mithilfe eines modifizierten Delphiverfahrens mit 2 Umläufen und Kommentierung durch die Mitglieder der Expertengruppe.

Literatur

- Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR et al.; Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005; 36: 1597–1616
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 502–508
- Bederson JB, Connolly ES jr, Batjer HH et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009; 40: 994–1025
- Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007; 6: 162–170
- Brandt T, Knauth M, Wildermuth S et al. CT angiography and Doppler sonography for emergency assessment in acute basilar artery ischemia. *Stroke* 1999; 30: 606–612
- Busse O, Darius H. Indikationen zur Echokardiographie beim ischämischen zerebralen Insult. *Nervenarzt* 2002; 73: 792–795
- Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM et al. MRI and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293–298
- Easton JD, Saver JL, Albers GW et al.; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40: 2276–2293
- 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
- Fiebich JB, Schellinger PD, Gass A et al.; Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502–506
- Foerch C, Montaner J, Furie KL et al. Invited article: searching for oracles? Blood biomarkers in acute stroke. *Neurology*. 2009; 73: 393–399
- Förster A, Griebe M, Wolf ME et al. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? *J Neurol* 2012; 259:1347–1393
- Gregoire SM, Charidimou A, Gadapa N et al. Acute ischaemic brain lesions in intracerebral haemorrhage: Multicentre cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Brain* 2011; 134: 2376–2386
- Harbison J, Hossain O, Jenkinson D et al. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*. 2003; 34: 71–76
- Harloff A, Handke M, Reinhard M et al. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2006; 37: 859–864
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283–292
- Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* 2008; 7: 256–267
- Köhrmann M, Nowe T, Huttner HB et al. and outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 160–166
- Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40: 3646–3678
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272
- Meyer-Wiethe K, Sallustio F, Kern R. Diagnosis of intracerebral hemorrhage with transcranial ultrasound. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 (Suppl. 2): 40–47
- Mishra NK, Albers GW, Davis SM et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41: e25–e33
- Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke* 2010; 41: 2985–2990
- Muir KW, Buchan A, von Kummer R et al. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 2006; 5: 755–768
- Opherck C, Peters N, Dichgans M. Vasculitis and hereditary small vessel diseases. *Internist* 2009; 50: 1200–1209
- Rolfs A, Martus P, Heuschmann PU et al.; sifap1 Investigators. Protocol and methodology of the Stroke in Young

- Fabry Patients (sifap1) study: a prospective multicenter European study of 5,024 young stroke patients aged 18–55 years. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 31: 253–262
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD jr et al.; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158–1192
 - Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR et al.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 75: 177–185
 - Szabo K, Kern R, Hennerici MG. Recent advances in imaging in management of symptomatic internal carotid artery disease. *Int J Stroke* 2007; 2: 97–103
 - Szabo K, Lanczik O, Hennerici MG. Vascular diagnosis and acute stroke: what, when and why not? *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 (Suppl. 2): 11–18
 - Thomalla G, Audebert HJ, Berger K et al. Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol* 2009; 36: 354–367
 - Thomalla G, Cheng B, Ebinger M et al.; STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4•5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 978–986
 - Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011; 70: 871–880
 - Walter S, Kostopoulos P, Haass A et al. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol.* 2011; 69: 581–586
 - Weimar C, Diener HC, Alberts MJ et al.; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Stroke* 2009; 40: 350–354