

Pharmakotherapie und -prophylaxe des Schlaganfalls

Abstract

Stroke is the most frequent cause of permanent disability in industrialized countries. 85% of strokes result from focal cerebral ischemia by acute occlusion of a cerebral artery. 15% result from intracranial hemorrhage. Most people still consider stroke a less serious condition than heart attack. Due to contraindications thrombolysis in stroke patients is not regularly feasible to reopen the occluded artery as known from heart attack patients. Thus, for the limited therapeutic options primary and secondary prevention becomes extremely important. Recently increased understanding of the pathophysiology of cerebral ischemia and reperfusion raises expectations for novel neuroprotective pharmacotherapy in the future. (Apothekenmagazin 2005;23(9):200-207).

Abstrakt

Schlaganfälle sind die häufigste Ursache permanenter Invalidität in den Industrienationen. Schlaganfall beruht in 85% der Fälle auf einer fokalen zerebralen Ischämie durch akuten Verschluss einer hirnversorgenden Arterie. In 15% der Fälle beruht er auf einer intrakraniellen Blutung. Anders als beim Herzinfarkt ist das Bewusstsein für diese Erkrankung als Notfall in der Bevölkerung noch nicht ausreichend vorhanden. Die klinische Behandlung durch Thrombolyse führt wegen Kontraindikationen bei weitem nicht so regelmäßig wie beim Herzinfarkt zu einer Wiedereröffnung der thromboembolisch verschlossenen Arterie. Aufgrund dieser unbefriedigenden Therapieaussichten ist die Primär- und Sekundärprophylaxe extrem wichtig. Durch das verbesserte Verständnis der pathophysiologischen Abläufe während Ischämie und Reperfusion ergeben sich berechnete Hoffnungen auf neuroprotektive Pharmakotherapien in der Zukunft. (Apothekenmagazin 2005;23(9):200-207).

Einleitung

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in den Industrienationen, nach kardiovaskulären und neoplastischen Erkrankungen. In Deutschland sind jährlich ca. 220.000 Menschen betroffen (275/100.000), von denen ein Fünftel daran stirbt. Bei den Überlebenden sind die neurologischen Ausfälle so schwerwiegend, dass der Schlaganfall die häufigste Ursache lebenslanger Behinderung und entsprechender Pflegebedürftigkeit ist (26). Männer erleiden generell häufiger und in jüngerem Alter als Frauen einen Schlaganfall (51). Die Schlaganfallinzidenz ist in Osteuropa mit bis zu 700 Schlaganfällen pro 100.000 Menschen und Jahr wesentlich höher als in Westeuropa (35), bei der afroamerikanischen Bevölkerung in den USA ist sie nach manchen Studien doppelt so hoch wie bei der weißen nordamerikanischen Bevölkerung (47). Bei diesen ethnischen Unterschieden ist jedoch nicht klar, welchen Einfluss genetische Unterschiede und welchen Einfluss unterschiedliche Lebensverhältnisse auf die Schlaganfallinzidenz haben. Grundsätzlich sind die wesentlichen Risikofaktoren bekannt und können durch entsprechende Primärprophylaxe begrenzt werden. In jedem Fall besteht aber dringender Bedarf für eine Therapie des Schlaganfalls. Da die bisherigen Akuttherapien, die die Hirndurchblutung wiederherstellen, nur bei wenigen Patienten möglich sind, befasst sich ein wesentlicher Teil dieses Artikels mit den bekannten Risikofaktoren und der Primär- und Sekundärprophylaxe.

Pathophysiologie des Schlaganfalls

Schlaganfall ist kein homogenes Geschehen. 85 % der Schlaganfälle beruhen auf einer zerebralen Ischämie. Neben dem häufigsten Territorialinfarkt durch thromboembolischen Verschluss der mittl-

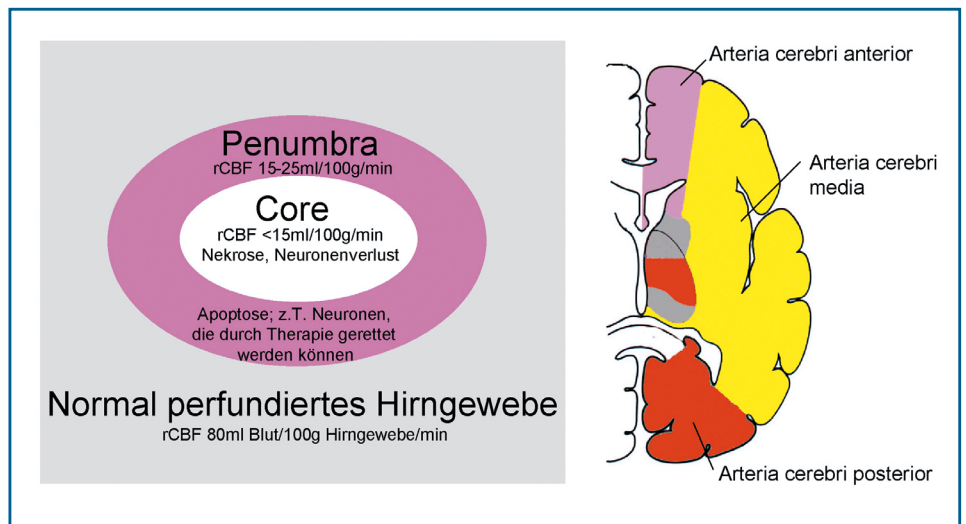


Abbildung 1 Links: Pathophysiologie der ischämischen Läsion Core, Kern der Läsion mit keiner oder geringer Restperfusion unter 15 ml/100 g Hirngewebe/min. Penumbra, Randgebiet des Infarktes mit erhaltener Restperfusion zwischen 15 und 25 ml/100 g Hirngewebe/min. rCBF, regionaler cerebraler Blutfluss. Das Corevolumen wird als verloren betrachtet, während die Zellen im Penumbra-gebiet zumindest teilweise durch rekanalisierende oder in Zukunft vielleicht auch durch neuroprotektive Therapie gerettet werden können. Rechts: Versorgungsgebiete der drei wichtigsten hirnversorgenden Arterien (Transversalschnitt durch eine Hemisphäre des Gehirns).

- Gefühllosigkeit, Taubheit meist an Arm oder Bein einer Körperhälfte („eingeschlafenes“ Bein)
- Schwäche oder Lähmungserscheinungen an Arm, Gesicht oder Bein meist einer Körperhälfte
- plötzliches Sehen von Doppelbildern, Verschwommensehen, einseitiger Sehverlust
- Hörverlust
- Sprachstörung: Wortsalat, Silbenverdrehungen, Lallen oder verwaschene Sprache, vollständiger Sprachverlust, Verständnisstörungen
- Benommenheit, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Unsicherheit beim Gehen, Fallneigung
- Verwirrung oder Erregtheit
- plötzliche Übelkeit, Fieber, Schläfrigkeit, Bewusstlosigkeit
- Anfälle
- plötzliche und starke Kopfschmerzen

Tabelle 1: Symptome eines Schlaganfalles oder einer vorübergehenden Durchblutungsstörung des Gehirns. Auch Hirnblutungen können diese Symptome verursachen. Da die Symptome der transitorischen ischämischen Attacke (TIA) und bei dem reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (RIND) schwächer ausgeprägt sind als bei einem Schlaganfall und nur Minuten bis Stunden erkennbar sind, werden sie häufig ignoriert oder als harmlose Befindlichkeitsstörung fehlinterpretiert.

ren Hirnarterie (Arteria cerebri media; Abb. 1), der 75% der Hirninfarkte ausmacht, können Verschlüsse oder Stenosen aller möglichen hirnversorgenden Arterien auftreten, die oft schon anhand der Symptomatik von Neurologen recht genau eingegrenzt werden können. Vorübergehende Symptome einer zerebralen Ischämie werden manchmal als transitorische ischämische Attacke (TIA), wenn sie bis zu 24 Stunden andauern, und als reversibles ischämisches neurologisches Defizit (RIND), wenn sie zwischen 24 Stunden und 7 Tagen dauern, bezeichnet. Wichtig ist, dass diese vorübergehenden Symptome (Tab. 1) ernst genommen und richtig interpretiert werden, da sie sehr oft von einem Hirninfarkt mit permanenten Ausfällen gefolgt werden, wenn danach keine Behandlung begonnen wird. Die anderen 15% der Schlaganfälle beruhen auf intrakraniellen Blutungen, vor allem intrazerebralen Massenblutungen und Subarachnoidalblutungen. Die schnelle diagnostische Unterscheidung zwischen Ischämie und Blutung ist entscheidend für eine eventuelle thrombolytische Therapie bei einem Gefäßverschluss. Bei dem ischämischen Hirninfarkt ist das Ausmaß der Schädigung des einzelnen Neurons abhängig von der Restperfusion in der ischämischen Phase. Bei minimaler Restperfusion unter 15 ml/100 g Hirngewebe/min bis hin zum vollständigen Verschluss gehen die Neurone entweder nekrotisch zugrunde oder durchlaufen ihr Apoptoseprogramm sehr schnell. Eine neuroprotektive Pharmakotherapie dieser Zellen ist nicht möglich, weil ein Pharmakon durch den Perfusionsstopp nicht an die Zellen herankäme. Anders ist es im umgebenden Hirngewebe, der so genannten Penumbra, in dem noch ein zerebraler Blutfluss zwischen 15 und 25 ml/100 g Hirngewebe/min herrscht. Dadurch kann ein Zellstoffwechsel aufrechterhalten werden, so dass das Apoptoseprogramm durch die hypoxische Schädigung zwar initialisiert wird, aber langsamer abläuft und deshalb eine begrenzte Zeit zur Behandlung bleibt. Dies ist tatsächlich möglich, weil Pharmaka die Zellen auf dem Blutweg auch erreichen können (Fig. 1). Wenn also eine neuroprotektive Pharmakotherapie in Zukunft einmal verfügbar sein sollte, wird sie immer auf die Penumbra- oder Periinfarktzone zielen.

Klinik

Die Symptome können so vielgestaltig sein wie die Funktionen der betroffenen Hirnareale (Tab. 1). Bei dem häufigen Verschluss der mittleren Hirnarterie kommen kontralaterale Lähmungen und Sensibilitätsstörungen von Gesicht, Arm und Bein sowie motorische Sprachstörungen (verwaschene Sprache) vor, die sich aus der Funktion der von dieser Arterie perfundierten prä- oder postzentralen Gehirnareale oder des Broca'schen Sprachareals erklären. Schmerzen werden von den Patienten nicht empfunden und viele möchten eher in Ruhe gelassen werden, so dass dringend die Hilfe von anwesenden Dritten gebraucht wird, um den Patienten schnellstmöglich in ärztliche Behandlung zu bringen. Der Notarzt bringt einen Patienten mit frischem Hirninfarkt in der Regel in ein Krankenhaus mit einer so genannten stroke unit. Stroke units sind in Deutschland keine Intensivstationen, sondern auf die Behandlung von Schlaganfallpatienten spezialisierte Überwachungsstationen mit definierter Ausstattung; von der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe sind zur Zeit 141 stroke units in ganz Deutschland zertifiziert und mit Adresse und Telefonnummer verfügbar (<http://www.schlaganfall-hilfe.de>). Eine stroke unit sollte in weniger als einer Stunde erreichbar sein.

Diagnostik

Für die Diagnostik des Schlaganfalls ist die möglichst frühe und genaue Darstellung der Blutung oder des akuten Gefäßverschlusses vorrangig. Es stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung. Die Computertomographie (CT) ist etwas besser verfügbar als die Magnetresonanztomographie (MRT). Die CT ohne Kontrastmittelinjektion erlaubt bereits relativ zuverlässig den Ausschluss von intrakraniellen Blutungen oder Hirntumoren. Sie gehört deshalb seit vielen Jahren zur frühen Standarddiagnostik bei Schlaganfallpatienten. Die Abschätzung des infarzierten Gebietes ist mit diesem Verfahren allerdings erst ca. 2 Stunden nach Eintritt des Infarktes möglich und zeigt auch dann nur das Gewebe an, das nicht mehr zu retten ist. Wird die CT mit intravenöser Kontrastmittelinjektion durchgeführt, lassen sich daraus auch dreidimensionale Rekonstruktionen der hirnversorgenden Arterien berechnen und auf diese Weise kann der Thrombus lokalisiert werden. Besser ist die cerebrale Ischämie aber mithilfe verschiedener MRT-Techniken zu visualisieren. Ein diffusionsgewichtete MRT zeigt das Ischämie-bedingte Ödem und damit den nicht mehr zu rettenden Kern („Core“) des Infarktgebietes, während das perfusionsgewichtete MRT mit intravenöser Kontrastmittelapplikation die minderperfundierten Areale zeigt. Die Differenz zwischen beiden Darstellungsverfahren ergibt das restperfundierte Hirngewebe („Penumbra“ oder „tissue at risk“) außerhalb des nicht mehr perfundierten Kerns, das unter Umständen noch zu retten ist (Abb. 1). Sowohl CT- als auch MRT-Diagnostik ist mit schnellen Geräten in jeweils ca. 20 Minuten durchführbar. Basierend auf der vor allem morphologischen Information aus der CT und der auch funktionellen Information aus der MRT sowie der klinischen Symptomatik wird das therapeutische Vorgehen festgelegt. Insbesondere können damit solche Patienten identifiziert werden, die von rekanalisierenden Therapien profitieren können.

Akute Behandlung des ischämischen Schlaganfalls: Time is brain

Die beste Aussicht auf Wiederherstellung der Perfusion und der neurologischen Funktion besteht bei einer rekanalisierenden Therapie. Diese wird durch Thrombolyse durchgeführt, bei extrakraniellen Arterien auch durch Ausschälen des Thrombus aus der verschlossenen Gefäßstelle (Endarteriektomie). Die intravenöse Lysetherapie hat ihre höchste Wirksamkeit und das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis, wenn sie innerhalb von 3 Stunden begonnen wird (Abb. 3).

Patienten mit Verdacht auf oder erwiesener Subarachnoidalblutung (3% der Schlaganfälle; meist Aneurysmablutung, im Liquorraum zwischen Spinnwebshaut und Hirnoberfläche) sollten in eine Klinik

mit der Möglichkeit zur neurochirurgischen Intervention gebracht werden. Leitsymptome der Subarachnoidalblutung sind schlagartig einsetzende heftigste Kopfschmerzen („wie vom Blitz getroffen“; meist im Hinterkopf) mit Übelkeit, Erbrechen und Nackensteife, manchmal mit Bewusstseinsintrübung. Die betroffene Arterie wird entweder neurochirurgisch mit einer kleinen, im Kopf verbleibenden Metallklammer abgebunden („Clipping“) oder von innen mithilfe eines Katheters mit einer Platinspirale ausgestopft („Coilen“). Patienten mit Verdacht auf oder erwiesener cerebraler Ischämie sollten dagegen in eine Klinik mit einer so genannten stroke unit gebracht werden. Die Behandlung in einer dieser spezialisierten Stationen reduziert nachweislich die Mortalität um 3%, die Zahl der stationär pflegebedürftigen Patienten um 3% und erhöht die Zahl der ohne Hilfe auskommenden Patienten um 6%.

Intravenöse Thrombolyse mit rtPA innerhalb des 3-Stunden-Fensters

Wenn bei Patienten mit ischämischen Hirninfarkt eine intravenöse thrombolytische Therapie mit rekombinatem tissue plasminogen activator (rtPA) innerhalb von 3 Stunden nach Gefäßverschluss begonnen wird, verbessert dies den Endzustand des Patienten signifikant (ECASS I- und ECASS II-Studie (24;25)). Der Wirkmechanismus von rtPA beruht darauf, die endogene Thrombolyse zu

beschleunigen, indem es fibrin gebundenes Plasminogen aktiviert. Eine geringe Verbesserung des Ausgangs wird auch noch bis 4,5 Stunden nach Gefäßverschluss erreicht. Nach 6 Stunden überwiegt das Blutungsrisiko der Lyse aber die möglichen Vorteile (23). Voraussetzung für eine intravenöse Lyse ist ein Blutdruck < 180/105 mmHg, Infarkt nicht größer als 1/3 einer Hemisphäre und keine schweren neurologischen Defizite, keine Anzeichen von Blutung oder Verletzung, keine Operation in den letzten 14 Tagen, kein Herzinfarkt oder Schlaganfall in den letzten 3 Monaten, keine Antikoagulation.

Eine intravenöse Lyse mit Streptokinase wird wegen des hohen Blutungsrisikos nicht durchgeführt. Die Thrombolyse mit Streptokinase ist nur vorteilhaft, wenn sie intraarteriell im Rahmen einer Angiographie mit dem Katheter direkt in das verstopfte Gefäß injiziert wird (19). Dieses Verfahren ist aber nicht flächendeckend verfügbar.

Heparin

Die früh nach einem Infarkt begonnene Antikoagulation mit unfraktioniertem (32) oder niedermolekularem Heparin wie z.B. Nadroparin (34), Certoparin (15), Tinzaparin (5) oder auch mit dem Heparinoid Danaparoid wird nur noch bei wenigen speziellen Indikationen durchgeführt. Als Standard ist die Heparinisierung wegen der häufigen Blutungskomplikationen nicht geeignet, kann aber z.B. bei kardialer Emboliequelle bei stationärer Behandlung sinnvoll sein. Bis auf Nadroparin waren die genannten Heparine in Studien unwirksam.

Neuroprotektion: aussichtsreiche Forschung, bisher keine klinische Wirksamkeit

Obwohl viele Neuroprotektiva mit diversen Wirkmechanismen in den 90er Jahren bis in Phase III entwickelt wurden, gibt es derzeit keine einzige evidenzbasierte Empfehlung für eine neuroprotektive Pharmakotherapie nach einem ischämischen Hirninfarkt. Dies ist umso überraschender, als viele der getesteten Substanzen sowohl in vitro- als auch in tierexperimentellen in-vivo-Paradigmen wirksam waren. Beispiele für solche Substanzen sind Lubeluzole, Eliprodil und Selfotel (Abbildung 2). Lubeluzole ist ein Benzothiazolderivat mit multiplem Wirkmechanismus, das in vitro die Glutamatfreisetzung, die NO-Produktion, Na⁺- und spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle hemmt (40) sowie fokale Hirninfarkte im Rattenexperiment verkleinerte (8). In klinischen Studien an Patienten mit ischämischen Hirninfarkt bewirkte es letztlich keine Verbesserung der Symptomatik oder der Sterberate (14). Hinzu kommt, dass Lubeluzole die QT-Zeit verlängert und somit potentiell arrhythmogen wirkt. Eliprodil ist ein potenter Inhibitor der koagonistischen Glycin-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor, aber eine klinische Phase III-Studie an Schlaganfallpatienten wurde 1997 wegen Unwirksamkeit abgebrochen (37). Selfotel (CGS19755), ein klassischer NMDA-Rezeptorantagonist, wirkte als solcher in vitro und in Schlaganfalltiermodellen protektiv (21), war nicht wirksam in Schlaganfallstudien an Patienten (11). Die Gründe für die mangelnde Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse auf Patienten liegen wahrscheinlich vor allem in der Inhomogenität der Schlaganfälle bei Patienten, verglichen mit perfekt gleichförmigen Gruppen von Tieren in der präklinischen Forschung. Weiterhin wurden präklinische Untersuchungen in der Regel an jungen gesunden Mäusen oder Ratten eines Geschlechts (meistens männlich) durchgeführt, um unkalulierbare Einflussfaktoren weitgehend zu vermeiden und eine hohe Reproduzierbarkeit der Daten zu gewährleisten.

In der Klinik sind die betroffenen Patienten dagegen eher alt und haben mehrere Begleiterkrankungen, die die Wahrscheinlichkeit auch des Eintretens eines Schlaganfalls erhöht haben können, wie z.B. eine arterielle Hypertonie. Zerebrale Ischämie sollte also auch an alten Tieren, an solchen mit Atherosklerose wie der Apolipoprotein knockout Maus (33) oder solchen mit endothelialer Dysfunk-

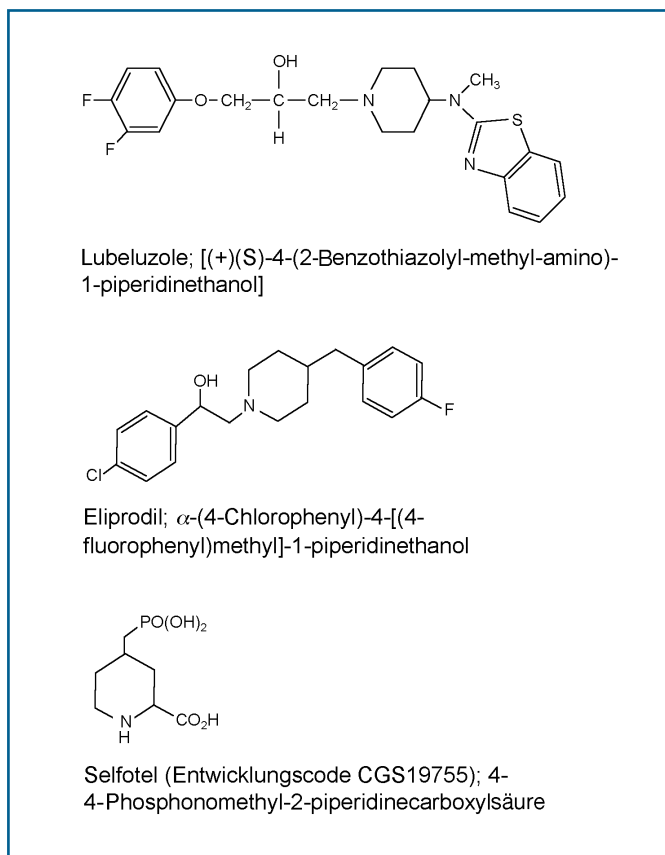


Abbildung 2: Antiepileptisch wirkende Neuroprotektiva, die sich in tierexperimentellen Schlaganfallmodellen als wirksam erwiesen haben, aber wegen geringer Wirksamkeit in klinischen Schlaganfallstudien nicht zugelassen wurden. Lubeluzole hemmt die Glutamatfreisetzung, die NO-Produktion und spannungsabhängige Na⁺ und Ca²⁺-Kanäle, Eliprodil blockiert die koagonistische Glycin-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor und Selfotel blockiert die Glutamatbindungsstelle des NMDA-Rezeptors.

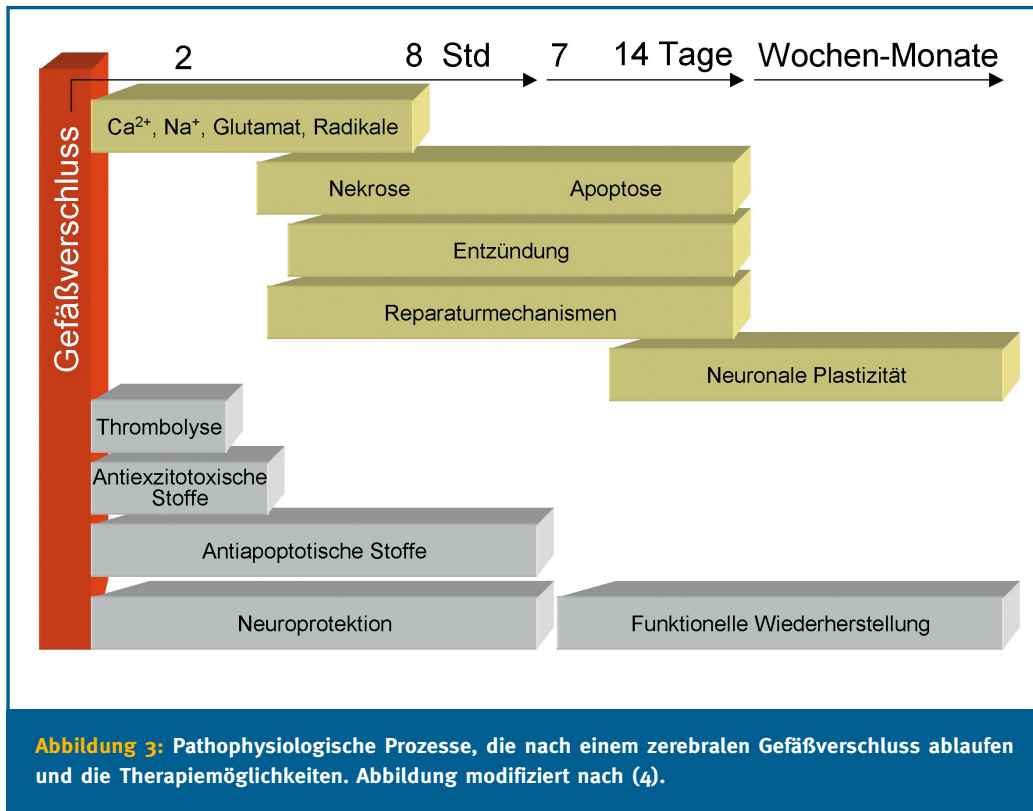


Abbildung 3: Pathophysiologische Prozesse, die nach einem zerebralen Gefäßverschluss ablaufen und die Therapiemöglichkeiten. Abbildung modifiziert nach (4).

tion (36) getestet werden. Erfahrungen mit spontan hypertensiven Ratten (SHR) (41) sind gute Beispiele für eine solche modellhafte Annäherung an die Situation beim Patienten, wobei allerdings die Pathogenese der Hypertonie bei SHR nicht auf die Fehlfunktion eines oder einiger weniger Gene zurückgeführt werden kann, da es sich um die Auszucht eines spontan entstandenen Phänotypes handelt. Eine neuroprotektive Substanz sollte auch nach Eintritt des Infarktes wirksam sein, da dieser nun einmal nicht vorhersehbar ist. Ein solcher Effekt ist aber für nur wenige Substanzen nachgewiesen.

Obwohl sich die unselektive Blockade von NMDA-Rezeptoren als nicht wirksam bei Patienten (Beispiel Selfotel) erwiesen hat, ruhen noch Erwartungen auf hochselektiven Antagonisten für den NR2B-Subtyp des NMDA-Rezeptors wie RO63-1908, da die Exzitotoxizität einen klaren und wichtigen Pathomechanismus während der Ischämie darstellt, der als drug target immer noch attraktiv ist. Eine weitere therapeutische Option stellen antiapoptotische Substanzen dar, vor allem Inhibitoren der Caspase-3 wie z.B. das Oxalyldipeptid IDN-6556, das Blut-Hirn-Schranke-penetrierende IDN-7866 von IDUN/Novartis oder MF-286 und MF-867 von Merck-Frosst oder Inhibitoren der Caspase-1 wie VX-740 (Pralnacasan) von Vertex. Mit der Aktivierung der Caspase-3 (Abbildung 4) enden verschiedene Apoptosemechanismen in neuronalen Zellen; dieses Enzym erkennt aufgrund seiner relativ geringen Spezifität, die auf der 4-Aminosäure-Sequenz DEVD beruht, sehr viele Substrate. Deshalb zerschneidet es im Falle seiner Aktivierung eine Vielzahl für die Zelle lebenswichtiger Proteine und aktiviert eine DNase, die die oligonukleosomale DNA-Fragmentierung verursacht. Die Hoffnung auf ein therapeutisches Fenster nach Eintritt der Ischämie ist dadurch begründet, dass die Caspase-3 das letzte Enzym einer Kaskade ist, deren Ablauf einige Zeit braucht. Diese Kaskade kann bei moderater Schädigung mit Restperfusion einige Stunden dauern (18), bei gravierender Schädigung jedoch sehr schnell ablaufen (42), so dass kein klinisch therapeutisch nutzbares Fenster mehr bleibt. Die pharmazeutischen Hersteller haben deshalb für alle Caspaseinhibitoren in Phase II zurzeit Indikationen wie Hepatitis oder Zelluntergang bei Lebertransplantatabstoßung gewählt, bei denen Zeit für eine frühzeitige Behandlung bleibt. Nur für den Caspase-Inhibitor AEG3482 von

Aegera ist eine neurologische Indikation geplant. Neben der Hemmung des apoptotischen Zelluntergangs ist es Erfolg versprechend, die Entzündung im und um das Ischämiegebiet zu hemmen. Derzeit werden dazu Interleukin-1 Rezeptorantagonisten getestet. Da alle diese Strategien sehr wenig oder gar keine Zeit vom Infarkt bis zum Therapiebeginn erlauben, werden spätere Prozesse im Ischämieablauf wie Reparatur und neuronale Plastizität als drug targets erwogen. So kann mit einem Antikörper gegen das Neuritenwachstumhemmende Protein Nogo-A eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik bei Injektion selbst 24 Stunden nach fokaler Ischämie im Rattenmodell erreicht werden (50).

ASS (Akuttherapie)

Innerhalb von 48 h nach Eintritt der zerebralen Ischämie gegebene Acetylsalicylsäure (100–300 mg/Tag) verbessert die Mortalität und die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Infarktes geringfügig, aber signifikant. Sie sollte aber nicht gegeben werden, wenn eine Thrombolysetherapie beabsichtigt ist.

Blutdrucksenkung (Akuttherapie)

Bei vielen Schlaganfallpatienten kommt es begleitend zu einem Blutdruckanstieg, zu einem Anstieg des Hirndruckes, zu akuten Arrhythmien, Herzinfarkt oder Aspirationspneumonien, um nur einige Komplikationen zu nennen. Durch den häufig in der Akutphase des Schlaganfalls erhöhten Blutdruck wird die Restperfusion in der Penumbra verbessert, so dass es in gewissem Rahmen sinnvoll ist, den erhöhten Blutdruck nicht zu senken. Der Blutdruck würde sich ohnehin spontan innerhalb von 2–3 Tagen wieder auf die vorherigen Werte normalisieren. Bei Patienten, die vor dem Infarkt ereignis normoton waren, liegt dieser Toleranzrahmen bei 160–180/90–100 mm Hg, während bei vorher bereits hypertensiven Patienten noch etwas höhere Druckwerte bis 180/105 mmHg toleriert werden. Darüber hinaus gehende Blutdruckwerte sollten langsam medikamentös gesenkt werden, aber nicht unter die genannten Toleranzgrenzen. Welche Substanzen eignen sich für die Senkung des Bludrucks

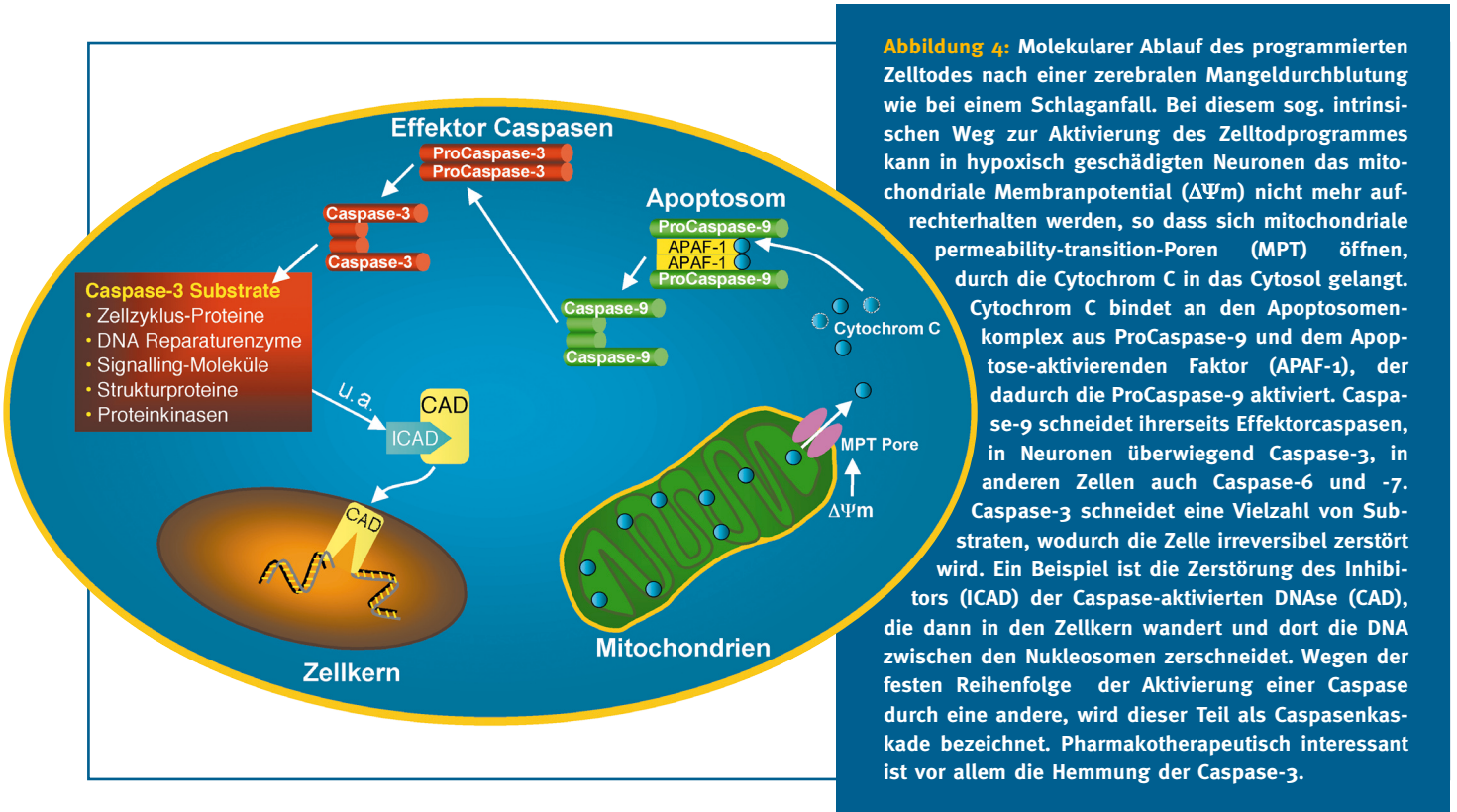


Abbildung: Prof. Dr. Fink

bei Patienten mit akutem Schlaganfall? Da der Druck langsam gesenkt werden sollte, sind Substanzen wie Clonidin, Nitrendipin oder Urapidil besser geeignet als z.B. Nifedipin, das den Blutdruck sehr schnell senken würde. Eine schnelle Drucksenkung kann im Einzelfall indiziert sein, z.B. bei Herzinsuffizienz, Aortenaneurysma, Subarachnoidalblutung, Lysetherapie oder Antikoagulation.

Körpertemperatursenkung (Akuttherapie)

Eine erhöhte Körpertemperatur tritt häufig nach einem Schlaganfall auf und verschlechtert die bleibenden Schäden (27). Deshalb ist es sinnvoll, die Körpertemperatur auf unter 37,5°C zu senken. Paracetamol mit Einzeldosen von 1000 mg ist dafür besser als ASS geeignet, weil Paracetamol nicht mit der Blutgerinnung interferiert.

Primärprophylaxe und Risikofaktoren

Rauchen erhöht das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, um den Faktor 1,8 (20). Nach Aufgabe des Rauchens normalisiert sich dieses Risiko bei Ex-Rauchern in 5 Jahren auf das Niveau bei Nichtrauchern (7;48). Die Aufgabe des Rauchens gehört deshalb zu den wirksamen Maßnahmen zur Verminderung des Schlaganfallrisikos.

Bluthochdruck verdoppelt das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, pro Erhöhung des Blutdruckes um 7,5 mmHg (39). Die arterielle Hypertonie ist somit der wichtigste kardiovaskuläre Risikofaktor. Eine Senkung des diastolischen Blutdruckes um 5,8 mmHg reduziert das Schlaganfallrisiko gegenüber Placebo oder unbehandelt um 42% (9); ebenso erzielt die Behandlung einer isolierten systolischen Hypertonie eine Schlaganfallrisikoreduktion (45;46). Generell sind als Antihypertensiva die meisten Substanzen geeignet, also Diuretika, β -Blocker, ACE-Hemmer und Ca^{2+} -Kanalblocker (2), wobei die neueren ACE-Hemmer Enalapril und Lisinopril bzw. die neueren Dihydropyridin- Ca^{2+} -Kanalblocker Felodipin und Iradipine das Schlaganfallrisiko nicht wirksamer senkten als die alten Antihyper-

tensiva Atenolol, Metoprolol, Pindolol oder die Kombination aus dem Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid und dem Kalium sparenden Diuretikum Amilorid (28). Einzelne Unterschiede gibt es trotzdem. Der α_1 -Rezeptorblocker Doxazosin ist in der Primärprävention weniger wirksam als thiazidähnliche Diuretika (verglichen wurde Chlortalidon) (1) und der AT1-Rezeptorblocker Losartan hat sich als wirksamer erwiesen als der β_1 -präferente β -Rezeptorblocker Atenolol (10). Die Senkung des Bluthochdrucks reduziert also das Schlaganfallrisiko erheblich.

Eine starke Erhöhung der Wahrscheinlichkeit eines ischämischen Schlaganfalls besteht bei kardialen Thromboemboliequellen wie Vorhofflimmern und/oder Herzklappenfehlern, die das Schlaganfallrisiko bis zum 20-Fachen von Gesunden steigern können (38). Die wichtigste Pharmakotherapie für solche Patienten im Hinblick auf die Vermeidung eines cerebrovaskulären Insults stellt die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon dar (29). Die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon ist der ebenfalls wirksamen Gabe von ASS als Thrombozytenaggregationshemmer deutlich überlegen. Entscheidend bei der oralen Antikoagulation ist die Dosierung. Sie muss regelmäßig anhand der Blutungszeit überprüft werden, um zwischen zu hoher Blutungsgefahr auf der einen Seite und zu hoher Thromboemboliegefahr auf der anderen Seite zu bleiben. Früher wurde zu diesem Zweck der Quick-Wert bestimmt, bei dem die Gerinnungszeit nach Zugabe von Thromboplastin und Ca^{2+} in Prozent eines Referenzplasmas angegeben wurde. Weil dieser Wert von Labor zu Labor schwankte, wird die Gerinnung heute mit der INR (international normalized ratio; mit einem WHO-Referenz-Thromboplastin standardisiert) quantifiziert. Die INR sollte, zumindest bei Patienten unter 75 Jahren, unter der oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern bei 2–3 liegen, d.h. dass die Gerinnung etwa dreimal so lange dauert wie normal. Damit lässt sich das Schlaganfallrisiko um 60–70% gegenüber unbehandelt senken (30). Künstliche Herzklappen gehen mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher, Kippscheibenprothesen aus Kunststoff mit bis zu 4% pro Jahr und Schweineherzklappen mit

bis zu 2,9% pro Jahr. Patienten mit Kunststoffherzklappen werden mit Phenprocoumon dauerhaft antikoaguliert (INR 2,5–3,5). Patienten mit Schweineherzklappen als Mitralklappe werden nach 3-monatiger oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon auf Thrombozytenfunktionshemmung mit 300 mg ASS/d umgestellt. Somit ist die Antikoagulation eine sehr wichtige evidenzbasierte Primärprophylaxe bei Vorhofflimmern, Herzklappenfehlern und Klappenersatz.

Unklar ist die Abschätzung des Schlaganfallrisikos durch Hypercholesterinämie oder andere Fettstoffwechselstörungen, während die Steigerung des Herzinfarkt- und Koronare-Herzkrankheit (KHK)-Risikos bewiesen ist. Statine haben insbesondere in vitro und in präklinischen Studien (16) neuroprotektive, antithrombotische und antiinflammatorische Effekte und eine Besserung der endothelialen Dysfunktion gezeigt, was offensichtlich nicht nur auf ihren cholesterinsenkenden, sondern auch auf pleiotropen Effekten beruht. Bei Patienten mit KHK oder nach Herzinfarkt senken Simvastatin und Pravastatin (44) das Schlaganfallrisiko (49).

Östrogene und Gestagene erhöhen das Risiko thromboembolischer Erkrankungen. Dabei spielt es keine entscheidende Rolle, ob diese zur Kontrazeption oder als Hormonersatztherapie in der Postmenopause genommen werden (22).

Alkohol in geringen Mengen wirkt möglicherweise zerebrovaskulär protektiv, während große Mengen Alkohol sowohl akut (31) wie chronisch (6) das Schlaganfallrisiko erhöhen. Als Wirkmechanismen kommen dabei einerseits ein antiexzitotoxischer Effekt durch die Hemmung von NMDA-Rezeptoren (17), der antioxidative Effekt von polyphenolischen Begleitstoffen insbesondere in Rotweinen („french paradoxon“) in Frage, andererseits beim Alkoholexzess die Dehydratation und Arrhythmien.

Amphetamin- und Ecstasy-Abusus erhöhen das Risiko sowohl einer intrazerebralen Blutung als auch das eines ischämischen Schlaganfalls. Allerdings liegen dazu nur Fallberichte und keine statistisch verwertbaren Studien vor (3).

Sekundärprophylaxe

Ziel einer Sekundärprophylaxe ist die Vermeidung einer weiteren TIA oder eines weiteren Schlaganfalls nach einem ersten zerebrovaskulären Ereignis. Am häufigsten werden zu diesem Zweck Thrombozytenfunktionshemmer verwendet. ASS ergab im Durchschnitt verschiedener Studien eine absolute Risikoreduktion um 3% für vaskulären Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt (13). Die ASS-Dosierung wird in Deutschland mittlerweile meist mit 100 mg/d angesetzt, während die FDA in den USA alle Dosierungen zwischen 50 und 325 mg/d für wirksam hält. Potentielle Blutungskomplikationen als ASS-Nebenwirkung sind kaum dosisabhängig, die Übelkeit oder Dyspepsie aber sehr wohl (12). Während ASS die Thrombozytenfunktion durch die Hemmung der thrombozytären Thromboxansynthese reduziert, hemmen Ticlopidin und Clopidogrel thrombozytäre P2Y-Rezeptoren, also Purinrezeptorsubtypen, die mittels ADP Thrombozyten verbinden können. Ticlopidin (2x 250 mg/d) reduziert das relative Risiko für einen wiederholten Schlaganfall, Herzinfarkt oder vaskulären Tod. Allerdings verursacht Ticlopidin besonders in den ersten drei Einnahmemonaten häufig Neutropenien. Deshalb wird mittlerweile regelmäßig 75 mg/d Clopidogrel anstelle von Ticlopidin verwendet, weil es eine erheblich geringere Nebenwirkungsinzidenz bei vergleichbarer Thrombozytenfunktionshemmung hat. Dipyridamol ist der vierte derzeit in der Sekundärprophylaxe verwendete Thrombozytenfunktionshemmer. Er hemmt die Adenosinaufnahme und die thrombozytären Phosphodiesterasen. Die Kombination aus 2x täglich 200 mg Dipyridamol plus jeweils 25 mg ASS reduziert das Risiko eines Schlaganfalls etwas stärker als ASS 50 mg/d alleine (43). Somit ist also die Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls mit ASS, Ticlopidin, Clopidogrel und Dipyridamol + ASS evidenzbasiert (Tab.

Erkrankung	Sekundärprävention	Evidenz
TIA/Schlaganfall	ASS 50/100–300 mg	++
keine kardiale Emboliequelle	Clopidogrel 75 mg	+
Karotisstenose < 70%	Dipyridamol 400 mg	+
	ASS 50 mg + Dipyridamol 400 mg	+
	Clopidogrel 75 mg + ASS 75 mg	+
TIA/Schlaganfall + Herzinfarkt oder pAVK ¹	Clopidogrel 75 mg	++
Kontraindikationen für ASS	Clopidogrel 75 mg	
Kontraindikationen für ASS, Clopidogrel	Dipyridamol 400 mg	+
TIA oder ischämischer Insult unter ASS	Clopidogrel + ASS	
	ASS + Dipyridamol	
	Antikoagulation	
kardiale Emboliequelle	Antikoagulation	++
kardiale Emboliequelle mit Kontraindikationen für orale Antikoagulantien	ASS 300 mg	+
	Clopidogrel + ASS	
	ASS + Dipyridamol	
Karotisstenose > 70%	Karotis OP + ASS 300 mg	++
Ipsilaterale TIA oder Schlaganfall		
Hochgradige inkraniale Stenosen	Antikoagulation	+

Tabelle 2: Medikamentöse Sekundärprävention des thromboembolischen Hirninfarktes. TIA, transitorische ischämische Attacke. In der Spalte „Evidenz“ wird die Beweislage zum Nutzen der jeweiligen Maßnahme für den Patienten anhand der vorliegenden Studien bewertet; + gute; ++ sehr gute Evidenzbasis vorhanden. ¹pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit.

2). Für die GP IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban und Abciximab gibt es dagegen zurzeit keine Indikation in der Sekundärprävention des Schlaganfalls.

Der Autor



Prof. Dr. Klaus B. Fink studierte Medizin in Gießen von 1978 bis 1984 und absolvierte seine Weiterbildung zum Arzt für Pharmakologie und Toxikologie in den Pharmakologischen Instituten der Universitätskliniken Essen und Bonn. Er habilitierte sich 1994 mit einer Arbeit über NMDA-Rezeptoren in Bonn und arbeitete 1996 und 1997 im Rahmen eines DFG-Forschungsstipendiums bei M.A. Moskowitz im Stroke and Neurovascular Regulation Lab am Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School in Boston, USA. 1998 wurde er zum apl Professor an der Universität Bonn ernannt. Er leitet dort eine Arbeitsgruppe, die sich mit neurodegenerativen Erkrankungen, zerebraler Ischämie, Exzitotoxizität, Zytoskelett und endothelialer Dysfunktion und entsprechenden transgenen Mausmodellen beschäftigt.

Prof. Dr. Klaus B. Fink, Inst. Pharmakol. UKB, Reuterstraße 2b, 53113 Bonn. finkk@uni-bonn.de.

Literatur

- (1) ALLHAT Study: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
- (2) ALLHAT Study: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- (3) Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B: Subarachnoid haemorrhage with „Ecstasy“ abuse in a young adult. *Neurol Sci* 2002; 23: 199-201.
- (4) Barone FC, Feuerstein GZ: Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 819-34.
- (5) Bath PM, Lindstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 702-10.
- (6) Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH: Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999; 341: 1557-64.
- (7) Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R: Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 6-8.
- (8) Buchkremer-Ratzmann I, Witte OW: Pharmacological reduction of electrophysiological diastasis after photothrombotic ischemia in rat neocortex. *Eur J Pharmacol* 1997; 320: 103-9.
- (9) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- (10) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- (11) Davis SM, Lees KR, Albers GW, Diener HC, Markabi S, Karlsson G, Norris J: Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke* 2000; 31: 347-54.
- (12) Derry S, Loke YK: Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-7.
- (13) Diener HC: Stroke prevention: anti-platelet and anti-thrombolytic therapy. *Neurol Clin* 2000; 18: 343-55.
- (14) Diener HC, Cortens M, Ford G, Grotta J, Hacke W, Kaste M, Koudstaal PJ, Wessel T: Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment: A double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo. *Stroke* 2000; 31: 2543-51.
- (15) Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. Stroke* 2001; 32: 22-9.
- (16) Endres M, Laufs U: Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke* 2004; 35: 2708-11.
- (17) Fink K, Gothert M: Both ethanol and ifenprodil inhibit NMDA-evoked release of various neurotransmitters at different, yet proportional potency: potential relation to NMDA receptor subunit composition. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1996; 354: 312-9.
- (18) Fink K, Zhu J, Namura S, Shimizu-Sasamata M, Endres M, Ma J, Dalkara T, Yuan J, Moskowitz MA: Prolonged therapeutic window for ischemic brain damage caused by delayed caspase activation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 1071-6.
- (19) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999; 282: 2003-11.
- (20) Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ: Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32: 280-99.
- (21) Gotti B, Benavides J, MacKenzie ET, Scatton B: The pharmacotherapy of focal cortical ischaemia in the mouse. *Brain Res* 1990; 522: 290-307.
- (22) Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
- (23) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-74.
- (24) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-25.
- (25) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue P, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Troullis P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245-51.
- (26) Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000; 7: 607-23.
- (27) Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31: 410-4.
- (28) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
- (29) Hart RG, Halperin JL: Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-8.
- (30) Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA: Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000; 57: 326-32.
- (31) Hillbom M, Numminen H, Juvela S: Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2307-12.
- (32) IST Study: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
- (33) Jawien J, Nastalek P, Korbut R: Mouse models of experimental atherosclerosis. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 503-17.
- (34) Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1588-93.
- (35) Khaw KT: Epidemiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 333-8.
- (36) Kojda G, Cheng YC, Burchfield J, Harrison DG: Dysfunctional regulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in response to exercise in mice lacking one eNOS gene. *Circulation* 2001; 103: 2839-44.
- (37) Lees KR: Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49: S66-9.
- (38) Lip GY, Hart RG, Conway DS: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002; 325: 1022-5.
- (39) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
- (40) Marrannes R, De Prins E, Clinck G: Influence of lubeluzole on voltage-sensitive Ca⁺⁺ channels in isolated rat neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 201-14.
- (41) Nabika T, Cui Z, Masuda J: The stroke-prone spontaneously hypertensive rat: how good is it as a model for cerebrovascular diseases? *Cell Mol Neurobiol* 2004; 24: 639-46.
- (42) Namura S, Zhu J, Fink K, Endres M, Srinivasan A, Tomaselli KJ, Yuan J, Moskowitz MA: Activation and cleavage of caspase-3 in apoptosis induced by experimental cerebral ischemia. *J Neurosci* 1998; 18: 3659-68.
- (43) Sacco RL, Sivenius J, Diener HC: Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. *Arch Neurol* 2005; 62: 403-8.
- (44) Scandinavian Simvastatin Survival Study: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- (45) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollyer CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- (46) Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
- (47) Stansbury JP, Jia H, Williams LS, Vogel WB, Duncan PW: Ethnic Disparities in Stroke. *Epidemiology, Acute Care, and Postacute Outcomes. Stroke* 2005.
- (48) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995; 274: 155-60.
- (49) White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM: Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317-26.
- (50) Wiessner C, Bareyre FM, Allegrini PR, Mir AK, Frentzel S, Zurini M, Schnell L, Oertle T, Schwab ME: Anti-Nogo-A antibody infusion 24 hours after experimental stroke improved behavioral outcome and corticospinal plasticity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 154-65.
- (51) Wyller TB: Stroke and gender. *J Gend Specif Med* 1999; 2: 41-5.

Fortbildungs-Fragebogen 9/2005

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

1. Welches Antihypertensivum reduziert im Rahmen der primärprophylaktischen Behandlung eines Bluthochdrucks das Schlaganfallrisiko am wenigsten?

- A) Losartan
C) Doxazosin
E) Enalapril
B) Lisinopril
D) Chlortalidon

2. Welches zugelassene Neuroprotektivum verbessert evidenzbasiert die später nach einem Schlaganfall bleibenden Symptome eines Patienten, wenn es 3 Stunden nach einem ischämischen Hirninfarkt bei Aufnahme in der stroke unit gegeben wird?

- A) keines
C) Flunarizin
E) Ginkgo biloba-Trockenextrakt
B) Lubeluzole
D) Piracetam

3. Welche zellulären Mechanismen sind Ziele von in der präklinischen Entwicklung befindlichen Neuroprotektiva?

- A) Apoptotischer Zelluntergang
B) Glutamat-Exzitotoxizität
C) Ischämiebedingte reaktive Entzündung
D) Neuronale Reparatur und Plastizität
E) Alle treffen zu

4. Mit welchem Medikament wird die frühe intravenöse Thrombolyse nach einem thromboembolischen Hirninfarkt routinemäßig durchgeführt?

- A) Nadroparin
B) Rekombinanter tissue Plasminogenaktivator
C) Streptokinase
E) Clopidogrel
D) Acetylsalicylsäure

5. In welchem Zeitrahmen nach Eintritt einer zerebralen Ischämie überwiegt der Nutzen einer intravenösen Thrombolyse die möglichen Blutungsrisiken, so dass die später bleibenden Symptome des Patienten vermindert werden?

- A) 1 Stunde
C) 6 Stunden
E) 48 Stunden
B) 3 Stunden
D) 24 Stunden

6. Welche Sekundärprophylaxe ist bei einem Patienten ohne Vorhofflimmern oder Herzklappenfehler, der eine transitorische ischämische Attacke hatte, nicht indiziert, weil sie die Wahrscheinlichkeit eines weiteren zerebrovaskulären Ereignisses signifikant vermindert?

- A) ASS 100 mg/d
B) Clopidogrel 75 mg/d
C) Dipyridamol 400 mg/d + ASS 50 mg/d
D) Phenprocoumon 3 mg/d

7. Inwieweit vervielfacht eine mittlere Erhöhung des Blutdruckes um 15 mmHg das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden?

- A) nicht messbar
C) vierfach
E) zwanzigfach
B) doppelt
D) zehnfach

8. Tirofiban ist

- A) ein Thrombozytenfunktionshemmer.
B) ein P2y Rezeptor-Antagonist.
C) evidenzbasiert wirksam in der Sekundärprophylaxe des ischämischen Hirninfarktes nach TIA bei Patienten ohne kardiale Begleiterkrankungen.
D) ein Hemmer der thrombozytären Phosphodiesterasen.



02 11 / 81-1 47 81



Berufsbezeichnung: Apotheker/in PTA

Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Apothekenstempel

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden.

Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.
Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Ich möchte den Arzneimittelpass für Schwangere bestellen

Ich bestelle den Arzneimittelpass für Schwangere zum Preis von 10,00 EUR (Einheit mit 50 Stück incl. MWST) plus Versand/Porto (Inland: 2,50 EUR).

Profil - zertifizierte Fortbildung, Gotening 33, 50679 Köln
profile-fortbildung@t-online.de, Telefon 0172-20 69 667, Fax 01805 060 348 871 35

Name, Vorname

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift