

Ätiologie des Hirninfarkts

Das pathogenetische Verständnis bei zerebralen Durchblutungsstörungen wächst. Durch die moderne Diagnostik gelingt eine immer genauere Abgrenzung verschiedener Ursachen von Hirninfarkten. Ursächlich kommen ein embolischer Gefäßverschluss, eine lokale Thrombusbildung oder seltener eine hämodynamische Insuffizienz aufgrund eines vorgeschalteten Strömungshindernisses in Betracht. Die häufigste Emboliequelle stellt allerdings das Herz dar. Ziel der Abgrenzung ist eine ätiologische Zuordnung und die adäquate Therapie.



Mirjam R. Heldner



Marie-Luise Mono

von **Mirjam R. Heldner, Marie-Luise Mono, Simon Jung**

Eine unverzügliche Abklärung der Ätiologie einer transienten ischämischen Attacke oder eines Hirninfarkts ist aus verschiedenen Gründen erforderlich: Sie dient der bestmöglichen Akuttherapie und der optimalen anschließenden Sekundärprävention, der Verringerung zeitnaher Folgekomplikationen und der frühestmöglichen Einschätzung des Rezidivrisikos. Ätiologische Rückschlüsse, die auf der alleinigen klinischen Untersuchung basieren, sind hingegen ungenügend. Das zeigt sich bereits bei der schwierigen Unterscheidung einer Hirnblutung von einem Hirninfarkt ohne zerebrale Bildgebung.

Gemäss aktuellen Richtlinien wird nach einem Erstereignis eine Standarddiagnostik mit laborchemischer Routineuntersuchung, computer- oder kernspintomografischer Hirn- und Gefäßdarstellung, transthorakaler oder -ösophagealer Echokardiografie sowie mit Rhythmusmonitoring während mindestens 24 Stunden empfohlen. Trotz dieser Standarddiagnostik verbleiben aber immer noch 23 bis 40 Prozent aller zerebralen Durchblutungsstörungen als kryptogen klassifiziert. Das trifft insbesondere bei jüngeren Patienten zu.

Das zeigt, dass die empfohlenen Standardabklärungen häufig nicht ausreichend sind. Sie sollten deshalb entsprechend dem aktuellen Studienstand individualisiert ergänzt werden. Die Magnetresonanztomografie (MRI) ist hilfreich bei der ätiologischen Abklärung hinsichtlich stummer Ischämien, die sich in der Computertomografie (CT) nicht darstellen. So können Ischämien in einem Gefäßterritorium bereits auf eine Pathologie des vorgeschalteten Gefäßes hinweisen, wohingegen eine Verteilung über mehrere Gefäßterritorien eher für eine kardiale/proximale und/oder paradoxe Emboliequelle (Herz, proximale Aorta und Aortenbogen) oder eine Gerinnungsstörung sprechen.

Kardiale Embolie

Die kardiale Embolie ist die häufigste Ursache einer zerebralen Durchblutungsstörung. Ein proximaler Gefäßverschluss mit hoher Thrombuslast sowie multiple Ischämien in mehreren Gefäßterritorien können hinweisend sein. Es besteht auch eine Assoziation mit in der Akutsituation bei Spitaleintritt erhöhtem D-Dimer und BNP (Brain Natriuretic Peptide). Hirninfarkte kardialer Genese verlaufen schwerer und sind mit einer erhöhten Morbidität, einer erhöhten Mortalität und einem erheblichen Rezidivrisiko assoziiert. Zudem bedingen sie eine angepasste Sekundärprävention.

Kardiale Embolien entstehen häufig aufgrund einer Herzrhythmusstörung, mehrheitlich wegen eines Vorhofflimmerns (*Abbildung 2*). Ein Vorhofflimmern liegt bei etwa 4 Prozent der Bevölkerung im Alter zwischen 60 und 70 Jahren und bei etwa 14 Prozent der > 80-Jährigen vor. Auch relativ kurze und asymptomatische Episoden können bereits zur Thrombusbildung führen. Herzrhythmusstörungen sind teilweise unmittelbar in der Akutsituation nachweisbar, häufig muss jedoch wiederholt und intensiv mittels Holter-Monitoring und einem mehrtägigen, kontinuierlichen EKG- oder Event-Recorder nach diesem gesucht werden. Wir empfehlen eine Suche mit einem 7-Tage-EKG und eine zweimaligen Wiederholung bei negativem Befund (4, 5). Die aktuelle Datenlage weist darauf hin, dass die Suche über ein 24-Stunden-Holter-EKG unzureichend ist.

Auch ein akutes koronares Syndrom mit konsekutiver Thrombusbildung auf dem Boden von Wandbewegungsstörungen stellt eine weitere Quelle kardialer Embolien dar und liegt wahrscheinlich häufiger vor als bisher angenommen. Da eine durch den Hirninfarkt induzierte Stresskardiomyopathie ebenfalls zu Troponinerhöhungen und infarkttypischen EKG-Befunden führen kann, ist die Abgrenzung einer kardialen von einer neuronalen Genese dieser Veränderungen schwierig und zum Teil nur durch ein Herz-MRI zu klären (6, 7). Weitere kardiale Hochrisikoemboliequellen sind im *Kasten* aufgeführt.

Kasten:

Kardiale Hochrisikoemboliequellen

- Intermittierendes und permanentes Vorhofflimmern/-flattern
- Rheumatische Klappenvitien
- Künstliche Herzklappen
- Atrialer oder ventrikulärer Thrombus
- Sick-Sinus-Syndrom
- Kürzlicher Myokardinfarkt
- Chronischer Myokardinfarkt oder Kardiomyopathie mit reduzierter LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
- (Nicht) bakterielle Endokarditis
- Papilläres Fibroelastom
- Vorhofflimmermyxom



Abbildung 1: Wichtigste Hirninfarkursachen (modifiziert nach Mumenthaler/Mattle Thieme 2002, © Thieme-Verlag)

Proximale Embolie

Ebenfalls in der Häufigkeit unterschätzte Emboliequellen stellen die proximale Aorta und der Aortenbogen dar, wobei vor allem eine relevante atheromatöse Plaque (Dicke ≥ 4 mm, ulzeriert oder mobil, mit aufgelagertem Thrombus) als Risiko angesehen wird. Da hier kaum Studien zur Sekundärprophylaxe existieren, hat der Nachweis häufig keine relevante Therapieänderung zur Folge. In retrospektiven Untersuchungen gab es schwache Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten Statine wirksamer sind als Thrombozytenaggregationshemmer. Neuere MRI-Studien legen nahe, dass aufgrund der Windkesselfunktion der Aorta ebenfalls eine Embolisierung aus dem proximalen deszendierenden Anteil bis in das rechte Gefäßterritorium der A. carotis erfolgen kann (8, 9). Ursächlich dafür ist der Blutrückstrom.

Makroangiopathie der extrakraniellen Arterien

Rund 20 Prozent aller Hirninfarkte werden durch Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße verursacht (häufigste Hirninfarkursachen siehe Abbildung 1). Meist ist die A. carotis interna be-

troffen. Eine extrakranielle Vertebralisstenose – häufig durch atheromatöse Veränderungen – lässt sich bei zirka 10 Prozent der Hirninfarkte im hinteren Stromgebiet nachweisen. Stenosen führen zumeist durch eine arterio-arterielle Embolie zu einem Hirninfarkt, hämodynamische Infarkte sind seltener (5–8% der Fälle). Die Stenosedetektierung erfolgt mit Duplexsonografie und/oder kontrastmittelverstärkter MR- oder CT-Angiografie. Das Rezidivrisiko bei symptomatischen Karotisstenosen ist stark abhängig von der Zeit seit dem erstmaligen Auftreten der Symptome und lag Ergebnissen der Oxford-Vascular-Studie zufolge bei Stenosen ≥ 50 Prozent innerhalb von 14 Tagen bei 21 Prozent, innerhalb von 30 Tagen bei 28 Prozent und innerhalb von 12 Wochen bei 32 Prozent. Daher sollte bei symptomatischen Karotisstenosen eine zeitnahe Revaskularisation, in der Regel mittels Karotisendarterektomie, angestrebt werden (10–12).

Makroangiopathie der intrakraniellen Arterien

In Ostasien ist die Makroangiopathie der intrakraniellen Arterien die häufigste Form der Atheromatose, auch Afrikaner und Hispanier sind oft betroffen. Bei Kaukasiern findet sich die intrakranielle Makroangiopathie oft im Karotissiphon. Prognostisch ungünstig sind hochgradige, hämodynamisch relevante sowie mehrere und/oder progrediente Stenosen, die Detektion von Mikroemboliesignalen, vulnerable Plaques, die schlechte Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren, vor allem des Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht und afrikanische Herkunft. Momentan ist bei hochgradigen symptomatischen intrakraniellen Stenosen die medikamentöse Therapie mit hoch dosiertem Statin und Thrombozytenaggregationshemmung (während der ersten 90 Tage dual) dem Stenting vor allem an Lokalisationen mit vielen Abgängen von wichtigen Perforatorgefäßen überlegen (13, 14).

Zerebrale Mikroangiopathie

Die zerebrale Mikroangiopathie stellt eine Gruppe pathologischer Prozesse dar, welche kortikale, leptomeningeale und parenchymatöse kleine Gefäße des Gehirns betreffen. Die Inzidenz steigt mit dem Alter unter anderem aufgrund der Zunahme der Inzidenz von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus. Die zerebrale Mikroangiopathie ist zu 90 Prozent durch Arteriosklerose verursacht; an zweiter Stelle folgt die zerebrale Amyloidangiopathie. Insbesondere Letztere erhöht das Hirnblutungsrisiko: So sind bei > 60 -jährigen Patienten 30 Prozent aller Lobärblutungen mit einer zerebralen Amyloidangiopathie assoziiert. Zerebrale Mikroangiopathien verursachen rund 25 Prozent aller manifesten Hirninfarkte. Die verursachten Hirninfarkte sind oft (sehr) klein, häufig asymptomatisch und falls klinisch akut symptomatisch, weniger schwer und mit höherer Überlebensrate assoziiert als Hirninfarkte anderer Ursache, ausser sie ereignen sich an strategisch ungünstiger Stelle. Die Langzeitprognose ist durch eine hohe Mortalität, schleichende kognitive Beeinträchtigung, generalisierte Organschäden und Behinderung geprägt. Therapeutisch liegen keine spezifischen Richtlinien vor. Zu beachten ist das erhöhte Blutungsrisiko insbesondere bei zerebraler Amyloidangiopathie (15, 16).

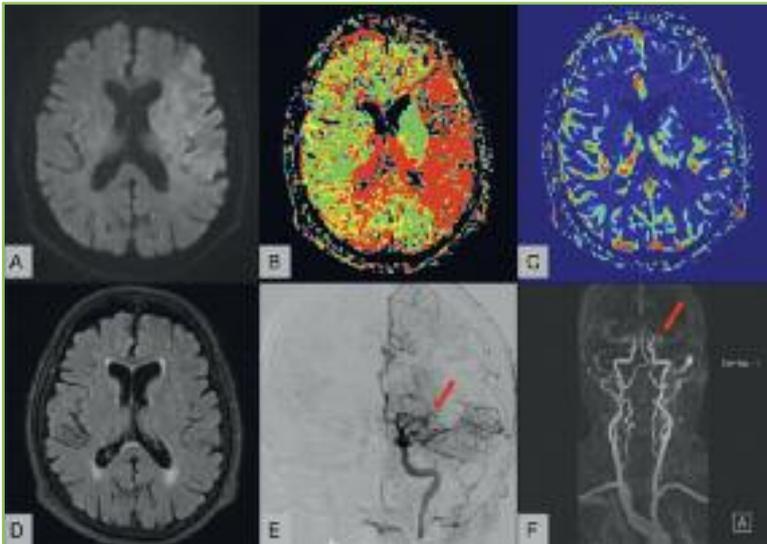


Abbildung 2: Bildgebung einer 81-jährigen Patientin mit kardioembolisch durch Vorhofflimmern bedingtem Hirninfarkt. Akut aufgetretene motorisch und fazio-brachial betonte Hemisymptomatik rechts, schwere Aphasie und Hemianopsie nach rechts (NIHSS-Score 15 Punkte). In der Magnetresonanztomografie stellte sich eine ausgedehnte akute Ischämie (A) im linksseitigen Medialstromgebiet dar, mit geringem und leichtgradigem Diffusions-Perfusions-Mismatch posterior (B + C), ohne Demarkation in der FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) (D), bei Gefäßverschluss (Thrombuslänge 12 mm) im distalen M1-Segment der A. cerebri media links (E + F). Auch fand sich eine subakute kleinflächige Ischämie im Gefäßterritorium der A. cerebri posterior rechts.

Gefäßdissektionen, Vaskulitis, Gerinnungsstörungen

Fehlen andere Erklärungen oder finden sich klinische Hinweise, sollte nach selteneren Ätiologien wie einer Gefäßdissektion, einer Vaskulitis oder Gerinnungsstörungen gesucht werden.

Eine *Gefäßdissektion* der zervikalen Arterien kann vorliegen, wenn Kopf-, Nacken- und/oder Gesichtsschmerzen, ein Horner-Syndrom, ein pulsatiler Tinnitus, ipsilaterale kaudale Hirnnervenausfälle und/oder zervikale Wurzelläsionen vorliegen. In- und extrinsische Faktoren, welche die Integrität der Gefäßwand beeinträchtigen, führen zur Bildung eines Wandhämatoms. Dieses kann hämodynamisch relevante Strömungs-

Merkpunkte:

- Zerebrale Durchblutungsstörungen entstehen aufgrund einer Embolie, einer lokalen Thrombusbildung. Selten hingegen aufgrund einer hämodynamischen Insuffizienz wegen eines Strömungshindernisses.
- Eine unverzügliche Abklärung der Ursache ist aus verschiedenen Gründen erforderlich und hilfreich.
- Nach aktueller Standarddiagnostik verbleiben 23 bis 40 Prozent aller Hirninfarkte als kryptogen.
- Kardiale Embolien entstehen häufig aufgrund einer Herzrhythmusstörung, insbesondere wegen eines Vorhofflimmerns.
- Rund 20 Prozent der Hirninfarkte werden durch eine > 50-prozentige Stenose der extrakraniellen Gefäße, vor allem der A. carotis interna, verursacht.
- 90 Prozent der zerebralen Mikroangiopathien sind durch Arteriosklerose verursacht, an zweiter Stelle folgt die zerebrale Amyloidangiopathie.
- Fehlen andere Erklärungen oder finden sich klinische Hinweise, sollte nach selteneren Ursachen von Hirninfarkten wie Gefäßdissektion, Vaskulitis oder Gerinnungsstörungen gesucht werden.

hindernisse mit möglichen zerebralen Durchblutungsstörungen verursachen, und/oder es entsteht ein Pseudoaneurysma, welches bluten kann. Die langfristige Prognose ist in der Regel gut (17).

Vaskulitiden sind eine heterogene Gruppe von Gefäßwandentzündungen, welche isoliert das zentrale Nervensystem betreffen können oder sich systemisch manifestieren. Das häufigste Symptom ist ein subakuter bis chronischer Kopfschmerz, aber auch Allgemeinsymptome, multifokale neurologische Defizite oder Zeichen einer diffusen zerebralen Funktionsstörung können auftreten (18).

Vor allem bei wiederholten venösen oder arteriellen Thromboembolien in der persönlichen oder familiären Anamnese ist an eine *Gerinnungsstörung* zu denken.

Paradoxe Embolie und kryptogene Hirninfarkte

Die Mehrheit der zu 40 Prozent letztlich als kryptogen klassifizierten zerebralen Durchblutungsstörungen dürfte embolischen Ursprungs sein. Bei bis zu 50 Prozent wird in der transösophagealen Echokardiografie ein persistierendes Foramen ovale (PFO) gefunden (Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ca. 25% [1–3]). Häufig wird dann ein Zusammenhang des PFO mit dem aktuellen Ereignis postuliert. Allerdings stellt das PFO bei Patienten mit einem kryptogenen Hirninfarkt bei rund 30 Prozent einen Zufallsbefund dar und ist nicht ursächlich für das aktuelle Ereignis. Zur Klärung der Frage, ob das aktuelle Ereignis mit dem PFO assoziiert zu sehen ist, sollte nach Bedingungen, die eine paradoxe Embolie begünstigen, gesucht werden (längere Immobilisation, gleichzeitig vorhandene tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie, Valsalva-Manöver, welche dem aktuellen Ereignis vorausgingen). Weiter hilft die Beurteilung des vaskulären Risikofaktorprofils inklusive der zerebrovaskulären Ereignisse, die bereits stattgefunden haben, in Kombination mit dem Alter des Patienten: Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines pathogenen PFO mit zunehmender Zahl an Risikofaktoren und steigendem Alter von bis zu 90 Prozent (bei 20–30-jährigen Patienten ohne Risikofaktoren) auf 0 Prozent (bei > 60-jährigen Patienten und Vorliegen mehrerer Risikofaktoren) sinkt (19–24).

Als weitere mögliche Ursachen kryptogener Hirninfarkte kommt nebst intermittierendem Vorhofflimmern zum Beispiel ein ulzerierter, nicht stenosierender Plaque insbesondere am Abgang der A. carotis interna in Betracht. Erst erweiterte Abklärungen wie ein Langzeit-EKG oder eine Plaquedarstellung mit CT oder MRI können entsprechende Ätiologien nachweisen. Andere potenzielle Emboliequellen einer bis anhin unklaren Signifikanz können kardiale Niedrigrisikoquellen wie zum Beispiel eine isolierte linksseitige Blutflussverlangsamung im Herzvorhof oder eine paraneoplastische Gerinnungsstörung sein (25–27).

Korrespondenzadresse:
 Dr. med. Mirjam Heldner
 Assistenzärztin Neurologie
 Inselspital, Universitätsspital Bern
 3010 Bern
 E-Mail: mirjam.heldner@insel.ch

Literaturangaben:

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
2. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al: International Stroke Genetics Consortium. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology* 2010; 75: 1277–1284.
3. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG: The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 1–5.
4. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al: EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467–2477.
5. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al: CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–2486.
6. Anders B, Alonso A, Artemis D, Schäfer A, Ebert A, Kablau M, et al: What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients? *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 211–217.
7. Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ: Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98: 1743–1749.
8. Caplan LR: The aorta as a donor source of brain embolism. In: *Brain embolism*, Caplan LR, Manning WJ (Eds), Informa Healthcare, New York 2006, p.187.
9. Harloff A, Simon J, Brendecke S, Assefa D, Helbing T, Frydrychowicz A, et al: Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke* 2010; 41: 1145–1150.
10. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM: Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005; 65: 371–375.
11. Hennerici M, Daffertshofer M, Jakobs L: Failure to identify cerebral infarct mechanisms from topography of vascular territory lesions. *AJNR* 1998; 19: 1067–1074.
12. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, et al: Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1998; 55: 470–478.
13. Arenillas JF: Intracranial atherosclerosis: current concepts. *Stroke* 2011; 42(suppl): S20–S23.
14. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al: Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 333–341.
15. Pantoni L: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701. Review.
16. Yamada M: Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke* 2015; 17: 17–30. Review.
17. Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, Mokri B: Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006; 67: 1809–1812.
18. Berlitz P, Kraemer M: Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 419–424. Review.
19. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM: Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40: 2349–2355.
20. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al: An index to identify stroke-related versus incidental patent foramen ovale. *Neurology* 2013; 81: 619–625.
21. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al: Patent foramen ovale: Innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 440–445.
22. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–1179.
23. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al: Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: The helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009; 40: 1195–1203.
24. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al: Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382–390.
25. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS: Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke* 2014; 34: 1186–1194.
26. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al: for the cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–438.
27. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY: Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS One* 2012; 7: e44959.