

# Juveniler Schlaganfall – Ätiologie, Diagnostik und Therapie

## Stroke in the Young – Etiology, Diagnosis and Treatment



T. Siepmann<sup>1,2</sup>, A. I. Penzlin<sup>2</sup>, U. Bodechtel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

### Zusammenfassung

Der juvenile Schlaganfall ist von der Mehrzahl der Autoren definiert als zerebraler Infarkt bei Patienten, die älter als 18 Jahre, jedoch jünger als 45 (oder 55) Jahre sind und stellt eine ätiologiediagnostische Herausforderung an den behandelnden Arzt dar. Die Angaben zur Prävalenz juveniler Schlaganfälle variieren zwischen 4,5% und 12,3% aller Schlaganfälle. Häufige Ursachen juveniler Schlaganfälle umfassen Makro- und Mikroangiopathien sowie kardiale Embolien. Darüber hinaus sind auch seltenere Ursachen bedeutsam u.a. hämatologische Krankheitsbilder, Drogenkonsum, orale Kontrazeption, nicht arteriosklerotische Gefäßkrankheiten, Stoffwechselerkrankungen oder Migräne. Oft bleibt die Ursache jedoch auch nach umfassender Abklärung kryptogen. Angesichts der häufig klinisch nicht vordergründig ersichtlichen Ursachen und dem breiten ätiologischen Spektrum ist bei juvenilen Schlaganfallpatienten eine umfassende diagnostische Abklärung erforderlich. Neben einer genauen Anamnese (u.a. Kopfschmerzanamnese, Substanzkonsumanamnese und Familienanamnese) und körperliche Untersuchung (u.a. dermatologische und autoimmune Stigmata) sind laborchemische (u.a. Liquorstudium und Vaskulitisserologie) und apparative Untersuchungen (u.a. Langzeit-EKG-Messung, transösophageale Echokardiografie und kraniale Magnetresonanztomografie) zielführend.

### Lernziele

Erlangung von Kenntnissen in den Bereichen Ätiopathogenese, Differenzialdiagnostik und Therapie juveniler Schlaganfälle.

### Einleitung

Der Begriff „juveniler Schlaganfall“ bezeichnet das Vorliegen eines zerebralen Infarktes bei jungen Patienten. Die Abgrenzung zum kindlichen

### Abstract

Juvenile stroke, commonly defined as stroke in patients younger than 45 or 50 years, is diagnostically challenging. Prevalence varies between 4.5 and 12.3% of all strokes. While frequent causes of juvenile stroke include cardiac embolism, macroangiopathies and microangiopathies, a variety of other mechanisms such as hematologic diseases, drug consumption, contraception, and migraine can also induce juvenile stroke. However, even after exhaustive diagnostic assessment, the underlying mechanism frequently remains cryptogenic. Due to its clinical heterogeneity and broad etiological spectrum, juvenile stroke requires thorough diagnostic assessment, in particular when cardiovascular risk factors are absent. Beside focused medical history (including history of headaches, drug consumption and family medical history) and physical examination (including assessment for cutaneous and autoimmune stigmata), laboratory assessment (including cerebrospinal fluid analysis and vasculitis assessment) and cardiovascular assessment (including holter ECG, transesophageal echocardiography and cranial MRI) constitute relevant diagnostic techniques in the assessment of juvenile stroke.

Schlaganfall liegt bei > 18 Jahren, je nach Autoren variieren die Angaben zur Altersgrenze zwischen juvenilem und nicht juvenilem Schlaganfall zwischen 45 und 55 Jahren [1–3]. Die Prävalenz juveniler Schlaganfälle variiert nach Studienpopulation zwischen 4,5% bis 15,1% aller Schlaganfälle [2–5]. Häufige Ursachen juveniler Schlaganfälle umfassen wie beim nicht juvenilen Schlaganfall atherosklerotisch bedingte Makro- und Mikroangiopathien [6]. Auch konnte in einer großen europäischen Kohorte gezeigt werden, dass die klassischen und modifizierbaren Risikofaktoren bei ca.

### VNR

2760512015147121640

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1552650>  
Akt Neurol 2015; 42: 279–290  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0302-4350

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Timo Siepmann**  
Klinik und Poliklinik für  
Neurologie, Medizinische  
Fakultät Carl Gustav Carus,  
Technische Universität Dresden  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
timo.siepmann@uniklinikum-  
dresden.de

50% der Patienten neu diagnostiziert wurden [7]. Da sie aber darüber hinaus ein breites Spektrum an anderen möglichen Ätiologien umfassen, stellen juvenile Schlaganfälle im klinischen Alltag eine Herausforderung an den behandelnden Arzt dar. Eine umfassende Ätiologiediagnostik ist daher bei juvenilen Schlaganfallpatienten erforderlich. Eine gezielte Familienanamnese ist sinnvoll, um z.B. Hinweise für erbliche schlaganfallbegünstigende Erkrankungen zu erlangen, wie der autosomal-dominanten hereditären A-Beta-zerebralen Amyloidangiopathie, dem MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)-Syndrom oder dem autosomal dominant vererbten und Dissektionen hirnversorgender Arterien begünstigenden Marfan-Syndrom [8]. Darüber hinaus sind eine genaue Substanzanamnese in Bezug auf Drogen und Pharmaka, welche eine reversible zerebrale Vasokonstriktion induzieren können, wie Ergotamine, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Triptane, Kokain, Ecstasy und Amphetamine hilfreich [9, 10]. Die körperliche Untersuchung juveniler Schlaganfallpatienten sollte neben der neurologischen und internistisch/kardiovaskulären Untersuchung eine besondere Aufmerksamkeit für dermatologische Effloreszenzen, ophthalmologische Veränderungen, rheumatologische Erkrankungen und Erkrankungen der Bindegewebe beinhalten [11]. Die juvenile Schlaganfallabklärung umfasst neben der Routineätiologiediagnostik (transthorakale Echokardiografie, Duplexsonografie der hirnversorgenden Gefäße, Langzeit-EKG- und Blutdruckmessung, diabetespezifische und fettstoffwechselstörungsspezifische Labordiagnostik) zudem stets die Durchführung einer kraniellen Magnetresonanztomografie und einer transösophagealen Echokardiografie [8, 11]. Darüber hinaus sind erweiterte laborchemische Untersuchungen sowie das Liquorstudium zur Abklärung möglicher autoimmuner oder infektiöser schlaganfallursächlicher ZNS-Vaskulitiden von klinischer Bedeutung [12–14]. Die in einer US-amerikanischen Patientenpopulation erhobene prozentuale Verteilung der festgestellten Ursachen juveniler Schlaganfälle umfasst die folgenden Ätiologien [15]:

- ▶ 32% kryptogene Schlaganfälle
- ▶ 15% kardiogene Schlaganfälle
- ▶ 10% mikroangiopathische Schlaganfälle
- ▶ 9% durch hämatologische Erkrankungen verursachte Schlaganfälle
- ▶ 6% durch nicht arteriosklerotische Gefäßkrankheit verursachte Schlaganfälle
- ▶ 6% durch Substanzkonsum bedingte Schlaganfälle
- ▶ 2,5% durch orale Kontrazeptiva verursachte Schlaganfälle
- ▶ 2% durch prämatüre Arteriosklerose verursachte Schlaganfälle
- ▶ 1% migränöse Schlaganfälle

Die vorliegende Übersichtsarbeit charakterisiert die klinisch relevanten Ursachen juveniler Schlaganfälle und stellt diesbezüglich sinnvolle ätiologiediagnostische Maßnahmen dar. Die Übersicht legt ihren Schwerpunkt auf nicht arteriosklerotische Makro- und Mikroangiopathien, paradoxe Embolien, Mitochondriopathien, Gerinnungsstörungen und andere Ursachen, wobei die aus Sicht der Autoren für juvenile Schlaganfälle relevanten Differenzialdiagnosen diskutiert werden.

Der juvenile Schlaganfall (Schlaganfall im Lebensalter von weniger als 45 Jahren bzw. 55 Jahren) weist mit einer Prävalenz von bis zu 15,1% aller Schlaganfälle eine hohe klinische Bedeutsamkeit auf und stellt angesichts der heterogenen Ätiopathogenese eine diagnostische Herausforderung an den behandelnden Arzt dar. Wichtige Ursachen juveniler Schlaganfälle sind u. a. kardiogene Embolien, mikroangiopathische Veränderungen, hämatologische Erkrankungen und arteriosklerotische und nicht arteriosklerotische Gefäßkrankheiten. Bis zu 32% der juvenilen Schlaganfälle verbleiben kryptogen.

### Gefäßdissektionen hirnversorgender Arterien

Bis zu 25% aller juvenilen Schlaganfälle sind Folge einer Dissektion der A. carotis interna oder der A. vertebralis [16]. Da der zum Gefäßwandeinriss führende Mechanismus zum Teil traumatisch ist, sollte in der Anamnese juveniler Schlaganfallpatienten stets nach Hals- und Kopfverletzungen und Bagateltraumata gefragt werden. Darüber hinaus sollten für spontane arterielle Dissektionen prädisponierende Krankheiten anamnestisch eruiert bzw. in medizinischer Vordokumentation recherchiert werden. Hierzu gehören Kinkings, Coilings oder Loops der hirnversorgenden Arterien sowie die Hyperhomozysteinämie, die fibromuskuläre Dysplasie, das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, das Marfan-Syndrom und die Osteogenesis imperfecta [11]. Aber auch klassische Risikofaktoren im jüngeren Alter scheinen Dissektionen zu sein [17]. Klinisch auf das Vorliegen einer Karotidisdissektion hinweisende Symptome sind ipsilaterale (zumeist supraorbital fokussierte) Kopfschmerzen typischerweise supraorbital, ipsilaterales Horner-Syndrom und ipsihemisphärielles Media- und/oder Anteriorssyndrom. Auf eine Vertebralisdissektion klinisch hinweisende Zeichen sind Nackenschmerzen, neurovaskuläre Symptome des vertebrobasilären Stromgebiets und seltener auch spinalischämische Beschwerden. Intrakranielle Dissektionen gehen zum Teil mit fluktuierenden neurovaskulären Symptomen des entsprechenden Versorgungsgebiets oder mit subarachnoidalen Blutungen einher [8]. Diagnostisch





**Abb. 1** Die T1-gewichtete fettunterdrückte MRT-Sequenz zeigt eine Dissektion der linken A. carotis interna. Der Pfeil deutet auf das Wandhämatom des betroffenen Gefäßes.

wertvolle Verfahren in der Erkennung arterieller Dissektionen bei juvenilen Schlaganfallpatienten sind die farbcodierte Doppler-Duplexsonografie sowie die T1-gewichtete fettunterdrückte MRT-Sequenz (• **Abb. 1**). Darüber hinaus stellen die time-of-flight MR-Angiografie sowie die CT-Angiografie mögliche Verfahren in der Erkennung von Karotidisdissektionen dar. Bei diagnostischer Unklarheit kann die zerebrale Angiografie nützlich sein, welche im Fall einer stenotischen Dissektion ein ca. 2 cm distal der Karotisbifurkation beginnende Lumeneinengung „String Sign“, im Fall einer okklusiven Dissektion einen spitz zulaufenden Lumenverschluss „Flame Sign“ und im Fall einer aneurysmatischen Dissektion ein doppeltes Lumen zeigt [18]. Die Sekundärprophylaxe nach Dissektion einer hirnversorgenden Arterie besteht üblicherweise in einer Vollheparinisierung bzw. Verabreichung von niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung in der postakuten Phase, nachfolgend der oralen Antikoagulation mit Phenprocumon (Ziel-INR 2–3) für 3–6 Monate und anschließend der lebenslangen Thrombozytenaggregationshemmung mit Azeetylsalicylsäure (100 mg/d), wobei gemäß aktueller Datenlage die orale Antikoagulation der Thrombozytenaggregationshemmung nicht überlegen zu sein scheint [19]. Die vorliegende Literatur deutet vielmehr darauf hin, dass die Wirksamkeit von ASS der einer Antikoagulation bei Patienten mit Dissektion extrakranieller hirnversorgender Gefäße gleichkommt [20]. Die Datenlage zur Akuttherapie des dissektionsinduzierten Schlaganfalls weist auf Sicherheit und Wirksamkeit der intravenösen Thrombolysetherapie mit

rtPA hin, jedoch existieren hierzu bislang keine randomisierten kontrollierten Studien [8, 21]. Die Datenlage zur interventionellen angiografischen Therapie von Dissektionen hirnversorgender Arterien mit Ballonangioplastie und/oder Stentversorgung ist heterogen und beschränkt sich zumeist auf Berichte komplizierter Verläufe mit dissektionsassoziierten Blutungen. Bei arterioarteriellen Embolien infolge von Dissektion können sowohl eine systemische Lysetherapie als auch eine interventionelle Thrombektomie erfolgen.

Zu den Ursachen der bis zu 25% aller juveniler Schlaganfälle verursachenden Dissektionen hirnversorgender Arterien zählen vor allem traumatische Mechanismen, die auch Bagateltraumata entsprechen können. Neben der farbcodierten Doppler-Duplexsonografie sowie der T1-gewichteten fettgesättigten MRT kann eine DSA bei diagnostischer Unklarheit sinnvoll sein.

## Zerebrale Vaskulitiden

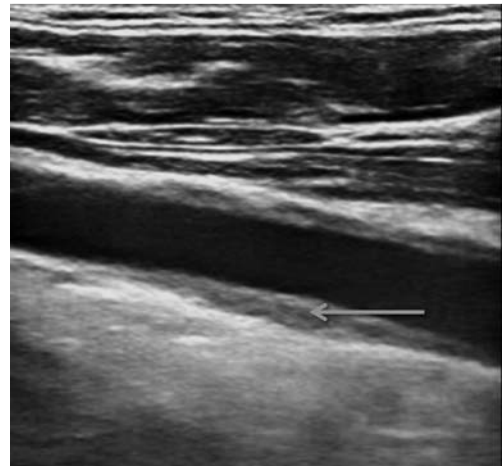
Entzündungskrankheiten der das zentrale Nervensystem (ZNS) versorgenden Blutgefäße umfassen isolierte Vaskulitiden des ZNS sowie generalisierte Vaskulitiden mit sekundärer ZNS-Beteiligung. Angesichts des breiten Spektrums sekundärer infektiöser und autoimmuner Ursachen für Vaskulitiden des ZNS und deren variablen klinischen Manifestation, stellen vaskulitisch vermittelte Schlaganfälle eine besondere differenzialdiagnostische Herausforderung dar, die häufig einer interdisziplinären Zusammenarbeit bedarf [22].

## Primäre Angiitis des zentralen Nervensystems

Bei der primären Angiitis des zentralen Nervensystems (ZNS) handelt es sich um eine pathomechanistisch bislang unzureichend ergründete, klinisch heterogene inflammatorische Erkrankung, welche aufgrund des Fehlens spezifischer Beschwerden klinisch schwierig zu erkennen und zu diagnostizieren ist [23]. Die primäre Angiitis des ZNS tritt häufig vor dem 40. Lebensjahr auf und ist bei Männern häufiger als bei Frauen [8]. Obgleich sich die primäre Angiitis des ZNS mit äußerst variablen fokalen Defiziten manifestieren kann, sollte bei jungen Patienten mit der klinischen Konstellation Schlaganfall, Kopfschmerzen und/oder enzephalopathische Symptome an diese Differenzialdiagnose gedacht werden. Die Verdachtsdiagnose „primäre Angiitis des ZNS“ bei juvenilen Schlaganfallpatienten erfordert eine umfassende Differenzialdiagnostik. Insbesondere sollten Meningoenzephalitiden, chronisch entzündliche ZNS-Erkrankungen, wie die Multiple Sklerose, abszedierende bakterielle Hirnparenchyminfektionen, Endokarditiden und Schlagan-



fälle alternativer Ätiologie ausgeschlossen werden. Darüber hinaus sollte die Möglichkeit des Vorliegens neoplasieassoziierter Gefäßwandentzündungen (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, maligne Histiozytosis, H-Zell-Leukämie, neoplastische Meningitis) und pharmakotoxisch induzierter Vasokonstriktionssyndrome (z. B. durch Kokain, Amphetamine) differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden [8, 23–25]. Angesichts der häufigen Abwesenheit immunologischer Marker (wie antinukleare Antikörper und Antiphospholipidantikörper) in der serologischen Labordiagnostik ergibt sich der hohe diagnostische Stellenwert des Liquorstudiums, in welchem sich eine Pleozytose und/oder Gesamteiweißserhöhung in über 90% der Patienten mit primärer Angiitis des ZNS finden [26, 27]. Eine mikrobiologische und virologische Differenzialdiagnostik des Liquorpunkts sollte hierbei stets erfolgen, um erregerbedingte Vaskulitiden zu erfassen. Bildgebende Charakteristika der primären Angiitis des ZNS umfassen mikrovaskuläre ischämische Läsionen und Mikroblutungen, welche magnetresonanztomografisch zu detektieren sind sowie multiple hyperintense stenosierte Gefäße in der FLAIR-gewichteten Sequenz. Im Gegensatz zur Multiplen Sklerose unterliegen disseminierte T2-Hyperintensitäten bei primär zerebraler Angiitis seltener einer periventrikulären Verteilung [28, 29]. Obgleich diese MRT-Veränderungen durch eine geringe Spezifität limitiert sind, ist ein intrakranieller Normalbefund äußerst selten bei Patienten mit primärer Angiitis des ZNS. Daher weist die kraniale MRT einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der primären Angiitis des ZNS auf. Der diagnostische Stellenwert der zerebralen Panangiografie ist hingegen Gegenstand aktueller Diskussion, da sich die für zerebrale Vaskulitiden charakteristischen multiplen intrakraniellen Arterienkaliberschwankungen bei prädominanter Affektion kleinkalibriger Gefäße der bildgebenden Darstellung entziehen können [30]. Alternative, hinsichtlich Sensitivität der zerebralen Panangiografie jedoch unterlegene Verfahren zur Detektion intrakranieller vaskulitischer Gefäßstenosen umfassen die transkraniale Duplexsonografie, die MR-Angiografie sowie die CT-Angiografie. Die zerebrale und leptomenigeale Biopsie gilt als Goldstandard in der Diagnostik der primären Angiitis des zentralen Nervensystems, wobei die offene Biopsie eine höhere Sensitivität als die stereotaktische Biopsie aufweist [31–33]. In der Risiko-Nutzen-Analyse der Hirnbiopsie müssen sowohl deren Mortalität (0,03–2%) als auch die Möglichkeit einer nicht erforderlichen Immunsuppression berücksichtigt werden [8]. Therapeutische Optionen der primären Angiitis des zentralen Nervensystems beinhalten Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil, wobei eine frühzeitige Therapieeinleitung in wirksamer Dosierung entscheidend für



**Abb. 2** Duplexsonografie der linken A. carotis communis: Macaroni sign (hypoechogene Intima-Media-Komplex-Verdickung) bei einem juvenilen Schlaganfallpatienten mit Takayasu-Arteriitis. Der Pfeil deutet auf den hypoechogen verbreiterten Intima-Media-Komplex, welcher Ausdruck der Gefäßwandentzündung ist.

den therapeutischen Erfolg ist [34]. Zudem wird Rituximab zur Behandlung der aktiven ANCA-assoziierten Vaskulitis eingesetzt.

### Sekundäre Vaskulitiden des zentralen Nervensystems

Infektiöse Vaskulitiden des ZNS umfassen bakterielle Arteriitiden wie die tuberkulöse Arteriitis und die syphilitische Arteriitis sowie virale Angiitiden wie die Varicella-zoster-Arteriitis. Erregerbedingte Entzündungen zerebraler Gefäße finden sich auch bei Herpes zoster-Infektion, Zystizerkose sowie HI-Virus-Infektion/AIDS.

Eine sekundäre ZNS-Beteiligung bei generalisierter Vaskulitiden mit autoimmun bedingter Entzündung kleinkalibriger zerebraler Gefäße findet sich bei Patienten mit Panarteriitis nodosa, systemischem Lupus erythematoses, Morbus Behçet oder Churg-Strauss-Syndrom [35, 36].

Autoimmun vermittelte Vaskulitiden der großen oder mittleren Arterien umfassen die duplexsonografisch durch das pathognomonische Macaroni-Zeichen charakterisierte Takayasu-Arteriitis sowie die vorwiegend die A. temporalis und die A. ophthalmica betreffende Riesenzellerteriitis (☛ **Abb. 2**) [34, 35].

### Differenzialdiagnostische Labordiagnostik

Die laborchemische Differenzialdiagnostik bei klinischem Verdacht auf zerebrale Vaskulitis umfasst Untersuchungen zur Erfassung systemischer Inflammationen, Kollagenkrankheiten, Infektionskrankheiten, vaskulitischer Beteiligung innerer Organe und vaskulitisassoziierter Gerinnungsstörungen [37]. Eine Übersicht über die entsprechenden Laborparameter ist in ☛ **Tab. 1** aufgeführt.



Entzündungskrankheiten der das zentrale Nervensystem versorgenden Blutgefäße umfassen neben der pathomechanistisch bislang unzureichend ergründeten und klinisch heterogenen primären Angiitis des zentralen Nervensystems auch systemische Vaskulitiden wie die Takayasu-Arteriitis oder infektiöse Vaskulitiden wie die tuberkulöse Arteriitis und Varicella-zoster-Arteriitis. ZNS-Vaskulitiden erfordern eine differenzierte klinische und paraklinische Differenzialdiagnostik.

## Moyamoya-Erkrankung

Die vor allem im ostasiatischen auftretende und im eurokaukasischen und amerikanischen Raum eher niedrig-prävalente Moyamoya-Erkrankung ist durch eine progrediente bilaterale Stenosierung oder Okklusion der distalen Anteile der Arteria carotis interna und/oder der proximalen Arteria cerebri media und anterior mit korrespondierenden Perfusionsdefiziten charakterisiert [38, 39]. Die flächenhafte meningeale, temporale, faziale, piaie, choroidale, thalamoperforierende und okzipitalarterielle Kollateralenbildung, welche morphologisch wolkenähnlich (Moyamoya, jap. Wölkchen) imponiert, lässt sich angiografisch darstellen und bildet das Hauptcharakteristikum dieser für juvenile Schlaganfälle ursächlichen Vaskulopathie. Bei der Moyamoya-Erkrankung wird eine im asiatischen Raum durchaus prävalente primäre Form von sekundären, z.B. mit Morbus Recklinghausen, ZNS-Vaskulitis, Trisomie 21, Thalassämie oder Sichelzellanämie assoziierten Formen unterschieden [8]. Histopathologisch liegen der Moyamoya-Erkrankung eine Verdickung des Intima-Media-Komplexes, eine Degeneration glatter Gefäßmuskulzellen und eine Fragmentation der Membrana elastica interna zugrunde [40]. Bei der primären Moyamoya-Erkrankung finden sich in Abgrenzung zur Vaskulitis keine inflammatorischen oder kalzifizierenden Gefäßwandveränderungen [13]. Während im asiatischen Raum humane Leukozytenantigene (HLA) in einen vermutlich kausalen Zusammenhang mit der primären Moyamoya-Erkrankung gebracht wurden, ist die europäische Variante der Erkrankung bislang ätiopathogenetisch nicht ergründet [41]. Die primäre Moyamoya-Erkrankung manifestiert sich klinisch häufig mit rezidivierenden zerebralen Ischämien oder intrazerebralen Blutungen, welche durch das fragile Kollateralennetz belastende Triggerfaktoren (z.B. Hyperventilation) induziert werden können. Diagnostischer Goldstandard ist die zerebrale Panangiografie und der Ausschluss anderer sekundärer Ursachen. Die zerebrale Panangiografie sollte zur möglichen Bypassanlagenplanung auch die A. carotis externa miteinbeziehen. Darüber hinaus sind hämodynamische Funktionsmessungen, wie Xenon-CT, Acetazolamid-MRT oder die transkranial-

**Tab. 1** Tabellarische Aufführung relevanter laborchemischer Parameter bei klinischem Verdacht auf zerebrale Vaskulitis.

Syndrom	Laborparameter
systemische Entzündung	BSG, CRP
	Immunelektrophorese
	Komplement C3, C4
	Differenzialblutbild
	zirkulierende Immunkomplexe
Kollagenkrankheiten	Autoantikörper (ANA – ggf. ds-DNA, SSA, SSB u. a.)
	Rheumafaktor
Infektionskrankheiten	Borreliantikörper
	Luesserologie, HIV
	Kryoglobuline
	Paraproteine
	Liquor: Zellzahl; Gesamtprotein; IgG, IgA, IgM, oligoklonale Banden, Borrelien
	Organbeteiligung
Koagulopathie	Kreatininclearance
	Urin: Protein, Zylinder, Erythrozyten, Eosinophile
	PT, PTT
Sonstige	Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipin, Lupusantikoagulans)
	zytoplasmatische und perinukleäre antineutrophile Antikörper (c-ANCA und p-ANCA)
	nach Berlit 2005 [28]

le dopplersonografische Perfusionsreservenbestimmung sinnvoll, um die hämodynamische Situation zu evaluieren. Therapeutisch stehen die Vermeidung von Triggerfaktoren und die dauerhafte Thrombozytenantiaggregationshemmung im Vordergrund. Häufig ist angesichts der Krankheitsprogression eine revaskularisierende Maßnahme erforderlich. Hierbei kommt zumeist die direkte Bypassanlage (A. carotis externa Ast – A. cerebri media Ast-Anastomose) zum Einsatz. Die Datenlage zur stentgestützten Angioplastie ist unzureichend und erbringt bislang überwiegend negative endpunktbezogene Daten und hohe Komplikationsraten, sodass dieses Verfahren bei der Moyamoya-Erkrankung nicht evidenzbasiert ist und nur in individuellen Situationen (z.B. absolute Kontraindikation zur Bypassoperation) nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse erwogen werden sollte [42].

Die ätiopathogenetisch nicht ausreichend ergründete primäre Moyamoya-Erkrankung ist durch progrediente bilaterale Stenosierung oder Okklusion der distalen Arteria carotis interna und/oder der proximalen Arteria cerebri media und anterior gekennzeichnet und erfordert neben der Vermeidung von Triggerfaktoren und der Thrombozytenantiaggregationshemmung häufig eine revaskularisierende bypasschirurgische Maßnahme.



## Reversibles zerebrales Vasokonstriktions-syndrom

Das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom ist ein durch multiple intrakranielle Vasospasmen und donnerschlagartig einsetzenden Kopfschmerz in maximaler Intensität gekennzeichnetes Krankheitsbild, welches gehäuft in der Schwangerschaft und der Puerperiumzeit auftritt und durch Drogen (z. B. Kokain, Ecstasy, Amphetamine, Marihuana) oder Medikamente (z. B. Ergotamine, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Triptane, intravenöse Immunglobuline) induziert werden kann [43]. Auf das Vorliegen eines reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndroms hinweisende Befunde sind anamnestisch eruierte wiederkehrende donnerschlagartig einsetzende Kopfschmerzen, segmentale intrakranielle Arterienkonstriktionen in der Gefäßdarstellung ohne Hinweise auf rupturierte zerebrale Aneurysmen sowie ein unauffälliges Liquorstudium (Zellzahl unter 10/µl, Gesamteiweiß unter 80 mg/dl) [44]. Diagnostisches Kriterium ist darüber hinaus die Reversibilität des Syndroms innerhalb von 12 Wochen.

Eine typische Komplikation des reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndroms stellt das Auftreten kleinerer, umschriebener nicht aneurysmatischer kortikaler Subarachnoidalblutungen dar. Typische bildgebende Befunde des reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndroms sind das angiografische „Sausage on a String Sign“ (würstchenartig anmutende Arterieneinschnürungen) sowie symmetrische Ischämien und Grenzzoneninfarkte in der FLAIR-MRT. Therapeutisch sind das Abstellen vasokonstriktorisch wirkender Noxen (Pharmaka/Drogen) sowie die Vermeidung von Valsalva-Situationen (z. B. durch stuhlerweichende Maßnahmen und Flüssigkeitszufuhr) vordringlich. Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung [24]. Angesichts der sich auf den Gefäßbefund und nicht zwingend den resultierenden neurologischen Defiziten beziehenden Reversibilität des Syndroms besteht insgesamt eine günstige Prognose. Differenzialdiagnostisch ist bei V. a. ein reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom auch stets an das posteriore reversible Leukenzephalopathiesyndrom (PRES) zu denken, welches eine zumeist reversible zerebrale Funktionsstörung des vertebrobasilären Systems darstellt, die sich klinisch akut enzephalopathisch mit Zephalgien, Bewusstseinsstörungen, Visusstörungen, epileptischen Anfällen sowie einem posterioren subkortikalen Ödem präsentiert.

Das durch multiple intrakranielle Vasospasmen und donnerschlagartige maximale Kopfschmerzen gekennzeichnete reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom kann durch verschiedene Drogen, wie Kokain sowie Medikamente, wie selektive Se-

rotonin-Wiederaufnahmehemmer und Triptane induziert werden und weist nach Abstellen der auslösenden Noxe in der Regel eine günstige Prognose auf.

## Morbus Fabry

Die Ursache für Morbus Fabry ist ein X-chromosomal lokalisierter hereditärer Defekt des für das Enzym  $\alpha$ -Galactosidase-A-codierenden Gens mit konsekutivem Enzymmangel. Der  $\alpha$ -Galactosidase-A-Defekt führt zu einer Störung des lysosomalen Glykosphingolipidabbaus (insbesondere Globotriaosylceramid) [45]. Über bislang unzureichend bekannte Pathomechanismen bewirkt die Akkumulation von Glykosphingolipiden in Endothelzellen verschiedener Organe eine Multisystemerkrankung, welche unter anderem das zerebrovaskuläre System, den Magen-Darm-Trakt, die Nieren, das Herz, die Augen und die Haut schädigen. Frühe klinische Zeichen des Morbus Fabry umfassen krisenhafte akrale Dysästhesien, Fieberschübe, autonome gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Angiokeratome der Haut [46, 47]. Neurologische Manifestationen des Morbus Fabry sind in erster Linie Small-Fiber-neuropathische sowie polyneuropathische Beschwerden und juvenile Schlaganfälle. Häufig besteht eine Small-Fiber-Neuropathie assoziierte Dyshidrose mit Hitzeintoleranz. Augenärztlich lassen sich Dilatationen und Elongationen konjunktivaler Gefäße sowie Abnormitäten retinaler Gefäße feststellen sowie eine Cornea verticillata [8]. Es finden sich sowohl mikroangiopathische als auch territoriale ischämische Schlaganfälle bei juvenilen Morbus-Fabry-Patienten. Angiografisch findet sich bei einigen Morbus Fabry-Patienten eine Dolichoektasie intrakranieller Gefäße (insbesondere vertebrobasilär). Die multizentrische „SIFAP 1“ (Stroke In Young Fabry Patients)-Studie konnte darüber hinaus zeigen, dass junge Morbus-Fabry-Patienten häufig klinische stumme Schlaganfälle erleiden, welche sich magnetresonanztomografisch detektieren lassen [48]. Prognostisch entscheidend ist die frühzeitige molekulargenetische Diagnosesicherung und Einleitung der Enzymersatztherapie [49].

Die X-chromosomal vererbte  $\alpha$ -Galactosidase-A-Mangelkrankung Morbus Fabry manifestiert sich klinisch als Multiorganerkrankung und neurologisch durch autonome und sensible Small-Fiber- und polyneuropathische Beschwerden sowie durch juvenile Schlaganfälle. Prognostisch entscheidend ist die Einleitung der Enzymsubstitutionstherapie.



## Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)

CADASIL ist eine vererbte Krankheit der kleinkalibrigen Blutgefäße, welche auf einer Mutation im neurogenic locus notch homolog protein 3 (NOTCH-III)-Gen auf dem Chromosom 19 beruht. Das NOTCH-III-Gen wird an der vaskulären Oberfläche glatter Muskelzellen exprimiert. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise im mittleren Erwachsenenalter mit Migräne mit Aura, ischämischen Schlaganfällen, neuropsychiatrischen Symptomen und/oder epileptischen Anfällen [50]. In den späten Krankheitsstadien entwickelt sich zudem häufig eine (vaskuläre) Demenz. Bildgebend finden sich leukenzephalopathische Veränderungen (welche in ihrer Ausdehnung zumeist nicht mit der Symptomausprägung korrelieren) und Mikroblutungen in der T2\*-gewichteten MRT [51]. Prädiagnostische Lokalisationen hypertensiver T2-Läsionen sind die Basalganglien, der Thalamus und der Hirnstamm. Juvenile Schlaganfälle bei CADASIL-Patienten sind zumeist mikroangiopathisch. Die Diagnosesicherung erfolgt via NOTCH-III-Genanalyse. Ferner stehen hautbiopsische Untersuchungen und NOTCH-III-Antikörpertests zur Verfügung [52]. Bislang existiert keine als wirksam erwiesene kausale oder präventive Therapie der CADASIL-Erkrankung zur Verfügung. Die Thrombozytenantiaggregationshemmung mit ASS hat sich in der klinischen Praxis etabliert, basiert aber auf unzureichender Datenlage. Eine orale Antikoagulation ist aufgrund des Blutungsrisikos nicht zu empfehlen. Vasokonstriktorisches Medikamente, wie Triptane und Ergotamine, sollten in der Behandlung CADASIL-assoziiertes Migräne nicht verwendet werden, es sollten hier nichtsteroidale Antiphlogistika eingesetzt werden [8]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten angesichts der Abwesenheit wirksamer krankheitsspezifischer Therapien bei CADASIL-Patienten stets stringent optimiert und monitort werden.

Die erbliche CADASIL-Krankheit kleinkalibriger Blutgefäße basiert auf einer Mutation im NOTCH-III-Gen und ist durch Migräne mit Aura, lakunäre Schlaganfälle, neuropsychiatrische Symptome und/oder epileptische Anfälle gekennzeichnet. Eine wirksame Therapie steht nicht zur Verfügung.

## Sneddon-Syndrom

Das Sneddon-Syndrom ist eine seltene nicht entzündliche Gefäßerkrankung, welche durch rezidivierende, meist transiente zerebrale und kutane (Livedo racemosa) Ischämien gekennzeichnet ist [53]. Kutane Ischämien manifestieren sich bei Sneddon-Patienten als charakteristische bläu-

lich-weißliche Marmorierung der Haut, welche den Körperstamm und die Extremitäten betrifft. Die Effloreszenzen persistieren bei erhöhter Umgebungstemperatur in Abgrenzung zur Livedo reticularis, weshalb eine diesbezügliche differenzierte Anamnese in der Abklärung juveniler Schlaganfälle sinnvoll ist. Zu berücksichtigen ist, dass die Livedo racemosa auch anderen Systemerkrankungen, wie dem systemischen Lupus erythematoses, dem Antiphospholipidsyndrom und der Panarteriitis nodosa sowie bei einigen hämatologischen Erkrankungen auftritt. Hautbiopsische Untersuchungen der durch die Effloreszenzen betroffenen Regionen sind sinnvoll, um die Diagnose zu sichern [54, 55]. Klinisch-neurologisch erleiden Patienten mit Sneddon-Syndrom zumeist mikroangiopathische Schlaganfälle. Weitere häufige Symptome umfassen Konzentrationsbeeinträchtigung, Gedächtnisstörungen, Cephalgie und emotionale Beeinträchtigungen. Seltener treten subarachnoidale und intrazerebrale Blutungen auf [56]. Diagnostisch erforderliche Maßnahmen bei V.a. Sneddon-Syndrom sind die ausführliche autoimmunsyndrombezogene serologische Diagnostik mit Lupus-Antikoagulans, Cardiolipin-AK, Kollagenase- und Vaskulitisscreening und differenzierter Gerinnungsdiagnostik sowie die ausführliche kardio- und zerebrovaskuläre Umfelddiagnostik inklusive transösophagealem Echokardiogramm, zerebraler MR-Bildgebung, zerebraler Panangiografie und Hautbiopsie. Das Liquorstudium sollte erfolgen, um eine zentrale inflammatorische Genese auszuschließen [8]. Die Datenlage zur zerebrovaskulären Präventionsbehandlung ist in Ermangelung randomisierter kontrollierter Studien nicht ausreichend. Während bei antiphospholipid-negativen Sneddon-Patienten die Thrombozytenaggregationshemmung der oralen Antikoagulation hinsichtlich des Risiko-Nutzen-Verhältnisses möglicherweise überlegen ist, besteht Unklarheit in Bezug auf die präventive Pharmakotherapie antiphospholipid-positiver Sneddon-Patienten [57, 58]. Eine medikamentöse Immunsuppression ist angesichts der nicht entzündlichen Krankheitsgenese nicht sinnvoll.

Das Sneddon-Syndrom ist eine nicht entzündliche Gefäßerkrankung, welche durch rezidivierende, zerebrale und kutane Ischämien gekennzeichnet ist und sich in eine antiphospholipid-negative und eine -positive Form untergliedert. Angesichts unzureichender Datenlage besteht Unklarheit in Bezug auf die präventive Pharmakotherapie.

## Zerebrale Amyloidangiopathien

Amyloidangiopathien im Rahmen systemischer Amyloidosen zählen zu den selteneren Ursachen juveniler Schlaganfälle. Bei Amyloidosen handelt



es sich um Systemerkrankungen, die mit einer pathologischen Proteinablagerung im interstitiellen Raum unterschiedlicher Gewebetypen einhergeht, wobei eine gestörte Proteinfaltung die Aggregation der jeweiligen Eiweißmoleküle in  $\beta$ -Struktur induziert und somit deren Hydrophilie reduziert [46, 47]. Diese hydrophoben Eiweißkonglomerate nehmen die Form kleiner Fibrillen ein und werden auch als  $\beta$ -Fibrillen oder Amyloid bezeichnet. Vier verschiedene Amyloidostypen werden voneinander unterschieden. Während die ätiologisch nicht ergründete primäre Amyloidose sehr selten vorkommt, weisen die vorwiegend das Gehirn und Herz betreffende Altersamyloidose sowie die sekundären Amyloidosen eine höhere Prävalenz auf. Sekundäre Amyloidosen können paraneoplastisch oder chronisch inflammatorisch bedingt sein oder im Rahmen einer anderen systemischen Krankheit auftreten. Ferner werden Amyloidosen hinsichtlich der jeweils akkumulierenden Proteine klassifiziert:

- ▶ AA-Amyloidose (Akute-Phase-Eiweiße)
- ▶ AL-Amyloidose (Leichtketten)
- ▶ AE-Amyloidose (Peptid-/Proteinhormone)
- ▶ AP-Amyloidose (Präalbumin)
- ▶ AB-Amyloidose ( $\beta$ -2-Mikroglobulin)
- ▶ AS-Amyloidose (unterschiedliche Eiweißmoleküle)
- ▶ ATTR-Amyloidose (Transthyretin)

Amyloidotische Gefäßkrankheiten (Amyloidangiopathie), welche zu juvenilen Schlaganfällen führen sind insbesondere die autosomal-dominant vererbte A- $\beta$ -zerebrale Amyloidangiopathie und die sporadische zerebrale A- $\beta$ -Amyloidangiopathie. Letztere betrifft allerdings vornehmlich ältere Patienten [59]. Ferner ist bei jüngeren Patienten, insbesondere zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr die hereditäre zerebrale Cystatin-C-Amyloidangiopathie vom Island-Typ differenzialdiagnostisch zu erwägen. Bei allen juvenilen zerebralen Amyloidangiopathien sind hämorrhagische häufiger als ischämische Schlaganfälle.

Amyloidangiopathien im Rahmen systemischer Amyloidosen sind seltene Ursachen juveniler Schlaganfälle und umfassen insbesondere zerebrale A- $\beta$ -Amyloidangiopathien und die hereditäre zerebrale Cystatin-C-Amyloidangiopathie.

### Paradoxe Embolien

Als paradoxe Embolie wird der durch Druckerhöhung im pulmonalvaskulären Blutkreislauf begünstigte Übertritt eines Embolus von dem venösen in das arterielle Gefäßsystem durch einen kardialen Septumdefekt bezeichnet. Klinisch wird eine paradoxe Embolie vermutet, wenn ein persistierendes Foramen ovale detektiert wird. Faktoren wie der Nachweis einer thrombotischen Aktivität im venösem System (Beinvenenthrom-

bosen) und pulmonal-arteriellem System (stumme/manifeste Lungenembolien) erhärten den Verdacht; der definitive Beweis kann jedoch nur bei direkter Darstellung eines Thrombus durch das persistierende Foramen ovale erfolgen. Neben tiefen Beinvenenthrombosen sollte differenzialdiagnostisch auch die Möglichkeit einer Beckenvenenthrombose berücksichtigt werden [60, 61]. Die interventionell okkludierende Behandlung eines persistierenden Foramen ovale bei juvenilen Schlaganfallpatienten ist weder der pharmakotherapeutischen Thrombozytenaggregationshemmung noch der oralen Antikoagulation überlegen [62, 63].

Andere kardiale Embolien, wie Embolien bei Endokarditis, Vorhofmyom oder Ventrikelaneurysma sind bei juvenilen Schlaganfallpatienten selten. Das Vorhofflimmern ist die häufigste Emboliequelle des Schlaganfalls bei älteren Patienten, spielt aber bei juvenilen Schlaganfällen eine geringe Rolle. Ferner können pulmonale Shunts im Rahmen des M. Osler paradoxe Emboliequellen darstellen.

Paradox embolische juvenile Schlaganfälle sind durch die Konstellation venöse Thrombose, persistierendes Foramen ovale, kardialer Druckgradient und arterieller Embolienachweis gekennzeichnet. Der interventionelle PFO-Verschluss ist der pharmakotherapeutischen Sekundärprävention nicht überlegen.

### Mitochondriale Enzephalopathie-Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden (MELAS)-Syndrom

Das durch mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden charakterisierte MELAS-Syndrom betrifft vorwiegend junge Erwachsene und beruht auf einer maternal vererbten Mutation der mitochondrialen DNA (zumeist mitochondriale Punktmutation auf Position 3243 im tRNA<sup>Leu</sup>-Gen) [64, 65]. Häufige klinische Symptome sind episodische Emesis, schlagartig einsetzender Kopfschmerz und epileptische Anfälle. Es findet sich paraklinisch eine erhöhte Serumlaktatkonzentration aufgrund einer atemungskettendefektassoziierten Ansammlung von Pyruvat und Laktat. Bildgebende, für MELAS typische Befunde umfassen Kalzifikationen der Stammganglien sowie zerebrale kortikale und zerebelläre Atrophie. Fokale ischämische Läsionen weisen ein metabolisches Muster auf und lassen sich zumeist keinem umschriebenen Gefäßterritorium zuordnen. Diagnostisch ist eine differenzierte Familienanamnese wichtig, da sich die mitochondrialen 3243-Genmutationen phänotypisch heterogen manifestieren. Neben der Laktatbestimmung im Serum ist die muskelbiopische Atmungskettenaktivitätsanalyse zielfüh-





rend [66]. Die Datenlage zur Therapie des MELAS ist uneinheitlich. Experimentelle Ansätze umfassen die Verabreichung von Coenzym Q10, Zytocrom C, Nikotinamid, Vitamin B und B<sub>2</sub>.

Das durch mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden gekennzeichnete MELAS betrifft vorwiegend junge Erwachsene. Familienanamnese und Muskelbiopsie besitzen hohen diagnostischen Stellenwert.

## Gerinnungsstörungen



### Antiphospholipidsyndrom

Obleich Thrombosen infolge eines Antiphospholipidsyndroms überwiegend primär-venöser Art sind, kann es bei dieser Erkrankung auch zu arteriellen Thrombosen und Thrombembolien kommen, die zumeist die hirnversorgenden Arterien mitbetreffen [67]. Diagnostische Kriterien des Antiphospholipidsyndroms umfassen

- ▶ das Vorliegen von Gefäßthrombosen oder
  - ▶ das Vorliegen von mindestens 3 Spontanaborten vor der 10. Schwangerschaftswoche oder
  - ▶ das Vorliegen von mindestens einem Abort jenseits der 10. Schwangerschaftswoche oder
  - ▶ das Vorliegen von mindestens einer Frühgeburt (Geburt vor der 34. Schwangerschaftswoche) aufgrund von Eklampsie oder schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz
- und

- ▶ der laborchemische Nachweis (zweimalig Lupusantikoagulans im Blutplasma oder IgG und/oder IgM-Antikardiolipin-Antikörper, jeweils mit mittlerem bis hohem Titer und 12-wöchigem Abstand)

Das Antiphospholipidsyndrom kann sowohl primär oder sekundär infolge eines systemischen Lupus erythematodes oder anderer Kollagenosen oder Infektionskrankheiten auftreten [68]. Bei juvenilen Schlaganfällen infolge eines Antiphospholipidsyndroms ist eine arteriell-embolische Ätiologie häufig, allerdings können auch kardio-embolische Schlaganfälle bei koinzidenten Klappläsionen entstehen. Während bei Frauen mit Antiphospholipidsyndrom das Schlaganfallrisiko erhöht ist, weisen Männer mit Antiphospholipidsyndrom kein erhöhtes Schlaganfallrisiko auf [69]. Die Datenlage zum optimalen Management der präventiven oralen Antikoagulation bei Patienten mit nachgewiesenen Antiphospholipidantikörpern ist uneinheitlich. Eine höhere Ziel-INR (3,1–4) scheint nach aktueller Datenlage einer Niedrig-Ziel-INR (2–3) nicht überlegen [70, 71].

## Hyperviskositätssyndrome

In Zusammenhang mit juvenilen Schlaganfällen relevante Hyperviskositätssyndrome umfassen Paraproteinämien, Makroglobulinämie, Plasmazytom, Lymphome, Kryoglobulinämie, Kryofibrinogenämie, Hyperfibrinogenämie, Schwerkettenkrankheit, polyzythämische Syndrome (Polyzythämia vera, relative Polyzythämie, Erythrozytose, Leukämie) sowie sklerozythämische Syndrome (Sichelzellanämie, Sphärozytose, Hämoglobinoopathien, Pyruvat-Kinase-Mangel). Die Datenlage zur klinischen Relevanz von Hyperviskositätssyndromen in Zusammenhang mit juvenilen Schlaganfällen ist uneinheitlich [6].

### Blutgerinnungsinhibitorenmangelsyndrome

Protein-S-, Protein-C- und/oder AT-III-Mangelsyndrome sind neben juvenilen Schlaganfällen durch venöse Thrombosen im jungen Lebensalter und eine positive Familienanamnese gekennzeichnet und können molekulargenetisch nachgewiesen werden [72, 73]. Die Datenlage zur klinischen Relevanz von Blutgerinnungsinhibitorenmangelsyndromen in Zusammenhang mit juvenilen Schlaganfällen ist jedoch uneinheitlich.

Antiphospholipidsyndromassoziierte juvenile Schlaganfälle sind häufig arteriell-embolischer Ätiologie und bedürfen einer oralen Antikoagulation. Die Datenlage zur klinischen Relevanz von Hyperviskositätssyndromen und Blutgerinnungsinhibitorenmangelsyndromen in Zusammenhang mit juvenilen Schlaganfällen ist uneinheitlich.

### Substanzinduzierter juveniler Schlaganfall



Neben dem etablierten kardio- und zerebrovasculären Risikofaktor Nikotinkonsum (und der durch ihn verursachten Endothelschädigung, Prostazyklininhibition und resultierenden Fibrinogenämie) kann auch Alkoholkonsum (12–24 g Ethanol/Tag) zu einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle führen. Höherer Alkoholkonsum (mehr als 60 g Ethanol/Tag) führt zudem zu einem erhöhten Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle [74]. Neben diesen beiden legalen Drogen, können verschiedene illegale oder verschreibungspflichtige Substanzen juvenile Schlaganfälle induzieren. Pharmakodynamische Mechanismen umfassen u.a. septisch-metastatische Infarkte bei parenteral opiatabhängigen Patienten mit infektiöser Endokarditis. Hämorrhagische Schlaganfälle können bei heroïnabhängigen Patienten mit Leberinsuffizienz und konsekutiver Gerinnungsstörung auftreten. Infolge einer Heroïnüberdosierung kann eine bilaterale Globus-pallidus-Ischämie durch Hypoventilation und Hypotension auftreten. Eine zerebrale Vasokonstriktion



tion mit konsekutiver Ischämie findet tritt bei amphetaminkonsumierenden Patienten auf. Via zerebrale Vasokonstriktion (und/oder koronare Vasokonstriktion mit konsekutiver thrombogener Wandbewegungsstörung) führt auch Kokain zu juvenilen Schlaganfällen [8]. Die Substananamnese ist bei juvenilen Schlaganfallpatienten daher essenziell. Neben der symptomatischen Akutbehandlung steht therapeutisch die nachhaltige Substanzkarenz im Vordergrund.

Neben dem etablierten vaskulären Risikofaktor Nikotinkonsum führen auch illegale Substanzen, wie Opiate, Kokain und Amphetamine zu juvenilen Schlaganfällen. Die Substananamnese ist bei juvenilen Schlaganfallpatienten daher essenziell.

### Migränöser Schlaganfall

Ein primär migränöser Schlaganfall lässt sich feststellen, wenn bei vorbekannter Migräne mit Aura die Aurasymptome über mehr als eine Stunde anhalten und die zerebrale Bildgebung einen Infarkt im mit dem Aurasymptom neuroanatomisch korrespondierenden Areal zeigt. Alternative Cephalgie- und vor allem Schlaganfallursachen müssen ausgeschlossen werden. Die Konstellation juveniler Schlaganfall und migränöser Kopfschmerz muss insbesondere an die Differenzialdiagnosen MELAS, CADASIL, arteriovenöse Malformation, Gefäßdissektion, Lupus erythematoses, Moyamoya-Erkrankung, systemischer Lupus erythematoses und Sneddon-Syndrom denken lassen [75, 76]. Ein mechanistischer Erklärungsansatz ist das Konzept der spreading depression, einer sich während der prolongierten Aura ausbreitenden zerebralen Vasokonstriktion, die zu einer Ischämie führen kann. Resultierende Endothelveränderungen führen zur Thrombozytenaktivierung und Aktivierung der Koagulationskaskade mit konsekutiver Thrombosierung konstringierter Arterien und ischämischer Hirnparenchyminfarzierung. Ein weiterer Mechanismus, über welchen eine Migräneattacke, einen ischämischen Schlaganfall verursachen kann, ist die erbrecheninduzierte intravaskuläre Hypovolämie und dadurch bedingte zerebrale Hypoperfusion. Insbesondere, wenn zur Migränebehandlung Triptane verabreicht wurden, ist differenzialdiagnostisch an das Vorliegen eines Vasokonstriktionssyndroms zu denken.

Der möglicherweise durch sich ausbreitende zerebrale fokale Vasokonstriktion verursachte migränöse Schlaganfall erfordert eine differenzierte Ausschlussdiagnostik in Hinblick auf andere cephalgieverursachende Schlaganfallursachen, wie CADASIL oder MELAS.

### Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- 1 Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 315–325
- 2 Knoflach M, Furtner M, Mair A et al. Juvenile stroke – results from the Austrian Stroke Registry. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158: 453–457
- 3 Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992; 10: 113–124
- 4 Park WB, Cho JS, Shin SD et al. Comparison of epidemiology, emergency care, and outcomes of acute ischemic stroke between young adults and elderly in Korean population: a multicenter observational study. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 985–991
- 5 Nedeltchev K, de Maur TA, Georgiadis D et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 191–195
- 6 von Sarnowski B, Schminke U, Tatlisumak T et al. Prevalence of stenoses and occlusions of brain-supplying arteries in young stroke patients. *Neurology* 2013; 80: 1287–1294
- 7 Rolfs A, Fazekas F, Grittner U et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 2013; 44: 340–349
- 8 Krämer M, Berlit P. Der Schlaganfall beim jungen Menschen. *Akt Neurol* 2011; 38: 23–44
- 9 Caplan LR, Hier DB, Banks G. Current concepts of cerebrovascular disease – stroke: stroke and drug abuse. *Stroke* 1982; 13: 869–872
- 10 Brust JCM. Stroke and Substance Abuse. In: Caplan L, ed. *Uncommon Causes of Stroke*. Cambridge: Cambridge Medicine; 2008
- 11 Nabavi DG, Allroggen A, Ringelstein EB. Juvenile ischemic brain infarction. Clinical aspects, etiology spectrum, diagnosis and therapy. *Nervenarzt* 2004; 75: 167–186
- 12 Kraemer M, Berlit P. Systemic, secondary and infectious causes for cerebral vasculitis: clinical experience with 16 new European cases. *Rheumatol Int* 2009; 201: 1471–1476
- 13 Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. *Rheumatol Int* 2011; 31: 463–472
- 14 Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442–451
- 15 Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 890–894
- 16 Nabavi DG, Allroggen A, Ringelstein EB. Juvenile ischemic brain infarction. Clinical aspects, etiology spectrum, diagnosis and therapy. *Nervenarzt* 2004; 75: 167–186
- 17 von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 2013; 44: 119–125
- 18 Ahn SS, Kim BM, Suh SH et al. Spontaneous symptomatic intracranial vertebrobasilar dissection: initial and follow-up imaging findings. *Radiology* 2012; 264: 196–202
- 19 Diener HC, Putzki N, Berlit P et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4th. ed. Stuttgart: Thieme; 2008
- 20 Markus HS, Hayter E, Levi C et al. CADISS trial investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 361–367
- 21 Sheikh SI, Singhal AB. Extension of „roller coaster dissection“ after tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: E4



- 22 Carolei A, Sacco S. Central nervous system vasculitis. *Neurol Sci* 2003; 24 (Suppl. 01): S8–S10
- 23 Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442–451
- 24 Kraemer M, Berlit P. Reversible zerebrales Vasokonstriktionssyndrom versus zerebrale Vasculitis. *Der Nervenarzt* 2011; 82: 500–505
- 25 Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 1688–1693
- 26 Calabrese LH, Molloy ES, Singhal AB. Primary central nervous system vasculitis: progress and questions. *Ann Neurol* 2007; 62: 430–432
- 27 Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease: similarities and differences. *J Neurol* 2010; 257: 816–819
- 28 Miller DH, Ormerod IE, Gibson A et al. MR brain scanning in patients with vasculitis: differentiation from multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1987; 29: 226–231
- 29 Iancu-Gontard D, Oppenheim C, Touze E et al. Evaluation of hyperintense vessels on FLAIR MRI for the diagnosis of multiple intracerebral arterial stenoses. *Stroke* 2003; 34: 1886–1891
- 30 Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ et al. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233: 878–882
- 31 Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167–173
- 32 Calabrese LH, Duna GF. Evaluation and treatment of central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 37–44
- 33 Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662–667
- 34 Berlit P. Primary angiitis of the CNS – an enigma that needs world-wide efforts to be solved. *Eur J Neurol* 2009; 16: 10–11
- 35 Siepmann T, Bodechtel U. Macaroni Sign. *Neurology* 2014; 83: e11
- 36 Kraemer M, Berlit P. Systemic, secondary and infectious causes for cerebral vasculitis: clinical experience with 16 new European cases. *Rheumatol Int* 2009; 201: 1471–1476
- 37 Berlit P, Hrsg. *Klinische Neurologie. 2. aktualisierte Auflage.* Heidelberg: Springer Verlag; 2005
- 38 Kraemer M, Heienbrok W, Berlit P. Moyamoya disease in Europeans. *Stroke* 2008; 39: 3193–3200
- 39 Calamante F, Ganesan V, Kirkham FJ et al. MR perfusion imaging in Moyamoya Syndrome: potential implications for clinical evaluation of occlusive cerebrovascular disease. *Stroke* 2001; 32: 2810–2816
- 40 Fukui M, Kono S, Sueishi K et al. Moyamoya disease. *Neuropathology* 2000; 20 (Suppl. 01): S61–64
- 41 Achrol AS, Guzman R, Lee M et al. Pathophysiology and genetic factors in moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 2009; 26: E4
- 42 Gross BA, Thomas AJ, Frerichs KU. Endovascular treatment of symptomatic moyamoya. *Neurosurg Focus* 2014; 37: 579–583
- 43 Singhal AB, Koroshetz WR, Caplan LR. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. 2. ed. Cambridge: University Press; 2010
- 44 Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34–44
- 45 Mahmud HM. Fabry's disease – a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc* 2014; 64: 189–194
- 46 Siepmann T, Penzlin AI, Illigens BMW. Autonomic neuropathies. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 1465–1469
- 47 Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet* 2005; 365: 1259–1270
- 48 Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R et al. MRI in acute cerebral ischemia of the young: the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study. *Neurology* 2013; 81: 1914–1921
- 49 Mehta A, Beck M, Eyskens F et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103: 641–659
- 50 Chabriat H, Joutel A, Dichgans M. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009; 8: 643–653
- 51 Schrag M, Greer DM. Clinical Associations of Cerebral Microbleeds on Magnetic Resonance Neuroimaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; Oct 4. pii: S1052-3057(14)00332-2. [Epub ahead of print] 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.006
- 52 Joutel A, Corpechot C, Ducros A et al. Notch3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 826: 213–217
- 53 Kraemer M, Linden D, Berlit P. The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis and livedo racemosa. A literature review. *J Neurol* 2005; 252: 1155–1166
- 54 Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Gunda P et al. Sneddon's syndrome: another migraine-stroke association? *Cephalalgia* 2006; 26: 225–232
- 55 Wohrlab J, Fischer M, Marsch WC. Current diagnosis of Sneddon syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 725–728
- 56 Boesch SM, Plover AL, Auer AJ et al. The natural course of Sneddon syndrome: clinical and magnetic resonance imaging findings in a prospective six year observation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 542–544
- 57 Floel A, Imai T, Lohmann H et al. Therapy of Sneddon syndrome. *Eur Neurol* 2002; 48: 126–132
- 58 Frances C, Piette JC. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2000; 15: 139–143
- 59 Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW et al. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993; 43: 2073–2079
- 60 Chant H, McCollum C. Stroke in young adults: the role of paradoxical embolism. *Thromb Haemost* 2001; 85: 22–29
- 61 Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 403–415
- 62 Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 1083–1091
- 63 Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 1092–1100
- 64 Yoshida T, Ouchi A, Miura D et al. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. *Intern Med* 2013; 52: 1389–1392
- 65 Koga Y, Povalko N, Nishioka J et al. MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1201: 104–110
- 66 Sue CM, Quigley A, Katsabanis S et al. Detection of MELAS A3243G point mutation in muscle, blood and hair follicles. *J Neurol Sci* 1998; 161: 36–39
- 67 Jones EF, Calafiore P, Donnan GA et al. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol* 1994; 74: 596–599
- 68 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306
- 69 Janardhan V, Wolf PA, Kase CS et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke* 2004; 35: 736–741
- 70 Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–1138
- 71 Levine SR, Brey RL, Tilley BC et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576–584
- 72 Tosetto A, Ruggeri M, Castaman G et al. Inherited abnormalities of blood coagulation in juvenile stroke. A case-control study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 397–402
- 73 Cerrato P, Imperiale D, Bazzan M et al. Inherited thrombophilic conditions, patent foramen ovale and juvenile ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 140–141
- 74 Reynolds K, Lewis B, Nolen JD et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579–588
- 75 Kurth T, Tzourio C. Migraine and cerebral infarct-like lesions on MRI: an observation, not a disease. *JAMA* 2009; 301: 2594–2595
- 76 Guidetti D, Rota E, Morelli N et al. Migraine and stroke: "vascular" comorbidity. *Front Neurol* 2014; 5: 193

## CME-Fragen **Juveniler Schlaganfall – Ätiologie, Diagnostik und Therapie**

**1** Die häufigste Ätiologieform juveniler Schlaganfälle ist

- A kardiogen
- B drogeninduziert
- C kryptogen
- D Moyamoya-syndromassoziiert
- E paradox embolisch

**2** Duplexsonografisches Korrelat der Takayasu-Arteriitis ist

- A String sign
- B Penne sign
- C Macaroni sign
- D Hot Dog sign
- E Halo sign

**3** Kein diagnostisches Kriterium einer paradoxen Embolie ist

- A venöse Thrombose
- B kardialer Septumdefekt
- C kardialer Druckgradient
- D arteriovenöse Malformation
- E Embolus im arteriellen System

**4** Das Auftreten von episodischer Emesis, schlagartigen Kopfschmerzen und Krampfanfällen sollte bei juvenilen Schlaganfallpatienten an folgende Diagnose denken lassen:

- A MELAS
- B MEN 2b
- C Vorhofflimmern
- D Arteriitis temporalis
- E persistierendes Foramen ovale

**5** Spreading depression ist ein Pathomechanismus des

- A kardioembolischen Schlaganfalls
- B mikroangiopathischen Schlaganfalls
- C migränösen Schlaganfalls
- D CADASIL-assoziierten Schlaganfalls
- E hämorrhagischen Schlaganfalls

**6** Das Sneddon-Syndrom ist gekennzeichnet durch das Auftreten von

- A Livedo racemosa
- B Livedo reticularis
- C Spider Naevi
- D Angiokeratomen
- E Caput medusa

**7** Juvenile Schlaganfälle können durch Abusus der folgenden Substanz induziert werden

- A Amphetamin
- B Kokain
- C Heroin
- D Nikotin
- E sämtliche der unter a – d genannten Substanzen

**8** CADASIL basiert kausal auf einem Defekt

- A des Fettstoffwechsels
- B des 3243-Locus im tRNALeu-Gen
- C des Zitratzyklus
- D der Atmungskette
- E des NOTCH-III-Gens

**9** Keine zerebrale Prädilektionslokalisierung hyperintenser T2-Läsionen bei CADASIL-Patienten ist

- A Nucleus lentiformis
- B Nucleus caudatus
- C Thalamus
- D Gyrus frontalis superior
- E Pons

**10** Wegweisender Laborparameter in der Diagnostik des MELAS ist

- A Kalium
- B Laktat
- C alkalische Phosphatase
- D Natrium
- E CRP

**CME.thieme.de**

### CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.