

Nervenarzt 2019 · 90:1013–1020  
<https://doi.org/10.1007/s00115-019-00789-9>  
 Online publiziert: 30. August 2019  
 © Der/die Autor(en) 2019



Antje Schmidt-Pogoda · Jens Minnerup

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

## Seltene Schlaganfallursachen – im Alltag gar nicht so selten

**Bei mindestens 5% der Schlaganfallpatienten liegt eine sog. seltene Ursache vor. Bei jungen Patienten ist dieser Anteil noch deutlich höher. Zudem ist anzunehmen, dass sich auch unter den ungeklärten Schlaganfallätiologien solche mit seltener Ursache verbergen. Deren Kenntnis kommt somit eine große Bedeutung zu. Im Folgenden geben wir einen Überblick über seltene Schlaganfallursachen, die in unserem Alltag auf der Stroke Unit gar nicht so selten sind.**

### Dissektionen

Dissektionen werden zu den insgesamt seltenen Schlaganfallätiologien gezählt, sind aber in der Altersgruppe bis 45 Jahre die häufigste Schlaganfallursache [29]. Dissektionen der Halsarterien treten meist spontan und seltener nach Bagateltraumen auf. Eine Assoziation mit vorausgehenden Infektionen ist beschrieben und könnte auf eine immunologische Pathogenese hindeuten. In bis zu 15% der Fälle besteht eine Assoziation zur fibromuskulären Dysplasie [29], einer nicht-entzündlichen Vasculopathie, die durch Proliferation von Bindegewebe und glatter Muskulatur in der Gefäßwand gekennzeichnet ist und insbesondere bei jungen Frauen auftritt. Neben der A. carotis interna sind von der fibromuskulären Dysplasie häufig auch die Nierenarterien betroffen, was sich klinisch vor allem durch Bluthochdruck bemerkbar macht [26, 29].

Dissektionen betreffen meist die A. carotis interna oder die A. vertebralis und manifestieren sich bei einem Großteil der Patienten initial mit plötzlich auftretenden

den Projektionsschmerzen (temporal, orbital, fazial), einseitigen Hals- oder Nackenschmerzen oder lokalen Druckzeichen durch das Wandhämatom, wie dem Horner-Syndrom oder kaudalen Hirnnervenausfällen [7, 29]. Im Verlauf treten bei mehr als der Hälfte der Patienten ischämische Schlaganfälle, meist infolge arterioarterieller Embolien und seltener hämodynamischer Genese, auf [10, 29].

In der Diagnostik ist die Magnetresonanztomografie (MRT) mit MR-Angiografie die Methode der Wahl [5]. Neben dem klassischen halbmondförmigen Wandhämatom finden sich hierbei spitz zulaufende Stenosierungen, Kaliberunregelmäßigkeiten sowie der Nachweis einer Dissekatmembran als charakteristische Befunde (Abb. 1a, b). Die Computertomografie (CT) mit CT-Angiografie weist ebenfalls eine hohe Sensitivität auf. Die Duplexsonografie hat Schwächen in der Detektion von Dissektionen nahe der Schädelbasis, eignet sich jedoch bei positivem Befund gut zur Verlaufskontrolle (Abb. 1c; [10]).

Die Akuttherapie unterscheidet sich nicht von der bei Schlaganfällen anderer Ursachen. Bei geeigneten Patienten sollten eine intravenöse Thrombolyse und/oder Thrombektomie erfolgen. Hierbei ist zu beachten, dass bei den insgesamt sehr seltenen intraduralen Dissektionen aufgrund der Gefahr von Subarachnoidalblutungen keine Thrombolyse erfolgen darf [27]. Zur Sekundärprophylaxe werden Thrombozytenaggregationshemmer oder eine Antikoagulation eingesetzt. Eine Überlegenheit einer der beiden Therapien konnte bislang nicht in großen Studien belegt werden [17]. Insbesondere bei Patienten mit starker poststenotischer Flussreduktion,

flottierenden Thromben oder multiplen embolischen Infarkten wird eine Antikoagulation empfohlen [27]. Die Entscheidung für eine Antikoagulation ist auch deshalb gerechtfertigt, weil bei den häufig betroffenen jungen Patienten die vorübergehende Antikoagulation mit einem sehr geringen Blutungsrisiko einhergeht. Eine Ausnahme hiervon stellen die seltenen intraduralen Dissektionen dar, bei denen eine Antikoagulation aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos kontraindiziert ist [27]. Die empfohlene Dauer der Antikoagulation richtet sich nach der Rückbildung der Gefäßläsion und beträgt bis zu 12 Monate [27]. Interessanterweise treten bei Patienten mit Dissektion, die initial keine Ischämie erleiden, auch im Verlauf nur sehr selten Ischämien auf. Darüber hinaus besteht auch für die Patienten, die sich initial mit Schlaganfallsymptomen vorstellen, sowohl unter oraler Antikoagulation wie auch unter Thrombozytenaggregationshemmern ein insgesamt geringes 1-Jahres-Rezidivrisiko von nur 2–3% [22].

### Vaskulitiden

#### Primäre ZNS-Vaskulitis

Vaskulitiden manifestieren sich klinisch sehr heterogen und können entweder isoliert das Zentralnervensystem (ZNS) betreffen, man spricht dann von der primären ZNS-Vaskulitis, oder als systemische Vaskulitiden das ZNS neben anderen Organen mit einbeziehen. Grundlegender gemeinsamer Pathomechanismus ist die Entzündung der Gefäßwand. Die Gefäßwandverdickung führt einerseits zu Stenosen und Verschlüssen mit konsekutiven Infarkten

**Infobox 1** Seltene Schlaganfallursachen

- Dissektionen
- Vaskulitiden
  - Primäre ZNS-Vaskulitis
  - Riesenzellerarteriitis
- Nicht-vaskulitische Vasculopathien
  - Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS)
  - Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)
  - Moyamoya-Erkrankung
  - Sneddon-Syndrom
  - Carotid web
- Infektionserkrankungen
  - Systemische Infektionen
  - Infektiöse Endokarditis
  - Bakterielle Meningitiden
- Hämatologische Erkrankungen und Gerinnungsstörungen
  - Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
  - Sichelzellanämie
  - Prothrombinmutation
  - Hyperfibrinogenämie
  - Protein-C-Defizienz
- Stoffwechselerkrankungen
  - Hyperhomocysteinämie
  - Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS)
  - M. Fabry
- Malignome

in den nachgeschalteten Stromgebieten. Andererseits führt die Entzündung zum Elastizitätsverlust und zu Wandnekrosen mit Aneurysmabildung, Wandeinrissen und Blutungen (■ **Abb. 2a, b**). Zu den typischen klinischen Symptomen der primären ZNS-Vaskulitis zählen Kopfschmerzen, qualitative und quantitative Bewusstseinsstörungen sowie fokale-neurologische Defizite [5, 6].

Magnetresonanztomografisch finden sich typischerweise multifokale ischämische Läsionen unterschiedlichen Alters [5, 6]. Die Liquordiagnostik ist häufig auffällig. Oft findet sich dabei eine lymphomonozytäre Pleozytose [5, 6]. Der Nachweis perlschnurartiger Kaliberschwankungen in der digitalen Subtraktionsangiografie galt lange Zeit als diagnostischer Goldstandard (■ **Abb. 2c**). Gerade bei Vaskulitiden der kleinen Gefäße kann die Angiografie jedoch auch völlig unauffällig sein. Außerdem kann die ZNS-Vaskulitis angiografisch häufig nicht sicher vom reversiblen zerebra-

len Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) abgegrenzt werden [5, 8].

Aufgrund der einerseits schwerwiegenden Krankheitsverläufe und der andererseits potenziell nebenwirkungsreichen Therapieoptionen sollte nach Möglichkeit zur Diagnosesicherung eine Biopsie von Leptomeningen und Hirnparenchym erfolgen. Problematisch ist hierbei aber, dass aufgrund des diskontinuierlichen Verteilungsmusters der ZNS-Vaskulitis Biopsien falsch-negative Ergebnisse liefern können.

Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollte zudem eine infektiöse Endokarditis ausgeschlossen sein, die sowohl laborchemisch wie auch radiologisch durch rezidivierende septische Embolien das Bild einer zerebralen Vaskulitis imitieren kann. Die Therapie der Wahl besteht aus der kombinierten Gabe von Glukokortikoiden und Cyclophosphamid [5].

**Riesenzellerarteriitis**

Die häufigste systemische Vaskulitis mit ZNS-Beteiligung ist die Riesenzellerarteriitis, die vor allem im höheren Lebensalter auftritt und sich meistens mit einseitigen stechenden Kopfschmerzen und plötzlich einsetzender Sehinderung manifestiert. Nach den Diagnosekriterien des American College of Rheumatology (ACR) müssen drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose stellen zu können:

- Erkrankungsalter >50 Jahre,
- neu(artige) umschriebene Kopfschmerzen,
- abnorme Temporalarterie (Druckschmerz, abgeschwächte Pulsation),
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit >50 mm in der ersten Stunde und/oder
- histologische Veränderungen in der Biopsie der Temporalarterie.

Die Therapie der Riesenzellerarteriitis erfolgt primär mit Glukokortikoiden [5].

**Nicht-vaskulitische Vasculopathien****Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom**

Eine wichtige Differenzialdiagnose der ZNS-Vaskulitis ist das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS), das durch multifokale reversible Stenosen der zerebralen Arterien und donnerschlagartige Kopfschmerzattacken gekennzeichnet ist [8]. Pathophysiologisch liegt eine gestörte Regulation des zerebralen Gefäßtonus zugrunde. Zu den potenziellen Auslösern zählen sympathomimetische und serotonerge Medikamente, Tumoren, unkontrollierter Hypertonus und Substanzmissbrauch (v.a. Amphetamine und Kokain; [8]). Als Komplikation der Vasokonstriktion treten vorübergehende fokale-neurologische Defizite, aber auch Hirninfarkte auf. Zur Therapie werden Kalziumkanalantagonisten wie Nimodipin eingesetzt [8].

**CADASIL**

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) ist eine hereditäre Mikroangiopathie, die insbesondere die langen Marklagerarterien betrifft. Pathophysiologisch finden sich Ablagerungen osmiophiler Materialien an den glatten Muskelzellen der Gefäßwände. Typische klinische Symptome sind Schlaganfälle bereits in jungem Alter, kognitive Defizite und affektive Störungen. Außerdem leiden die Betroffenen häufig an einer Migräne mit Aura [11]. Charakteristische MR-tomografische Befunde sind temporopolar betonte Demyelinisierungen und subkortikale Infarkte (■ **Abb. 3**). Der molekulargenetische Nachweis von Punktmutationen im Notch3-Gen ist die Methode der Wahl zur Diagnosesicherung [11]. Eine spezifische Therapie existiert nicht.

**Moyamoya-Erkrankung**

Die Moyamoya-Erkrankung ist eine Makroangiopathie mit progredienter bilateraler Stenosierung im Bereich der dista-

len A. carotis interna (ACI) (■ **Abb. 4a**; [20]). Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist bislang nur unvollständig verstanden. Der Name „Moyamoya“ (japanisch für „Rauchwolke“) bezeichnet das als Folge der ACI-Verschlüsse auftretende charakteristische Kollateralnetz an der Schädelbasis (■ **Abb. 4b, c**). Eine spezifische medikamentöse Therapie existiert nicht. Bei rascher Progredienz der Stenosen kann die Anlage eines extra-intrakraniellen Bypasses mit Anastomosierung von Ästen der A. temporalis superficialis und der A. cerebri media erwogen werden [20].

### Sneddon-Syndrom

Eine weitere seltene, nicht-vaskulitische Vaskulopathie ist das Sneddon-Syndrom, das neben zerebrovaskulären Ereignissen durch eine generalisierte Livedo racemosa gekennzeichnet ist [7, 14]. Pathophysiologisch liegt dem Sneddon-Syndrom eine subendotheliale Myoproliferation mittelgroßer Arterien mit konsekutiven Kaliberunregelmäßigkeiten und Gefäßverschlüssen zugrunde, die diagnostisch häufig in der Hautbiopsie nachgewiesen werden kann [7, 14].

Bei etwa einem Drittel der Patienten finden sich Antiphospholipid-Antikörper [14]. Diesen Patienten wird zur Schlaganfallsekundärprophylaxe eine orale Antikoagulation empfohlen (s. unten), wohingegen bei den Patienten ohne Antiphospholipid-Antikörpernachweis in der Regel Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt werden [7].

### Carotid web

Eine weniger bekannte Schlaganfallursache ist das sog. carotid web. Hierbei handelt es sich um dünnes membranöses Gewebe, das meist am Abgang der A. carotis interna von der Gefäßwand ins Lumen reicht und über arterioarterielle Embolien ischämische Schlaganfälle verursacht [18]. In der Altersgruppe unter 60 Jahre wurde in Fall-Kontroll-Studien bei 9,4–37 % der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ein ipsilaterales carotid web nachgewiesen [18].

Eine Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ist bei den

Patienten mit carotid web oft nicht ausreichend und mit einem hohen Schlaganfallrezidivrisiko assoziiert. Als Therapiealternativen werden die offene Operation, endovaskuläres Stenting sowie eine duale Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt. Eine kleine prospektive Studie hat einen Vorteil des Stentings gegenüber der Thrombozytenaggregationshemmung gezeigt, insgesamt ist die Datenlage zur optimalen Therapie jedoch limitiert [18].

## Infektionserkrankungen

### Systemische Infektionen

Systemische Infektionen sind ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls, wobei das Schlaganfallrisiko innerhalb der ersten drei Tage nach Erkrankungsbeginn am größten ist. Ein allgemeiner Mechanismus hierbei ist, dass inflammatorische Kaskaden Arteriosklerose, Plaqueruptur und Thrombosen fördern [13].

### Infektiöse Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis stellt zudem eine bedeutsame spezifische Ursache kardiogen-embolischer Schlaganfälle dar (■ **Abb. 5a**). Das Embolierisiko bei Erkrankungsbeginn beträgt bis zu 50 % und sinkt innerhalb der ersten beiden Wochen nach Beginn der antiinfektiven Therapie [2]. Ein besonders hohes Embolierisiko besteht bei Verzögerung der antiinfektiven Therapie, Infektionen mit *Staphylococcus aureus*, großen Klappenvegetationen und Immunsuppression. Komplikationen zerebraler Embolien sind die Degradierung arterieller Gefäßwände, Aneurysmbildung und Gefäßwandrupturen mit konsekutiven intrakraniellen Blutungen.

Die Diagnose der infektiösen Endokarditis wird echokardiografisch und durch Nachweis typischer Erreger in der Blutkultur gesichert (■ **Abb. 5b, c**). Die Therapie sollte interdisziplinär mit Kardiologen, Mikrobiologen und Herzchirurgen abgestimmt werden [2]. Sofern bei Schlaganfallpatienten eine infektiöse Endokarditis als Emboliequelle bekannt ist, sollte in der Akuttherapie

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

keine intravenöse Thrombolyse erfolgen. Der Einsatz einer Antikoagulation bei Schlaganfallpatienten mit infektiöser Endokarditis und einer anderen Indikation für eine orale Antikoagulation wird aufgrund des Einblutungsrisikos kontrovers diskutiert [15]. Grundsätzlich sollte individuell entschieden werden. Dabei ist in der Praxis eine vorübergehenden Vollheparinisierung oft eine gute Option. Wenn die Indikation für eine Thrombozytenaggregationshemmung besteht, kann diese erfolgen [15].

### Bakterielle Meningitiden

Unter den primär intrakraniellen Infektionen sind bakterielle Meningitiden, insbesondere die Pneumokokkenmeningitis, die häufigste Schlaganfallursache [13]. Insgesamt erleiden etwa 25 % der Patienten mit bakteriellen Meningitiden Schlaganfälle, die zum Teil erst Wochen nach der initialen Krankheitsmanifestation auftreten. Pathophysiologisch liegt in den meisten Fällen eine Begleitvaskulitis großer und mittlerer Gefäße zugrunde, die in der Regel mit Kortison behandelt werden sollte. Des Weiteren können Meningitiden aber auch Vasospasmen induzieren und hierdurch Schlaganfälle verursachen [13]. Die meningitisassoziierten Vasospasmen werden analog zu den Vasospasmen, die nach Subarachnoidalblutungen auftreten, mit Nimodipin behandelt.

### Gerinnungsstörungen und hämatologische Erkrankungen

#### Antiphospholipid-Syndrom

Bei etwa 20 % der Schlaganfallpatienten unter 50 Jahren können Antiphospholipid-Antikörper nachgewiesen werden [28], sodass der Diagnostik und Therapie des Antiphospholipid-Syndroms auch deshalb eine besondere klinische Bedeutung zukommt. Typische Merkmale des Antiphospholipid-Syndroms sind arterielle und/oder venöse thrombotische Ereignisse, Schwangerschaftskomplikationen und der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist komplex und noch nicht vollständig

Nervenarzt 2019 · 90:1013–1020 <https://doi.org/10.1007/s00115-019-00789-9>  
© Der/die Autor(en) 2019

A. Schmidt-Pogoda · J. Minnerup

## Seltene Schlaganfallursachen – im Alltag gar nicht so selten

### Zusammenfassung

Seltene Schlaganfallursachen sind in der Summe gar nicht so selten und betreffen oft junge Schlaganfallpatienten, sodass der frühzeitigen Diagnostik und Therapie auch deshalb eine besondere sozioökonomische Bedeutung zukommt. In unserem klinischen Alltag sind Dissektionen, die in der Altersgruppe bis 45 Jahre die häufigste Schlaganfallursache darstellen, und Vaskulitiden besonders bedeutsam. Die Vaskulitis ist dabei auch aufgrund der häufig schwerwiegenden klinischen Verläufe und der potenziell nebenwirkungsreichen Therapieoptionen relevant. Darüber hinaus sind aber auch nicht-vaskulitische Vaskulopathien, Infektionen, hämatologische Erkrankungen, Gerinnungsstörungen, Stoffwechselerkrankungen und Malignome gar nicht so seltene Schlaganfallursachen, die sich klinisch zum Teil sehr unterschiedlich präsentieren und aufgrund dessen eine

diagnostische Herausforderung darstellen. In der Akuttherapie sollte auch beim Vorliegen einer seltenen Schlaganfallursache bei geeigneten Patienten eine Thrombektomie erfolgen. Mit Ausnahme der infektiösen Endokarditis stellen die meisten seltenen Schlaganfallursachen außerdem nicht per se eine Kontraindikation gegen die intravenöse Thrombolyse dar. Evidenzbasierte Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe existieren für die meisten seltenen Schlaganfallursachen nicht. Das therapeutische Vorgehen im Einzelfall muss daher oft unter Berücksichtigung des Rezidivrisikos und des Blutungsrisikos individuell festgelegt werden.

### Schlüsselwörter

Dissektion · Vaskulitis · Infektiöse Endokarditis · Malignomassoziierter Schlaganfall · Gerinnungsstörungen

## Rare causes of stroke—a frequent stroke etiology

### Abstract

As a whole, rare stroke causes represent a frequent stroke etiology. Since rare stroke causes affect primarily young patients, early diagnosis and treatment are of high socioeconomic relevance. In our everyday clinical practice, cervical artery dissection, which is the most common stroke etiology among patients < 45 years, and vasculitis are particularly important. In the case of vasculitis, devastating disease courses and potentially harmful treatment options complicate clinical decision-making. Non-vasculitic vasculopathies, infections, hematological disorders, coagulation disorders, metabolic disorders and malignancies are further rare causes of stroke with variable clinical manifestations, thus impeding an early diagnosis. If eligible,

patients with rare stroke causes should be considered for thrombectomy. Except for infective endocarditis, most rare stroke causes are not per se a contraindication to thrombolysis, so that eligible patients should also be considered for thrombolysis. Evidence based recommendations for the secondary prevention of most rare stroke causes are still missing. In many cases, treatment regimens are adapted to the patients' individual risk of stroke recurrence and bleeding complications.

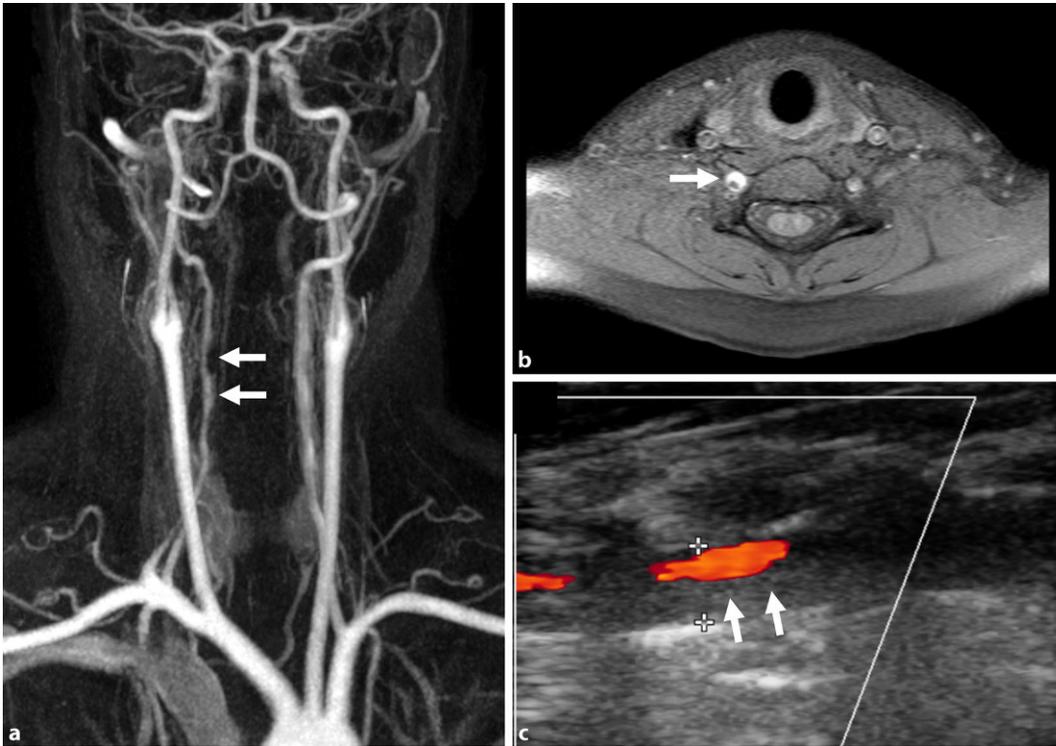
### Keywords

Cervical artery dissection · Vasculitis · Infective endocarditis · Stroke in cancer patients · Coagulation disorders

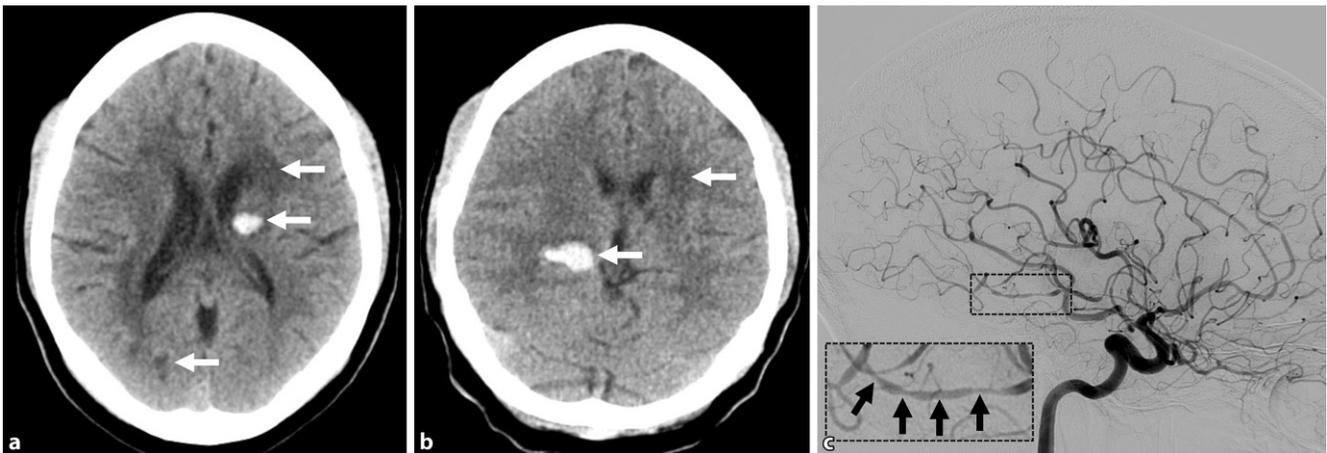
entschlüsselt [28]. Bekannt ist, dass Antiphospholipid-Antikörper, zu denen Anti-Cardiolipin-Antikörper, Anti-β<sub>2</sub>-Glykoprotein-Antikörper und das Lupus-Antikoagulans zählen, durch Aktivierung von Endothelzellen, Monozyten und Thrombozyten und unter Beteiligung des Komplementsystems eine Hyperkoagulabilität des Blutes induzieren, wodurch arterielle und venöse

Thrombosen begünstigt werden [28]. Arterielle Verschlüsse betreffen dabei besonders häufig zerebrale Gefäße [28].

Um die Diagnose stellen zu können, müssen Antiphospholipid-Antikörper in mindestens zwei Messungen im Abstand von mindestens 12 Wochen nachgewiesen werden und es muss mindestens ein thrombotisches Ereignis oder eine Schwangerschaftskomplikation aufge-



**Abb. 1** ◀ Vertebralisdissektion rechts. **a** Kaliberschwankungen der rechten Vertebralarterie (Pfeile) in der MR-Angiografie. **b** Halbmondförmiges Wandhämatom (Pfeil) in der MRT. **c** Wandhämatom (Pfeile) in der extrakraniellen Duplexsonografie



**Abb. 2** ▲ Primäre Vaskulitis des Zentralnervensystems. **a, b** Infarkte und Blutungen (Pfeile) bei der gleichen Patientin in unterschiedlichen computertomografischen Schichten. **c** Multiple Kaliberschwankungen (Pfeile) in der intrakraniellen Angiografie

treten sein [4]. In der Sekundärprophylaxe gibt es für die orale Antikoagulation mit Marcumar (Ziel-INR [International Normalized Ratio] 2–3) die beste Datenlage [3]. Für eine Primärprophylaxe bei Patienten mit Antikörpernachweis ohne vaskuläres Ereignis gibt es derzeit keine überzeugende Evidenz [4].

### Sichelzellanämie

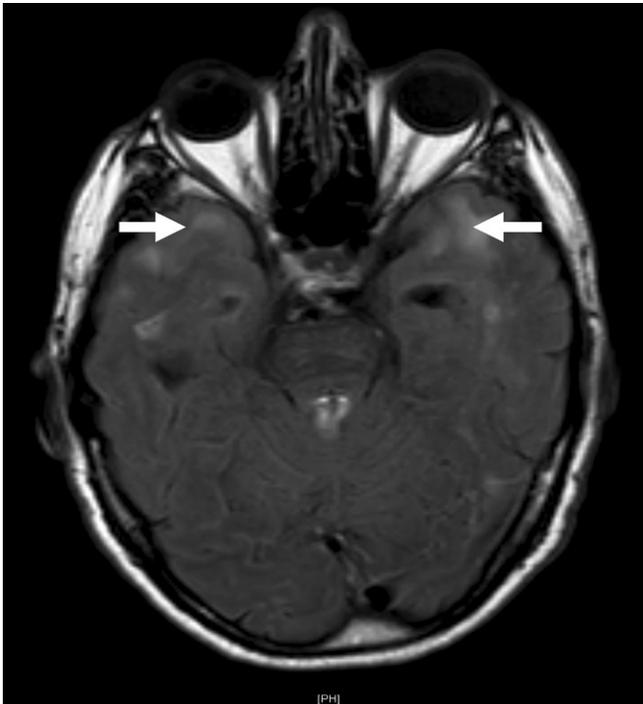
Eine weitere hämatologische Schlaganfallursache ist die Sichelzellanämie, die

vor allem im tropischen Afrika, aber auch im Mittelmeerraum verbreitet ist. Magnetresonanztomografisch können bei über 20% der Patienten Infarkte nachgewiesen werden, wobei die meisten Läsionen klinisch stumm sind [1]. Auch wenn periphere Organmanifestationen oft auf eine gestörte Mikrozirkulation zurückzuführen sind, findet sich bei zerebraler Beteiligung häufig eine Vasculopathie großer Gefäße, insbesondere der distalen A. carotis interna und der proximalen Aa. cerebri media und ante-

rior, mit einem angiografischen Befund, der im fortgeschrittenen Stadium dem der Moyamoya-Erkrankung ähnelt [1].

### Hereditäre Gerinnungsstörungen

Obwohl die Diagnostik hereditärer Gerinnungsstörungen gerade bei jungen Schlaganfallpatienten meistens routinemäßig erfolgt, ist die tatsächliche Bedeutung vieler Gerinnungsstörungen für arterielle Thromboembolien noch unzureichend bekannt [9]. Gerinnungs-



**Abb. 3** ◀ CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy); temporopolar betonte Marklagerläsionen (Pfeile)

störungen, für die ein erhöhtes arterielles Thrombembolierisiko nachgewiesen wurde, sind die Prothrombinmutation und die Hyperfibrinogenämie. Bei Kindern ist darüber hinaus die Protein-C-Defizienz mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert [9]. Für Protein-S-Mangel, Antithrombinmangel und Faktor-V-Mutation besteht bislang nur ein gesicherter Zusammenhang mit venösen Thrombosen, diese erhöhen aber zumindest bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale (PFO) das Risiko paradox-embolischer Schlaganfälle [9].

## Metabolische Störungen

### Hyperhomocysteinämie

Schon in den 1960er-Jahren wurde über Kinder mit stark erhöhten Homocysteinwerten und venösen und arteriellen Thrombosen berichtet [16]. Für diese stark erhöhten Homocysteinwerte wurde eine seltene genetische Störung des Homocysteinmetabolismus identifiziert [16]. Im klinischen Alltag wesentlich häufiger als die hereditären Hyperhomocysteinämien sind mild bis moderat erhöhte Homocysteinwerte, die in höherem Lebensalter, bei Niereninsuffizienz oder als Folge eines Vitamin-B12-Man-

gels auftreten [16]. Milde bis moderate Hyperhomocysteinämien sind mit einem leicht erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert, was pathophysiologisch dadurch erklärt wird, dass Homocystein einerseits Arteriosklerose begünstigt und andererseits mit einer Hyperkoagulabilität einher geht [2]. Die Substitution von Vitamin B12 hat sich jedoch trotz hierdurch erreichter Reduktion der Homocysteinspiegel nicht als wirksam in der Schlaganfallprävention erwiesen [21].

### MELAS

Die mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS) ist durch plötzlich auftretende fokalneurologische Defizite, epileptische Anfälle, migränöse Kopfschmerzen, Erbrechen und Muskelschwäche gekennzeichnet [19]. Magnetresonanztomografisch finden sich charakteristischerweise Diffusionsstörungen, die nicht einem Gefäßterritorium zuzuordnen sind und sich dynamisch in Ausmaß und Lokalisation verändern [19].

Die Diagnosesicherung erfolgt durch molekulargenetischen Mutationsnachweis und/oder auffällige Muskelbiopsie. Als spezifische Therapie wird die intra-

venöse Gabe von Arginin empfohlen [19].

## Morbus Fabry

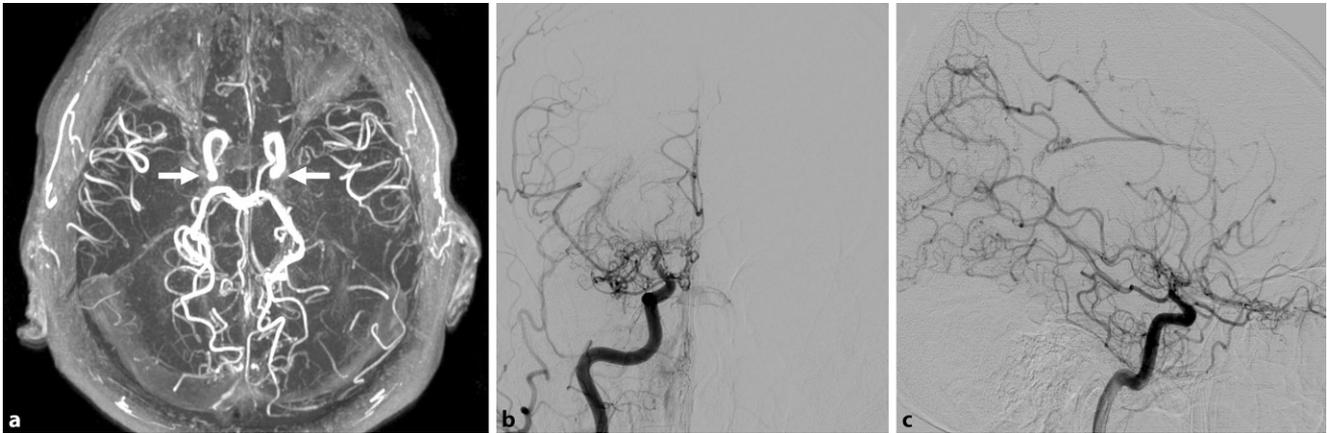
Eine weitere seltene Schlaganfallursache ist der Morbus Fabry, eine X-chromosomal vererbte Lysosomenspeichererkrankung mit Akkumulation von Glykosphingolipiden, insbesondere Globotriaosylceramid (Gb3), in Niere, Herz, peripherem Nervensystem und Endothelzellen [12, 31]. Ursächlich ist ein partielles oder komplettes Fehlen des Enzyms  $\alpha$ -Galaktosidase A. Charakteristische neurologische Manifestationen sind schmerzhafte Akroparästhesien und Schlaganfälle [12, 31].

Magnetresonanztomographisch zeigen sich häufig lakunäre Infarkte, wobei das vordere Stromgebiet häufiger betroffen ist als das hintere Stromgebiet [31]. Die Diagnostik erfolgt molekulargenetisch oder bei männlichen Patienten auch durch Nachweis der reduzierten  $\alpha$ -Galaktosidase A-Aktivität. Als spezifische Therapieoption des M. Fabry steht eine Enzymersatztherapie mit rekombinanter  $\alpha$ -Galaktosidase A zur Verfügung, es ist jedoch bislang nicht nachgewiesen, dass hierdurch das Schlaganfallrisiko reduziert wird [12, 31].

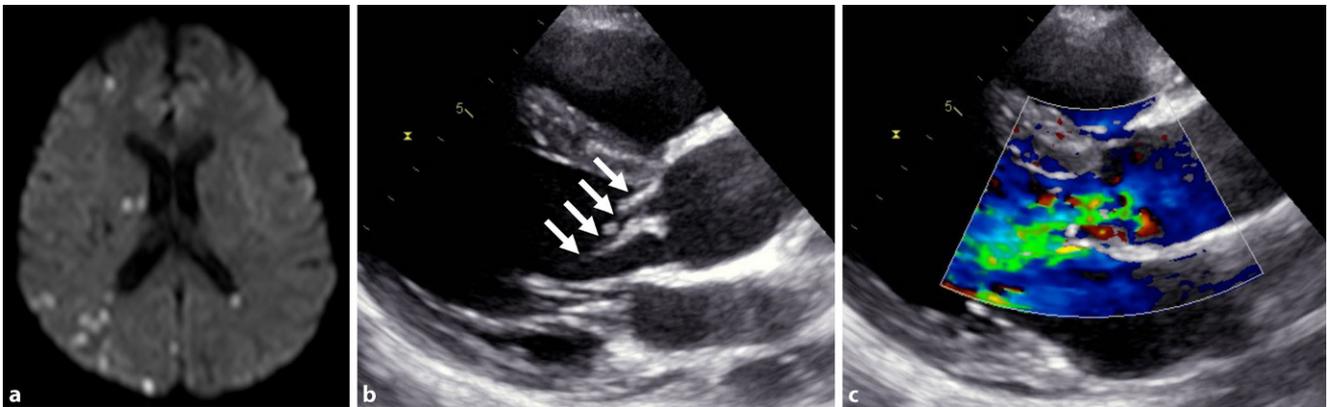
## Malignome

Etwa 10% der Schlaganfallpatienten haben ein Malignom [24]. Da das Vorliegen einer malignen Erkrankung einerseits das Schlaganfall- und Schlaganfallrezidivrisiko erhöht und darüber hinaus auch mit erhöhter Schlaganfallmortalität und -mortalität einhergeht [24], kommt der differenzierten Behandlung der betroffenen Patienten eine besondere klinische Bedeutung zu.

Ein wichtiger pathophysiologischer Faktor ist die malignominduzierte Hyperkoagulabilität [24, 30]. Diese Hyperkoagulabilität wird dadurch begünstigt, dass Malignome thrombogene Mikropartikel freisetzen und Muzine sezernieren, die wiederum Endothelzellen und Thrombozyten aktivieren. Zudem fördern Malignome die Freisetzung weiterer direkt prokoagulatorisch wirkender Faktoren wie Faktor X. Weitere Schlag-



**Abb. 4** ▲ Moyamoya-Erkrankung. **a** Bilaterale Arteria carotis interna-Verschlüsse (Pfeile) in der Time-of-flight (TOF)-Angiografie. **b, c** Die intrakranielle Angiografie zeigt das charakteristische Kollateralsnetz an der Schädelbasis („Moyamoya“)



**Abb. 5** ▲ Infektiöse Endokarditis. **a** Multiple embolische Infarkte in verschiedenen Stromgebieten. **b, c** Echokardiografischer Nachweis (Pfeile) von Vegetationen der Aortenklappe und einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz als Folge der infektiösen Endokarditis

anfallursachen sind Tumorembolien und septische Embolien, für die Patienten mit Malignom durch Immunsuppression, Verweilkatheter und invasive Eingriffe besonders suszeptibel sind [24]. Weitere Aspekte, die die Koinzidenz von Malignomen und Schlaganfällen begünstigen, sind gemeinsame Risikofaktoren wie Rauchen und Adipositas sowie eine Verstärkung von Arteriosklerose und Plaquerupturen durch systemische Inflammation [24].

### » Malignome setzen thrombogene Mikropartikel frei

Die Malignomtherapie kann ebenfalls zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko beitragen. So tragen Chemotherapeutika durch vermehrte Freisetzung von

Mikropartikeln aus Tumorzellen zu Hyperkoagulabilität bei. Als Folge der Strahlentherapie kann zudem eine radiogene Vaskulopathie auftreten, die insbesondere nach Bestrahlung zervikaler Tumoren häufig die Karotiden betrifft und die auch nach jahrelanger Latenz noch mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert ist [24].

Die klinische Präsentation von Malignompatienten mit Schlaganfällen unterscheidet sich nicht grundsätzlich von anderen Schlaganfallpatienten. Es finden sich jedoch häufiger multiple embolische Infarkte und enzephalopathische Symptome. Potenzielle Biomarker, die auf ein okkultes Tumorleiden hinweisen können, sind D-Dimere, Fibrinogen und das C-reaktive Protein [24, 30].

In der Akuttherapie sollten bei geeigneten Patienten eine intravenöse Throm-

bolyse und/oder eine Thrombektomie erfolgen. Das Vorliegen eines Malignoms ist per se keine Kontraindikation gegen eine intravenöse Thrombolyse [23, 24], allerdings wird bei Patienten mit malignen Hirntumoren aufgrund des hohen Einblutungsrisikos im Allgemeinen keine intravenöse Thrombolyse durchgeführt [24]. Für die Sekundärprophylaxe existieren trotz der hohen Koinzidenz von Schlaganfällen und Malignomerkkrankungen keine einheitlichen Therapieempfehlungen. Häufig wird unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos zwischen Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmern entschieden [24, 25]. Dabei werden aufgrund der ähnlichen Pathomechanismen und der guten Evidenz bei Patienten mit malignomassoziierten venösen Thrombosen zunehmend

auch direkte orale Antikoagulantien eingesetzt.

### Fazit für die Praxis

- Seltene Schlaganfallursachen präsentieren sich klinisch sehr heterogen und stellen daher im klinischen Alltag nach wie vor eine besondere diagnostische Herausforderung dar.
- In der Akuttherapie sollte bei geeigneten Patienten eine Thrombektomie erfolgen. Mit Ausnahme der infektiösen Endokarditis sind die meisten seltenen Schlaganfallursachen außerdem nicht per se eine Kontraindikation gegen die intravenöse Thrombolyse.
- Für viele seltene Schlaganfallursachen existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe. Das therapeutische Vorgehen im Einzelfall muss daher oft unter Berücksichtigung des Rezidivrisikos und des Blutungsrisikos individuell festgelegt werden.

### Korrespondenzadresse

#### Dr. Antje Schmidt-Pogoda

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1,  
48149 Münster, Deutschland  
antje.schmidt-pogoda@ukmuenster.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Schmidt-Pogoda und J. Minnerup geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

### Literatur

1. Adams RJ (2001) Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol* 58:565–568
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al (2015) Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132:1435–1486
3. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W et al (2017) Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD12169
4. Bala MM, Paszek E, Lesniak W et al (2018) Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD12534
5. Beuker C, Schmidt A, Strunk D et al (2018) Primary angiitis of the central nervous system: Diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 11:1756286418785071
6. Birnbaum J, Hellmann DB (2009) Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 66:704–709
7. Bottin L, Frances C, De Zuttere Det al (2015) Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 77:817–829
8. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ et al (2007) Narrative review: Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 146:34–44
9. De Lau LM, Leebeek FW, De Maat MP et al (2010) A review of hereditary and acquired coagulation disorders in the aetiology of ischaemic stroke. *Int J Stroke* 5:385–394
10. Dobbie S, Leys D (2009) Cervical-artery dissections: Predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 8:668–678
11. Dichgans M, Mayer M, Uttner I et al (1998) The phenotypic spectrum of CADASIL: Clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 44:731–739
12. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L (2006) CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol* 5:791–795
13. Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT et al (2014) Infectious causes of stroke. *Lancet Infect Dis* 14:869–880
14. Geschwind DH, Fitzpatrick M, Mischel PS et al (1995) Sneddon's syndrome is a thrombotic vasculopathy: Neuropathologic and neuroradiologic evidence. *Neurology* 45:557–560
15. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36:3075–3128
16. Homocysteine Studies Collaboration (2002) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* 288:2015–2022
17. Investigators CT, Markus HS, Hayter E et al (2015) Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): A randomised trial. *Lancet Neurol* 14:361–367
18. Kim SJ, Nogueira RG, Haussen DC (2019) Current understanding and gaps in research of carotid webs in ischemic strokes: A review. *JAMA Neurol* 76(3):355–361. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2018.3366>
19. Koenig MK, Emrick L, Karaa A et al (2016) Recommendations for the management of stroke-like episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *JAMA Neurol* 73:591–594
20. Kuroda S, Houkin K (2008) Moyamoya disease: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 7:1056–1066
21. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ et al (2006) Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 354:1567–1577
22. Markus HS, Levi C, King A et al (2019) Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: The cervical artery dissection in stroke study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol* 76(6):657–664. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2019.0072>
23. Murthy SB, Karanth S, Shah S et al (2013) Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with cancer: A population study. *Stroke* 44:3573–3576
24. Navi BB, Iadecola C (2018) Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol* 83:873–883
25. Navi BB, Marshall RS, Bobrow D et al (2018) Enoxaparin vs aspirin in patients with cancer and ischemic stroke: The TEACH pilot randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 75:379–381
26. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM et al (2014) Fibromuscular dysplasia: State of the science and critical unanswered questions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 129:1048–1078
27. Ringelstein EB, Dittrich R et al. (2016) S1-Leitlinie Spontane Dissektionen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien. [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien). Zugriffen: 4. Juli 2019
28. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al (2010) Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 376:1498–1509
29. Schievink WI (2001) Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 344:898–906
30. Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A et al (2012) Stroke and cancer: The importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke* 43:3029–3034
31. Sims K, Politei J, Banikazemi M et al (2009) Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: Natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 40:788–794