

Die neue S3-Leitlinie „Schlaganfallprävention“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft

Hans-Christoph Diener und Christian Weimar, Essen

Patienten die bereits eine transiente ischämische Attacke (TIA) oder einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, zeigen ein hohes Rezidivrisiko. Dieses kann durch verschiedene Maßnahmen der Sekundärprävention gesenkt werden. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie hat im Oktober 2012 mit zahlreichen anderen Fachgesellschaften aktuelle S3-Leitlinien zur Sekundärprävention publiziert. Bei Patienten mit atherothrombotischen Infarkten kommen Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel oder die Kombination von ASS und Dipyridamol zum Einsatz. Bei Patienten mit Vorhofflimmern sind die neuen Antikoagulanzen Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban wirksamer als der Vitamin-K-Antagonist Warfarin und haben ein deutlich reduziertes Risiko für zerebrale Blutungen. Weitere Maßnahmen nach TIA oder ischämischem Schlaganfall sind die Behandlung mit einem Statin sowie die Senkung erhöhter Blutdruckwerte.

Schlüsselwörter: TIA, Schlaganfall, Thrombozytenfunktionshemmer, Antikoagulanzen, Statine, Antihypertensiva

Psychopharmakotherapie 2013;20:58–65.

Therapie-Leitlinien sind Handlungsempfehlungen bei der Therapie von Patienten. Idealerweise sind sie evidenzbasiert und werden von multiprofessionellen Teams erstellt. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) haben im Jahr 2012 neue S3-Leitlinien zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults erstellt und publiziert [1].

Delphi-Verfahren

Experten geben ihre Meinung zu einem Fragenkatalog über mehrere Runden ab. In der Regel anonym erhalten sie zwischen den einzelnen Runden die Antworten der anderen Experten. Ziel ist es auf Basis einer bestehenden Meinungslage zu einem Konsens zu kommen, ohne dass eine dominante oder einflussreiche Persönlichkeit die Diskussion überproportional beeinflussen kann.

Diese Leitlinien folgen den Prinzipien der Arbeitsgemeinschaft für wissenschaftlich-medizinische Fachgesellschaften (AWMF) [2]. An der Erstellung der Leitlinie waren 15 andere Fachgesellschaften beteiligt. In einem ersten Schritt wurden sogenannte PICO-Fragen erstellt, die dem Prinzip folgen, bei welchen Patienten (P) welche Intervention (I) dazu dient, im Vergleich zu einer Kontrolltherapie (C) welche Endpunkte (O [outcome]) zu vermeiden. Anschließend wurde dann eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und alle Studien, die für die Leitlinien-Erstellung relevant waren, wurden in Tabellenform aufgearbeitet und nach der Güte der wissenschaftlichen Qualität eingestuft. Anschließend wurden die Empfehlungen formuliert und wissenschaftlich begründet. Dann hatten alle beteiligten Fachgesellschaften die Möglichkeit, die Empfehlungen und Texte in mehreren Runden nach dem Delphi-Ver-

fahren (**Kasten**) zu kommentieren, zu verbessern und letztendlich konsensuell abzustimmen. Bei der Erstellung der Leitlinien war ursprünglich auch die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) eingebunden. Nach Veröffentlichung der Leitlinie im Oktober 2012 äußerte die DEGAM aber dann eine so hohe Zahl von Einwänden gegen die zuvor konsentierten Leitlinie, dass die übrigen beteiligten Fachgesellschaften keine Möglichkeit sahen, diese zu berücksichtigen. Dabei spielte auch eine wichtige Rolle, dass behandelnde Ärzte in Therapie-Empfehlungen klare Aussagen und nicht sich widersprechende Empfehlungen vorfinden wollen.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Prof. Dr. Christian Weimar, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, E-Mail: hans.diener@uni-duisburg-essen.de

Die Therapie-Leitlinien sind primär wissenschaftliche Leitlinien, die sich an der publizierten Literatur und den Ergebnissen von randomisierten Studien oder großen Registern orientieren. Diese Leitlinien berücksichtigen nicht Kosten-/Nutzen-Analysen oder die Umsetzung der Leitlinie im Versorgungssystem. Dies ist die Rolle von Versorgungs-Leitlinien, die getrennt von Therapie-Leitlinien erstellt und publiziert werden.

Der erste Teil der neuen Leitlinien zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults gliedert sich in vier Themenbereiche:

- Thrombozytenfunktionshemmer
- Hyperlipidämie
- Orale Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmer bei Vorhofflimmern
- Behandlung der arteriellen Hypertonie.

Im Folgenden werden die wichtigsten Therapie-Empfehlungen aufgeführt und kommentiert.

Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern

Empfehlung: Thrombozytenfunktionshemmer: Acetylsalicylsäure (ASS) soll in der Sekundärprävention nach TIA oder ischämischem Insult zur Prävention vaskulärer Ereignisse gegeben werden.

Die präventive Wirkung von Acetylsalicylsäure wurde zunächst bei der Verhütung von Herzinfarkten festgestellt. Es folgte dann eine Reihe von kleineren Plazebo-kontrollierten Studien, die jeweils entweder einen positiven Trend zugunsten von Acetylsalicylsäure ergaben oder positiv für sekundäre Endpunkte waren. Erst mithilfe einer Metaanalyse konnte die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure im Vergleich zu Plazebo zur Verhütung von Schlaganfällen und anderen vaskulären Ereignissen nach TIA oder ischämischem Insult belegt werden [3]. Die ESPS-2-Studie (siehe **Studienglossar**), in der die Kombination von Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol (Ag-

Studienglossar

ESPS-2	European stroke prevention study 2
ARISTOTLE	Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation
AVERROES	Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment
CAPRIE	Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events
CAST	Chinese acute stroke trial
CHARISMA	Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance
EAFT	European atrial fibrillation trial
ESPRIT	European/australasian stroke prevention in reversible ischaemia trial
IST	International stroke trial
MATCH	Management of atherothrombosis with clopidogrel in high risk patients with recent TIA or ischemic stroke
POINT	Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke
PRoFESS	Prevention regimen for effectively avoiding second strokes
RE-LY	Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate
ROCKET-AF	An efficacy and safety study of rivaroxaban with warfarin for the prevention of stroke and non-central nervous system systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation
SPARCL	The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels
SPS-3	Secondary prevention of small subcortical strokes trial

grenox®) versus ASS-Monotherapie, Dipyridamol-Monotherapie und Plazebo verglichen wurde, erbrachte 1996 den wissenschaftlichen Beweis, dass eine niedrige Dosis von 2-mal täglich 25 mg Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention des Schlaganfalls signifikant wirksamer ist als Plazebo [4]. Dieses Ergebnis führte auch zur Zulassung von Acetylsalicylsäure zur Sekundärprävention des Schlaganfalls im Jahr 1998. Die Wahl der Dosis von 100 mg ist relativ willkürlich, da dies die am häufigsten verwendete Dosis in Deutschland ist. Bemerkenswert ist hierbei, dass keine der randomisierten Studien mit einer Dosis von 100 mg Acetylsalicylsäure durchgeführt wurde. Die untere Grenze der Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure liegt bei 30 mg pro Tag [5]. Dosierungen höher als 300 mg sollten nicht verwendet werden, da hier das Risiko von schwerwiegenden Blutungskomplikationen zunimmt [6].

Empfehlung: Patienten nach einem ischämischen Insult sollen ASS zur Sekundärprävention erhalten. Alternativ sollte die Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprävention verabreicht werden.

In zwei großen randomisierten Studien wurde die Kombination von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (2-mal 25 mg täglich) mit retardiertem Dipyridamol (2-mal 200 mg täglich) im Vergleich zu Acetylsalicylsäure als Monotherapie untersucht (ESPS 2, ESPRIT) [4, 7]. In beiden Studien ergab sich eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie über die Monotherapie bezüglich der Verhinderung von ischämischen Re-Insulten. Das Blutungsrisiko war in ESPS 2 für die Kombinationstherapie leicht erhöht, in ESPRIT vergleichbar. Dieses Ergebnis führte dann zur weltweiten Zulassung der Kombination von ASS und retardiertem Dipyridamol.

Clopidogrel (z.B. Plavix®) 75 mg als Monotherapie wurde in der großen CAPRIE-Studie untersucht [8]. Hier wurden Patienten mit ischämischem Insult, Myokardinfarkt oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingeschlossen und entweder mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel behandelt. Über alle Patientengruppen hinweg ergab sich eine signifikante Reduktion von vaskulären Ereignissen zugunsten von Clopidogrel bei identischen Raten an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. In Subgruppenanalysen war

allerdings bezüglich der Sekundärprävention von Schlaganfällen keine Überlegenheit zwischen Clopidogrel und Acetylsalicylsäure zu verzeichnen. Clopidogrel wird daher bevorzugt bei Schlaganfall-Patienten eingesetzt, die Acetylsalicylsäure wegen Magenbeschwerden nicht tolerieren.

Die PROFESS-Studie untersuchte im direkten Vergleich 75 mg Clopidogrel versus der Kombination von ASS und Dipyridamol [9]. Für keinen der vordefinierten Endpunkte ergab sich ein Unterschied zwischen den beiden Therapieansätzen.

Empfehlung: Die Kombination von ASS mit Clopidogrel soll bei Patienten nach ischämischen Insult nicht zur langfristigen Sekundärprävention eingesetzt werden. Dies betrifft nicht Patienten nach ischämischen Insult, die eine zusätzliche Indikation wie akutes Koronarsyndrom oder koronare Stent-Implantationen haben.

Die Kombination von Clopidogrel und ASS wurde in drei großen randomisierten Studien untersucht. In der MATCH-Studie wurde die Kombination von Clopidogrel und ASS mit einer Monotherapie unter Clopidogrel bei Patienten nach ischämischen Insult verglichen [10]. Die Kombinationstherapie war nicht in der Lage, die Häufigkeit von Rezidivinsulten oder vaskulären Endpunkten zu reduzieren, führte aber zu einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen. In der CHARISMA-Studie wurde die Kombination von Clopidogrel und ASS mit einer Monotherapie unter ASS verglichen [11]. Auch hier kam es nicht zu einer signifikanten Reduktion von ischämischen Ereignissen, aber zu einer erhöhten Blutungsrate. In der SPS-3-Studie wurde die Kombinationstherapie mit einer Monotherapie bei Patienten mit lakunären Hirninfarkten verglichen [12]. Die Rate an ischämischen Ereignissen wurde nicht reduziert und das Blutungsrisiko war erhöht. Im Moment belegt die gesamte wissenschaftliche Evidenz aus randomisierten Studien, dass die Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS einer Mo-

notherapie mit ASS oder Clopidogrel nicht überlegen ist, aber zu vermehrten Blutungskomplikationen führt.

Empfehlung: Die Sekundärprophylaxe mit ASS sollte innerhalb der ersten 48 Stunden nach klinischem Verdacht auf ischämischen Schlaganfall und nach Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls begonnen werden.

Zwei große Studien (International Stroke Trial, Chinese Acute Stroke Trial) belegten den Nutzen einer niedrigen Dosis von Acetylsalicylsäure für die frühe Prophylaxe von Rezidivinsulten nach erstem ischämischen Insult [13, 14]. Ein Cochrane-Review, der 12 randomisierte kontrollierte Studien zusammenfasste, ergab eine Reduktion von Tod und Behinderung von 30% bei einer NNT (Number needed to treat) von 79 [15]. Ob die frühe, zeitlich begrenzte Kombination von Clopidogrel und ASS einer Monotherapie mit ASS überlegen ist, wird im Moment in der großen randomisierten POINT-Studie untersucht. Eine chinesische Studie (CHANCE), deren Ergebnisse nach der Erstellung der Leitlinie berichtet wurden, fand eine 37%ige Risikoreduktion für erneute Schlaganfälle, wenn Patienten nach TIA oder leichtem Schlaganfall für 21 Tage mit Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie behandelt wurden.

Empfehlung: Es liegen keine ausreichenden Daten vor, welche die Durchführung eines Thrombozytenfunktionstests rechtfertigen.

Sowohl in der Kardiologie wie in der Neurologie ist es sehr umstritten, ob es tatsächlich Therapieversager unter der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel gibt. Die derzeit verfügbaren Thrombozytenfunktionstests sind höchst variabel und ergeben selbst bei derselben Person an konsekutiven Tagen durchgeführt widersprüchliche Ergebnisse. Es gibt bisher weder aus der Kardiologie noch aus der Neurologie wissenschaftliche Evidenz, dass ei-

ne Therapiemodifikation angepasst an Thrombozytenfunktionstests eine Auswirkung auf vaskuläre Rezidivereignisse hätte [16]. Außerdem ist die häufigste Ursache für einen pathologischen Thrombozytenfunktionstest die Non-Compliance des Patienten [17].

Empfehlung: Eine Empfehlung zur Therapieeskalation bei wiederholtem Schlaganfall und TIA kann mangels Daten nicht gegeben werden. Die Ätiologie sollte erneut evaluiert werden.

Es gibt bisher keine Studien, die evaluiert haben, ob es Sinn hat, eine Prophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmern zu modifizieren, wenn ein Patient unter der Einnahme eines bestimmten Thrombozytenfunktionshemmers ein erneutes zerebrales ischämisches Ereignis erleidet. Potenziell könnte entweder eine Dosissteigerung von ASS durchgeführt werden oder beispielsweise von ASS auf die Kombination von ASS plus Dipyridamol oder Clopidogrel umgestellt werden. Die gesamte wissenschaftliche Literatur legt allerdings nahe, dass höhere Dosen von Acetylsalicylsäure als 150 mg am Tag nicht wirksamer sind als niedrigere Dosen, aber mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen. Auf jeden Fall sollte bei einem zerebralen ischämischen Rezidivereignis der Patient nochmals gründlich untersucht werden, da sich in der Zwischenzeit eine behandelbare hochgradige Stenose einer hirnvorsorgenden Arterie, Vorhofflimmern oder eine andere kardiale Emboliequelle entwickelt haben könnte. Sollte eine kardiale Emboliequelle nachgewiesen werden, wird die Prophylaxe auf Antikoagulanzen umgestellt.

Empfehlung: Patienten nach ischämischen Hirninfarkt sollten mit ASS (allein oder in Kombination mit verzögert frei gesetztem Dipyridamol oder Clopidogrel) behandelt werden. Keine der beiden letztgenannten Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen.

In der CAPRIE-Studie waren 75 mg Clopidogrel einer Prophylaxe mit 325 mg Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Myokardinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit bezüglich des Endpunkts aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärem Tod überlegen [8]. Wurde die Subgruppe der Patienten mit Schlaganfall isoliert betrachtet, ergab sich keine Überlegenheit. Daher wird in Deutschland nach Maßgabe des gemeinsamen Bundesausschusses Clopidogrel zur Schlaganfallprävention von den gesetzlichen Krankenkassen nicht erstattet.

In der ESPS-2- und der ESPRIT-Studie war die Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure bezüglich des Endpunkts Schlaganfall überlegen.

In der PROFESS-Studie wurden 75 mg Clopidogrel mit 2-mal 25 mg ASS plus 2-mal 200 mg retardiertem Dipyridamol bei Patienten nach ischämischen Insult verglichen. Hier ergab sich keine Überlegenheit der einen oder anderen Substanz für den kombinierten vaskulären Endpunkt [9].

Empfehlung: Patienten mit einer TIA oder einem ischämischen Hirninfarkt sollten mit einem Thrombozytenfunktionshemmer im Rahmen der Sekundärprävention behandelt werden, sofern keine Indikation zur Antikoagulation vorliegt.

Alle bisher vorhandenen Metaanalysen belegen eindeutig die Wirksamkeit von Thrombozytenfunktionshemmern in der Sekundärprävention des ischämischen Hirninfarkts. Nachgewiesen ist dies für ASS, die Kombination von ASS und retardiertem Dipyridamol sowie für Clopidogrel.

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie waren die Daten zu Prasugrel (Efient®), Ticagrelor (Brilique®) sowie Voraxapar nicht verfügbar. Für diese drei neuen potenten Thrombozytenfunktionshemmer zeigt sich, dass sie alle bei der Prävention vaskulärer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom wirksam sind, die Zahl von ischämischen Reinsulten nicht verhindern und

zu einer erhöhten Rate an intrazerebralen Blutungen führen [18–20].

Thrombozytenfunktionshemmer haben allerdings auch ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko. Jedoch ist der Nutzen bezüglich einer Reduktion ischämischer Schlaganfälle deutlich höher als das Blutungsrisiko.

Empfehlung: Aufgrund der hohen Komorbidität von Patienten mit Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen soll ein Absetzen der zur Sekundärprophylaxe verordneten Thrombozytenfunktionshemmer allenfalls nur in akuten und dringenden Ausnahmefällen erfolgen.

Es gibt eine Reihe von retrospektiven und prospektiven Fall-Kontroll-Studien, die zeigen, dass das Absetzen von Thrombozytenfunktionshemmern beispielsweise im Rahmen von kleinen chirurgischen Eingriffen wie Zahnextraktionen das Schlaganfallrisiko um den Faktor 3,4 erhöht [21]. Daher wird empfohlen, bei kleinen Eingriffen und Operationen die Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern fortzusetzen, insbesondere wenn es sich um Hochrisikopatienten handelt.

Behandlung der Hyperlipidämie

Empfehlung: Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt sollten mit einem Statin behandelt werden.

Empfehlung: Patienten mit Hirnblutungen sollten nur unter Abwägung von Risiko und Nutzen mit einem Statin behandelt werden, wenn eine andere eigenständige Indikation vorliegt.

Es gibt in der Zwischenzeit eine Reihe von Studien und Metaanalysen, die belegen, dass CSE-Hemmer („Statine“) das Rezidivrisiko nach ischämischen Hirninfarkt reduzieren, aber auch die Häufigkeit von anderen vaskulären Ereignissen positiv beeinflussen. Bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen reduziert eine Behandlung mit Statinen die Sterblichkeit um 10%, die kar-

diovaskuläre Sterblichkeit um 20% und die Schlaganfallhäufigkeit um 14%. In der SPARCL-Studie, die hochdosiertes Atorvastatin (80 mg) mit Placebo bei Patienten nach Schlaganfall und TIA verglich, kam es zu einer 20%igen relativen Risikoreduktion von vaskulären Ereignissen [22]. Je höher das vaskuläre Risiko eines Patienten ist, umso höher ist der therapeutische Nutzen der Statine. Allerdings kam es bei Patienten mit vorbestehenden Hirnblutungen zu einem etwas erhöhten Risiko von Rezidivblutungen [23].

Empfehlung: Basierend auf den Ergebnissen kardiovaskulärer Studien sollte auch bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten mit einem Statin ein LDL-Cholesterol <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) angestrebt werden.

Diese Empfehlung stützt sich überwiegend auf die großen Studien zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse. Spezifische Studien für Patienten nach Schlaganfall wurden hier bisher nicht durchgeführt.

Empfehlung: Nicotinsäurederivate, Fibrate oder Ezetimib sollten bei Patienten nach ischämischen Insult zur Sekundärprophylaxe nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Es gibt bisher keine Evidenz aus randomisierten Studien, dass Nicotinsäurederivate oder Ezetimib bei Patienten nach ischämischen Insult oder TIA wirksam sind.

Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Empfehlung: Patienten mit ischämischen Insult oder transienter ischämischer Attacke mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.

Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention nach akutem ischämischen Insult mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, so-

fern keine kardiologische Indikation für die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern vorliegt.

Die große EAFT-Studie hatte an über 1000 Patienten mit TIA oder leichten Schlaganfällen überzeugend gezeigt, dass eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten das Schlaganfallrisiko um 60 bis 70% reduziert [24]. ASS führte nur zu einer Risikoreduktion von 14%, die statistisch nicht von Placebo unterschiedlich war.

Empfehlung: Höheres Lebensalter per se ist bei Patienten nach ischämischem Insult oder transierender ischämischer Attacke mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation. Auch Patienten in höherem Lebensalter sollten antikoaguliert werden.

Empfehlung: Sturzgefahr ist bei Patienten nach ischämischem Insult oder transierender ischämischer Attacke mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation.

Statement: Eine orale Antikoagulation bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder einer Demenz und Vorhofflimmern ist gerechtfertigt, solange die regelmäßige Medikamenteneinnahme und Kontrolle gewährleistet sind.

Statement: Eine schwere zerebrale Mikroangiopathie erhöht das Risiko von zerebralen Blutungskomplikationen bei einer oralen Antikoagulation. Mit dieser Feststellung ist keine Aussage über den Nettonutzen einer oralen Antikoagulation bei diesen Patienten getroffen. Die zerebrale Mikroangiopathie sollte für die Mehrheit der Patienten keine Kontraindikation darstellen.

Das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern steigt steil mit dem Alter. Daher sollten insbesondere Patienten im Alter über 75 Jahren mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden. Bei Patienten, bei denen Sturzgefahr besteht, muss genau evaluiert werden, was die Ursache für diese Stürze ist und wie gefährlich die Stürze potenziell sind. So sind beispielsweise Stürze im Rahmen von

epileptischen Anfällen eine klare Kontraindikation für eine orale Antikoagulation. Synkopen führen andererseits sehr selten zu schwerwiegenden Verletzungen, sodass hier durchaus eine Antikoagulation durchgeführt werden kann. Auch Vorhofflimmern-Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder Demenz haben ein Recht darauf, vor einem schweren Schlaganfall mit bleibender körperlicher Behinderung bewahrt zu bleiben. Hier kann eine Antikoagulation durchgeführt werden, wenn die Medikamenteneinnahme überwacht wird und garantiert wird, dass bei der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten die INR (international normalized ratio)-Kontrollen regelmäßig durchgeführt werden. Eine schwere Mikroangiopathie in der Computer- oder Kernspintomographie ist eine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation, da hier das Blutungsrisiko erhöht ist. Patienten mit zahlreichen Mikroblutungen subkortikal in der Kernspintomographie sowie einer positiven Familienanamnese bezüglich zerebraler Blutungen im Alter unter 70 Jahren sollten nicht antikoaguliert werden, da bei dieser Konstellation sehr wahrscheinlich eine Amyloid-Angiopathie vorliegt.

Empfehlung: Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie nicht unterlegen.

Empfehlung: Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind bei Beachtung ihrer Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern überlegen, da infolge dieser Behandlung weniger lebensbedrohliche oder fatale Blutungen auftreten.

Empfehlung: Die Ergebnisse in der Untergruppe der Patienten mit Schlaganfall oder TIA waren mit denen in der Gesamtstudie jeweils vereinbar.

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban wurden in drei großen randomisierten Studien bei Vorhofflimmern-Patienten mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (Coumadin®) verglichen. In der RE-LY-Studie fand sich eine vergleichbare Wirkung bezüglich des Endpunkts *Schlaganfall* und *systemische Embolie* für die niedrige Dosis von 2-mal 110 mg Dabigatran verglichen mit Warfarin und eine überlegene Wirksamkeit für die hohe Dosis von Dabigatran von 2-mal 150 mg [25]. In der ROCKET-AF-Studie war in der Per-Protokoll-Analyse 20 mg Rivaroxaban 1-mal täglich einer Behandlung mit Warfarin überlegen [26]. In der ARISTOTLE-Studie war eine Therapie mit 2-mal 5 mg Apixaban einer Behandlung mit Warfarin überlegen [27]. In den jeweiligen Untergruppen der Patienten mit TIA und Schlaganfall ergab sich ein jeweils signifikanter Trend, der aber in den einzelnen Studien nicht signifikant war [28–30]. Eine Metaanalyse der Subgruppen in den randomisierten Studien nach TIA und Schlaganfall ergibt aber eine signifikante Reduktion von Schlaganfall und systemischer Embolie, eine signifikante Reduktion schwerwiegender Blutungskomplikationen, eine signifikante Reduktion der Mortalität und eine hochsignifikante Reduktion intrazerebraler und intrakranieller Blutungen von über 60% [31].

Empfehlung: Die neuen Antikoagulanzen stellen eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten dar und sollten aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles zur Anwendung kommen.

Neben der Tatsache, dass bei den neuen Antikoagulanzen keine regelmäßigen Kontrollen der Gerinnung notwendig sind, und der Tatsache, dass sie nur mit wenigen anderen medikamentösen Therapien oder Nahrungsmitteln interagieren, ist das Hauptargument in der Sekundärprävention des Schlaganfalls die deutliche Reduktion des Risikos von intrakraniellen Blutungen. Diese haben bei antikoagulierten Patienten eine Mortalität zwischen 40 und 50% [32].

Angesichts der relativ kurzen Halbwertszeit der neuen Antikoagulanzen ist allerdings die Compliance und Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme von besonderer Wichtigkeit und die Patienten müssen entsprechend geschult werden.

Empfehlung: Zu Beginn der Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulanzen muss die Nierenfunktion mittels Creatinin-Clearance überprüft werden. Eine Creatinin-Clearance <30 ml/min stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Dabigatran dar. Eine Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban ist bei einer Creatinin-Clearance <15 ml/min kontraindiziert. Bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahre und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung nach Herstellerangaben angepasst werden. Ferner sollte bei diesen Patienten mindestens einmal jährlich die Nierenfunktion überprüft werden.

Ähnlich wie bei den Vitamin-K-Antagonisten ist die Ausscheidung und Metabolisierung der neuen Antikoagulanzen von der Nierenfunktion abhängig. Dies gilt insbesondere für Dabigatran. Bei Risikopatienten reicht es sicher nicht, die Creatinin-Clearance nur einmal pro Jahr zu überprüfen. Hier müssen die Kontrollen engermaschiger erfolgen. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen, bereits bei einer Creatinin-Clearance unter 50 ml/min eine Dosisreduktion vorzunehmen beziehungsweise nicht mit den neuen Antikoagulanzen zu behandeln.

Empfehlung: Patienten nach akutem ischämischen Insult mit Vorhofflimmern, die für Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind und bisher dauerhaft mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt wurden und bei denen keine Kontraindikation für die Gabe von Apixaban vorliegt, sollten mit Apixaban behandelt werden. Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärpräventi-

on nach akutem ischämischen Insult mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern vorliegt.

In der AVERROES-Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen, die entweder keine Vitamin-K-Antagonisten einnehmen wollten oder bei denen der behandelnde Arzt der Meinung war, dass die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten zu gefährlich sei. Die Patienten erhielten entweder 2-mal 5 mg Apixaban oder ASS in Dosierungen zwischen 75 und 325 mg. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da eine hochsignifikante Überlegenheit von Apixaban für den Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie vorlag. Gleichzeitig ergab sich kein Unterschied in den schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Schon die alte EAFT-Studie hatte 1993 gezeigt, dass bei Patienten nach TIA und leichtem Schlaganfall und Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation mit Warfarin hoch wirksam ist, während ASS nur zu einer nicht signifikanten 14%igen Reduktion des Schlaganfallrisikos führt. Da Apixaban einer Behandlung mit Warfarin deutlich überlegen ist, die Überlegenheit in der Sekundärprävention mit einer Risikoreduktion von 70% sogar noch höher ausfällt als in der Primärprävention und ein gleich hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen besteht, sollte Acetylsalicylsäure nicht mehr eingesetzt werden. Ob dies auch für Rivaroxaban und Dabigatran gilt, ist nicht untersucht worden.

Kritisch ist die Frage der Kombination von neuen Antikoagulanzen mit Thrombozytenfunktionshemmern. Soweit bisher bekannt ist, reduziert die Zugabe von ASS bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung nicht das Risiko vaskulärer Ereignisse, sondern erhöht lediglich das Blutungsrisiko um absolut 1 bis 2 Prozentpunkte pro Jahr. Eine Dreifachtherapie mit Warfarin oder einem neuen Antikoagulanzen plus ASS plus Clopidogrel erhöht das absolute Blutungsrisiko um 2 bis

3 Prozentpunkte pro Jahr [33]. Daher sollte die Dreifachtherapie nur bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit oder ohne Stentimplantation durchgeführt werden; zudem sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein. Wenn Patienten ein akutes Koronarsyndrom erleiden, sollten unbeschichtete Stents Verwendung finden, da hier die Behandlungsdauer mit der Dreifachtherapie deutlich kürzer ist.

Behandlung der arteriellen Hypertonie

Empfehlung: Patienten nach einem ischämischen Insult mit arterieller Hypertonie sollten langfristig antihypertensiv behandelt werden.

Die arterielle Hypertonie ist ein wichtiger Risikofaktor für Rezidivschlaganfälle nach einer TIA oder einem ersten ischämischen Insult. Große Metaanalysen zeigen, dass eine antihypertensive Therapie nach ischämischen Insult das Risiko eines Rezidivschlaganfalls um etwa 30% reduziert. Die beste wissenschaftliche Evidenz besteht für eine Behandlung mit ACE-Hemmern. Die Kombination von ACE-Hemmern mit Angiotensin-Rezeptorblockern ist einer Monotherapie nicht überlegen.

Empfehlung: Grundsätzlich soll der Blutdruck unter 140/90 mmHg gesenkt werden.

Empfehlung: Da der Blutdruck nicht auf einen exakten Wert titriert werden kann, wird ein Zielkorridor empfohlen: der Therapiekorridor des Zielblutdrucks sollte dabei zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und unerwünschten Wirkungen liegen.

Empfehlung: Werte des Blutdrucks <120/70 mmHg sollten nicht angestrebt werden.

Große Metaanalysen zeigen, dass ähnlich wie beim Myokardinfarkt, wenn auch abgeschwächt, eine J-förmige Beziehung zwischen Blutdruck und Rezidivrate nach TIA oder Schlaganfall besteht.

Dies bedeutet, dass Blutdruckwerte über 140/90 mmHg mit einem erhöhten Rezidivrisiko für Schlaganfälle einhergehen und Blutdruckwerte unter 110/70 mmHg mit einem etwas erhöhten Mortalitätsrisiko [34]. Daher sollte ein Zielkorridor des Blutdrucks zwischen 120 und 140 mmHg systolisch angestrebt werden.

Abschließende Stellungnahme

Im Gegensatz zur Primärprophylaxe zerebrovaskulärer Erkrankungen ist die Sekundärprophylaxe nach TIA und Schlaganfall sehr viel effektiver in Bezug auf die absolute Risikoreduktion und daher auch von großer gesundheitsökonomischer Bedeutung. Die hiermit verbundenen Kosten erscheinen zwar im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen eher niedrig, summieren sich aber aufgrund der hohen Prävalenz der Erkrankung. Dies führte in der Vergangenheit immer wieder zu ökonomisch motivierten Therapieempfehlungen, welche jedoch nicht Gegenstand dieser evidenzbasierten wissenschaftlichen Leitlinie sind.

Die wichtigsten sekundärprophylaktischen Empfehlungen nach Schlaganfall werden in dieser Leitlinie erstmals auf S3-Niveau dargestellt. Eine S3-Leitlinie ist deswegen sinnvoll, weil es sich um ein Krankheitsbild mit hoher Prävalenz handelt, die Datenlage zur Diagnose oder Therapie teilweise widersprüchlich ist und viele Fachgruppen involviert sein müssen. Der Entwicklungsprozess dieses ersten Teils der neuen Leitlinie dauerte fast zwei Jahre. Der zweite Teil der Leitlinie befindet sich derzeit noch in Bearbeitung und umfasst Empfehlungen zu Lebensstiländerungen, offenem Foramen ovale, anderen Indikationen für orale Antikoagulanzen außer Vorhofflimmern, Stenosen der hirnversorgenden Gefäße (außer Arteria carotis), Hormonersatztherapie, Diabetes mellitus und obstruktivem Schlafapnoesyndrom. Mit einem Erscheinen ist Mitte 2014 zu rechnen.

Interessenkonflikterklärung

HCD hat Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge erhalten von: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, BMS, Boehringer Ingelheim, Co-Axia, Corimmun, Covidien, Daiichi-Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, Thrombogenics, Wyeth und Yamanouchi. Forschungsprojekte der Universitätsklinik für Neurologie in Essen wurden unterstützt von: Astra/Zeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag und Sanofi-Aventis. Die Universitätsklinik für Neurologie hat Forschungsmittel von den folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, Bertelsmann Stiftung und Heinz-Nixdorf Stiftung. H.-C. Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen. HCD ist Herausgeber der Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

CW wird durch Forschungszuwendungen von Johnson & Johnson unterstützt und erhielt in den letzten drei Jahren Reisekostenunterstützung sowie Honorare für Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge von: Bayer-Schering, Biogen Idec, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis und TEVA.

The new S3-guidelines for the secondary prevention of stroke by the German Society of Neurology and the German Stroke Society

Patients with a previous transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke are at high risk for recurrent cerebrovascular events which can be reduced by secondary prevention. The German Society of Neurology together with several other societies has published current evidence-based guidelines for secondary prevention in October 2012. In patients with atherothrombotic infarcts, antiplatelet agents are used such as acetylsalicylic acid, clopidogrel or the combination of acetylsalicylic acid and dipyridamol. In patients with atrial fibrillation, novel anticoagulants such as dabigatran, apixaban and rivaroxaban are more efficient than warfarin and have a markedly reduced risk of cerebral bleedings. Secondary prevention in patients with TIA or ischemic stroke should also include statins and control of arterial hypertension.

Key words: Stroke/prevention & control, transient ischemic attack/prevention & control, anticoagulants/therapeutic use, platelet aggregation inhibitors/therapeutic use, statins, antihypertensive therapy

Literatur

1. Endres M, Diener H, Röther J. Sekundärprävention des Schlaganfalls In: Diener HC, Weimar C, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2012 oder www.dgn.org (Zugriff 01.03.2013).
2. Diener H, Weimar C, Berlit P, Deuschl G, et al. Wie entstehen die Leitlinien der DGN? Akt Neurol 2012;39:525–9.

3. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;65:255.
4. Diener HC, Forbes C, Riekkinen PJ, Sivenius J, et al. European stroke prevention study 2. Efficacy and safety data. J Neurol Sci 1997;151(Suppl):S1–77.
5. Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or non-disabling ischemic stroke. Stroke 1993;24:543–8.
6. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. Am J Med 2006;119:624–38.
7. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1665–73.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329–39.
9. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008;359:1238–51.
10. Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminiello C, et al. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: The MATCH trial results. Lancet 2004;364:331–4.
11. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706–17.
12. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med 2012;367:817–25.
13. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1569–81.
14. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1641–9.
15. Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2008;3:CD000029. Epub 2008/07/23.
16. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med 2012;367:2100–9.
17. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Gaborit B, et al. Aspirin non-compliance is the major cause of „aspirin resistance“ in patients undergoing coronary stenting. Am Heart J 2009;157:889–93.
18. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, et al. Prasugrel versus clopi-

- dogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
19. James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012;125:2914–21.
 20. Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP, Ameriso SF, et al. Efficacy and safety of vorapaxar in patients with prior ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:691–8.
 21. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62:1217–20.
 22. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
 23. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, 3rd, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 2008;70:2364–70.
 24. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62.
 25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
 26. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. Epub 2011/08/13.
 27. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
 28. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–11.
 29. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157–63.
 30. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315–22.
 31. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makritsis K, et al. Non-vitamin-k-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298–304.
 32. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511–7.
 33. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634–40.
 34. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306:2137–44.

PPT – Bücherforum

Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters

Von Christian Eggers. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Berlin 2011. 524 Seiten, 47 Abbildungen, 89 Tabellen. Gebunden. 84,95 Euro.

„Das ist ja voll schizophren!“, hört man immer mal wieder im Alltag, wenn eine Äußerung oder ein Ereignis tiefstes Befremden in Menschen auslösen. Tatsächlich ist kaum eine psychische Erkrankung in der Gesellschaft mit so vielen negativen Stigmata besetzt wie die Schizophrenie. Häufig werden damit „gemeingefährliche Gewaltverbrecher“ oder ähnliches assoziiert. Das Wissen in der Bevölkerung

um die Erkrankung an sich ist nur gering vorhanden. Umso schlimmer, wenn Eltern in der Kinder- und Jugendpsychiatrie mit solch einer Diagnose bei ihrem Kind konfrontiert werden. Hier gilt es dann zunächst einmal, der Familie Psychoedukation zu bieten und so behutsam und umfassend wie möglich über das Krankheitsbild zu informieren, um oben genannte Vorbehalte und Vorurteile auszuräumen. Zuvor braucht es jedoch einen weiteren entscheidenden Schritt, der für die zukünftige Entwicklung des Kindes von großer Bedeutung ist: die Diagnosestellung einer kindlichen Schizophrenie. Diese gestaltet sich aufgrund des eher seltenen Vorkommens sowie der Überschneidung einiger Symptome mit anderen Krankheitsbildern bzw. normopathischem Verhalten im Kindes- und Jugendalter häufig schwierig.

Christian Eggers widmet daher genau diesem Störungsbild ein eigenes Buch. Insbesondere die große klinische Erfahrung Eggers', die in jedem Kapitel durch Zitate von Patientenaussagen oder der Darstellung von Krankheitsverläufen zu Tage tritt, lassen das Buch zu einem Schatz an Erfahrung für den klinisch tätigen Kinder- und Jugendpsychiater werden. Neben der allgemeinen Symptomatologie wird den kindlichen Denk- und Sprachstörungen ein eigenes Kapitel gewidmet, wobei beide Kapitel von klinischen Beispielen gespickt sind. Es folgen Kapitel zur Diagnostik und Differenzialdiagnostik sowie zum Verlauf und zur Prognose. Herauszustellen im Kapitel zum Verlauf ist insbesondere die Darstellung der bisher einmaligen, eigenen Verlaufsstudie von Christian Eg-