

Diplomarbeit

**Vaskuläre Rezidiverkrankungen junger
SchlaganfallpatientInnen**

eingereicht von

Helena Posch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Simon Fandler-Höfler

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Thomas Gattringer

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.04.2020

Helena Posch eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen um meinen aufrichtigen Dank gegenüber all jenen Menschen auszusprechen, die mich beim Entstehungsprozess dieser Diplomarbeit auf unterschiedlichste Weise tatkräftig unterstützt haben.

Allen voran möchte ich mich herzlichst bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. univ. Simon Fandler-Höfler bedanken, der mir seit Beginn dieser Arbeit mit seiner fachlichen Expertise, guten Ratschlägen und mit viel Hilfsbereitschaft bei jedem Schritt zur Seite stand.

Ein großer Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Thomas Gattringer, welcher mich dank seiner wissenschaftlichen Kompetenz und klinischen Erfahrung mit hilfreichen Anregungen und konstruktiver Kritik bei der Vollendung dieser Diplomarbeit unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern danken, welche mir mit ihrer Unterstützung nicht nur den Weg für eine akademische Ausbildung ermöglicht haben, sondern auch Vorbild waren und mir Durchhaltevermögen, Zielstrebigkeit und Vertrauen gelehrt haben, ohne welche das Vollenden dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ich danke ihnen von Herzen für die Begleitung in allen Entscheidungen auf meinem Lebensweg und möchte die Arbeit somit meinen Eltern widmen.

Zuletzt möchte ich mich herzlichst bei meiner Schwester Johanna, meinem Bruder Martin und meinem Partner Arno für die wertvolle Hilfe und guten Ratschläge bedanken. Sie haben in unterschiedlichster Weise zu dieser Diplomarbeit beigetragen und mich in dieser Zeit mit viel Motivation und Humor unterstützt.

Zusammenfassung

Hintergrund: In Industrieländern betreffen rund 25% der gesamten Schlaganfälle PatientInnen im erwerbsfähigen Alter, was zu einer enormen sozioökonomischen und gesundheitlichen Belastung führt. Entgegen früherer Meinungen bestehen trotz des Anstiegs an typischen vaskulären Risikofaktoren im jüngeren Erwachsenenalter, signifikante Unterschiede zu älteren PatientInnen bezüglich Ätiologie, Risikofaktoren und Langzeitfolgen.

Die vorliegende Diplomarbeit hat sich zum Ziel gesetzt, die Charakteristika junger SchlaganfallpatientInnen und ihre Korrelation zu vaskulären Rezidivkrankungen retrospektiv zu untersuchen.

Methoden: Mithilfe einer Datenbankabfrage wurden alle PatientInnen im Alter von 17-50 Jahren identifiziert, welche zwischen 01.01.2008 und 31.12.2017 an der Stroke-Unit der Universitätsklinik für Neurologie Graz aufgrund eines akuten Schlaganfalls behandelt wurden. Klinische und demographische Daten wurden zum Zeitpunkt des Index-Ereignisses und der Follow-Up-Untersuchungen ermittelt, ebenfalls wurden vaskuläre Rezidivkrankungen im Beobachtungszeitraum bis Juli 2018 erhoben.

Ergebnisse: Die PatientInnenkohorte umfasste 350 SchlaganfallpatientInnen (59% Männer, Altersdurchschnitt 41 ± 8 Jahre). Bei 82% der PatientInnen konnte zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung zumindest ein zerebrovaskulärer Risikofaktor erhoben werden. Insgesamt kam es bei 44 (13%) SchlaganfallpatientInnen zu einem vaskulären Rezidivereignis, dabei erlitten 32 ein Schlaganfall-Rezidiv und 12 ein anderes vaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Pulmonalarterienembolie, tiefe Venenthrombose oder periphere arterielle Embolie). PatientInnen mit einem vaskulären Rezidivereignis waren zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls signifikant älter als jene ohne Rezidiv (45 ± 5 Jahre vs. 40 ± 8 Jahre; $p=0,001$), auch die Anzahl der zerebrovaskulären Risikofaktoren war signifikant höher ($2,3 \pm 1$ vs. $1,6 \pm 1$; $p<0,001$). Eine statistisch signifikante positive Assoziation zu vaskulären Rezidivereignissen bestand bei den folgenden Risikofaktoren: arterielle Hypertonie (OR 2,16; $p=0,02$), Hyperlipidämie (OR 2,31; $p=0,01$), Nikotinabusus (OR 2,06; $p=0,03$) und Alkoholabusus (OR 4,26; $p=0,002$).

Bei einer medianen Follow-Up-Zeit von 3 Jahren und einem Monat erreichten 79% der PatientInnen einen exzellenten funktionellen Outcome (entsprechend einer *modified Rankin Scale* von 0-1). Diese Gruppe wies einen niedrigeren Altersdurchschnitt auf (40 ± 9 vs. 43 ± 8 ;

p=0,03) und hatte weniger zerebrovaskuläre Risikofaktoren ($1,5\pm 1$ vs. $2,1\pm 1$; p=0,004) als PatientInnen mit einem ungünstigen funktionellen Outcome. Zwischen dem Auftreten vaskulärer Rezidivereignisse und einem exzellenten funktionellen Outcome bestand eine statistisch signifikante negative Assoziation (OR 0,24; p<0.001).

Diskussion: In dieser Studienkohorte konnte gezeigt werden, dass für junge SchlaganfallpatientInnen über Jahre hinweg ein relevantes vaskuläres Rezidivrisiko besteht. Die erhebliche Last an klassischen, modifizierbaren zerebrovaskulären Risikofaktoren ist hierfür wohl hauptverantwortlich.

Trotz überwiegend exzellentem funktionellem Langzeitoutcome zeigt dieses relativ hohe Rezidivrisiko, sowie die Zunahme der schlaganfallassozierten Risikofaktoren, die Dringlichkeit einer adäquaten Identifikation und Behandlung schlaganfallassoziierter Risikofaktoren, einer professionellen zerebrovaskulären Nachsorge und der Entwicklung von Richtlinien zur Sekundärprävention des juvenilen Schlaganfalls mit Unterstützung von multizentrischen Studien.

Abstract

Background: Roughly 25% of all strokes in high-income countries affect working-age patients leading to an enormous socio-economic and long-term health impact. Contrary to previous beliefs and despite the significant increase of typical vascular risk factors in the young, there are still major differences to older stroke patients in terms of aetiology, risk factors and long-term consequences.

The main aim of this thesis is to retrospectively examine characteristics of young stroke patients and their association with recurrent vascular events.

Methods: We identified all consecutive acute stroke patients aged 17 to 50 years who had been treated at the Stroke-Unit of the Department of Neurology at the University Hospital Graz between January 1, 2008 and December 31, 2017. Clinical and demographic data were collected at the time of the index event and at follow-up examinations. Furthermore, we identified recurrent vascular events in the observation period up to July 2018.

Results: The final patient cohort consisted of 350 young stroke patients (59% male, mean age 41 ± 8 years). In 82% of all young stroke patients at least one cerebrovascular risk factor was present at the latest follow-up examination. A total of 44 (13%) stroke patients suffered from a recurrent vascular event, 32 of whom had a recurrent stroke and 12 had another major vascular event (myocardial infarction, pulmonary embolism, deep vein thrombosis or peripheral arterial embolism). Patients who suffered from a recurrent vascular event were significantly older at the time of the index stroke (45 ± 5 years vs. 40 ± 8 years; $p=0.001$). Furthermore, they had significantly more cerebrovascular risk factors (2.3 ± 1 vs. 1.6 ± 1 ; $p<0.001$). There were significant positive associations between the following risk factors and the occurrence of recurrent vascular events: arterial hypertension (OR 2.16; $p=0.02$), hyperlipidaemia (OR 2.31; $p=0.01$), smoking (OR 2.06; $p=0.03$) and alcohol abuse (OR 4.26; $p=0.002$).

At a median follow-up period of 3 years and 1 month, 79% patients had excellent functional outcome (defined as 0-1 points on the *modified Rankin Scale*). These patients were significantly younger (40 ± 9 vs. 43 ± 8 ; $p=0.03$) and had less cerebrovascular risk factors (1.5 ± 1 vs. 2.1 ± 1 ; $p=0.004$) than those with poor functional outcome. There was a significant negative association between a recurrent vascular event and excellent functional outcome (OR 0.24; $p<0.001$).

Discussion: In this study, we were able to show that young stroke patients have a significant risk of recurrent vascular events. The considerable burden of typical, modifiable cerebrovascular risk factors is likely a key driver of those recurrent events. Despite a predominantly excellent functional outcome, this relatively high risk of recurrence and the notable increase in stroke-related risk factors demonstrate the urgency for adequate identification and treatment of stroke-associated risk factors and the development of guidelines regarding secondary prevention in young stroke patients with support of multicentre studies.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	vi
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiii
1. Einleitung	14
1.1 Der Schlaganfall	14
1.1.1 Epidemiologie.....	14
1.1.2 Klassifikation und Ätiologie:	16
1.1.3 Risikofaktoren	19
1.1.4 Klinisches Bild	21
1.1.5 Diagnostik und Therapie im Akutstadium.....	22
1.2 Schlaganfall im jungen Erwachsenenalter	25
1.2.1 Ätiologie und Risikofaktoren	26
1.2.2 Prognose und Langzeitfolgen	29
1.2.3 Primär- und Sekundärprävention.....	33
1.2.4 Die GOAL-Initiative.....	35
2. Material und Methoden	36
2.1 Literatursuche	36
2.2 PatientInnenselektion und Einschlusskriterien	37
2.3 Studiendesign und Datenerhebung	38
2.4 Klassifikation des Studienkollektivs.....	40
2.5 Statistische Analyse	43
3. Ergebnisse	44
3.1 Deskriptive Statistik der Studienpopulation	44
3.2 Der zeitliche Verlauf.....	50
3.3 Vaskuläre Rezidivereignisse, Morbidität und Mortalität.....	52
4. Diskussion	59
4.1 Studienkohorte und Index-Schlaganfall.....	59
4.2 Rezidivereignisse	62

4.3	Morbidität und Outcome.....	65
4.4	Sekundärprävention	66
4.5	Schlussfolgerung und Limitationen	69
5.	Literaturverzeichnis.....	71

Glossar und Abkürzungen

AHA	-	American Heart Association
APC-Resistenz	-	Aktivierte-Protein-C-Resistenz
A-S-C-O	-	Atherosclerosis, small vessel disease, cardiac source, other cause (= Ätiologisches Klassifikationsmodell bei ischämischem Schlaganfall)
aVE	-	Anderes vaskuläres Ereignis
bds.	-	Beidseits
bzw.	-	Beziehungsweise
CT	-	Computertomographie
D.M.	-	Diabetes mellitus
DALY	-	Disability-adjusted life years (= Behinderungsbereinigte Lebensjahre)
FUTURE	-	Follow-Up of Transient ischemic attack and stroke patients and Unelucidated Risk factor Evaluation
GOAL	-	Global Outcome Assessment Life-long after stroke in young adults
HLP	-	Hyperlipidämie
HT	-	Hypertonie
ICB	-	Intrazerebrale Blutung
IPSYS	-	The Italian Project on Stroke in Young Adults
IQA	-	Interquartilsabstand
IS	-	Ischämischer Schlaganfall
k.A.	-	Keine Angabe
KI	-	Konfidenzintervall
LACS	-	Lacunar stroke
MeSH	-	Medical Subject Headings
mind.	-	Mindestens
mRS	-	Modified Rankin Scale
MRT	-	Magnetresonanztomographie
n	-	Anzahl an PatientInnen
n.e.	-	Nicht erhebbar
NIHSS	-	National Institutes of Health Stroke Scale

OR	-	Odds Ratio
PACS	-	Partial anterior circulation stroke
PAE	-	Pulmonalarterienembolie
PFO	-	Persistierendes Foramen ovale
POCS	-	Posterior circulation stroke
RCVS	-	Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom
SR	-	Schlaganfall-Rezidiv
SR/aVE	-	Schlaganfall-Rezidiv und/oder anderes vaskuläres Ereignis
SAB	-	Subarachnoidalblutung
SPSS	-	Statistical Package for the Social Sciences
TACS	-	Total anterior circulation stroke
TIA	-	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	-	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TVT	-	Tiefe Venenthrombose
u.a.	-	Unter anderem
v.a.	-	Vor allem
VHFA	-	Vorhofflimmerarrhythmie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung in Jahren innerhalb der Studienkohorte, graphische Darstellung als Boxplot;	44
Abbildung 2: Alterspyramide im Geschlechtervergleich;	45
Abbildung 3: Index-Ereignis: männliche Schlaganfall-Subtypen;	46
Abbildung 4: Index-Ereignis: weibliche Schlaganfall-Subtypen;	46
Abbildung 5: TOAST-Klassifikation;	47
Abbildung 6: Oxfordshire-Klassifikation;	47
Abbildung 7: Verteilung der SchlaganfallpatientInnen auf der National Institutes of Health Stroke Scale zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls; Darstellung anhand einer Schweregrad-Punktwolke;	48
Abbildung 8: Die modified Rankin Scale im zeitlichen Verlauf;	51
Abbildung 9: Anteil der Schlaganfall-Rezidive innerhalb der Kohorte; Aufschlüsselung der Rezidiv-Subtypen;	52
Abbildung 10: Anteil und Unterteilung der anderen vaskulären Ereignisse;	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TOAST-Klassifikationsmodell;.....	18
Tabelle 2: A-S-C-O-Klassifikationsmodell;.....	19
Tabelle 3: Anwendung des Framingham Risk Stroke Profil an einem fiktiven Fallbeispiel;	21
Tabelle 4: Zusammenfassung der erhobenen Variablen;	39
Tabelle 5: Oxfordshire-Klassifikation; Übersicht der Gruppeneinteilung;	41
Tabelle 6: National Institutes of Health Stroke Scale;	42
Tabelle 7: modified Rankin Scale;	43
Tabelle 8: Altersdurchschnitt im Geschlechtervergleich;	44
Tabelle 9: Verteilung der Risikofaktoren;	49
Tabelle 10: Gesamtanzahl an Risikofaktoren pro Patienten/Patientin;	49
Tabelle 11: Zeitperioden in Monaten zwischen Index-Schlaganfall und dem Auftreten eines vaskulären Rezidivereignisses;	54
Tabelle 12: Verteilung der unterschiedlichen Todesursachen;.....	54
Tabelle 13: Assoziation von Geschlecht und Alter zu vaskulären Rezidivereignissen;.....	55
Tabelle 14: Assoziation von Geschlecht und Alter zum funktionellen Outcome,	56
Tabelle 15: Assoziation des funktionellen Outcomes zu den vaskulären Rezidivereignissen;.....	56
Tabelle 16: Assoziation der Anzahl an Risikofaktoren zu vaskulären Rezidivereignissen und funktionellem Outcome;.....	57
Tabelle 17: Assoziation von zerebrovaskulären Risikofaktoren zu den vaskulären Rezidivereignissen; die Odds Ratio ein vaskuläres Rezidiv zu erleiden;.....	58
Tabelle 18: Anteil der vaskulären Risikofaktoren innerhalb der Studienkohorte; Gegenüberstellung mit diversen Vergleichsstudien;	63

1. Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

Der Schlaganfall gehört zu einer der häufigsten Erkrankungen in den Industriestaaten und steht global gesehen nach den ischämischen Herzkrankheiten auf Platz zwei der häufigsten Todesursachen. (1,2)

Die Weltgesundheitsorganisation definierte bereits 1970 den Schlaganfall als eine sich schlagartig präsentierende, fokale oder globale zerebrale Störung, welche zumindest 24 Stunden anhält oder direkt zum Tod führt. Dabei galt die Bedingung, dass außer einer vaskulären Ursache kein anderer augenscheinlicher Auslöser in Frage kommt. (3)

In Zusammenhang mit dieser Definition lässt sich vom Schlaganfall die transitorische ischämische Attacke (TIA) trennen, welche in der Vergangenheit als kurze neurologische Dysfunktion mit einer Symptombauer von weniger als 24 Stunden definiert wurde. (4)

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sind die oben genannten Definitionen jedoch nicht mehr zeitgemäß, da in Folge der Weiterentwicklung der modernen Bildgebung nachgewiesen wurde, dass auch eine flüchtige neurologische Symptomatik mit einer Dauer von weniger als 24 Stunden bereits mit permanenter Hirnschädigung einhergehen kann. Daraufhin wurde die Diagnose Schlaganfall als ein ischämischer Untergang von Gehirn-, Rückenmark- und/oder Retinazellen definiert, sofern dieser auf pathologischen, bildgebenden oder anderen objektiven Befunden basiert. (5)

Ca. 80-85% aller Schlaganfälle sind auf eine zerebrale Ischämie zurückzuführen, während sich intrazerebrale Blutungen (10-15%) oder Blutungen in anderen intrakraniellen Kompartimenten (5%), wie beispielsweise Subarachnoidalblutungen, seltener für einen Schlaganfall verantwortlich zeigen. Eine weitere seltene Form des (venösen) Schlaganfalls ist die zerebrale Sinusvenenthrombose. (6)

1.1.1 Epidemiologie

In den letzten 25 Jahren kam es zu einem signifikanten Anstieg der globalen Belastung durch das Krankheitsbild Schlaganfall. Mit einem Anteil von 11,8% liegt er nach der ischämischen Herzkrankheit an zweiter Stelle der häufigsten Todesursachen weltweit, mit 4,5% an dritter

Stelle der häufigsten Invaliditätsursachen und ist derzeit die häufigste Ursache für Behinderungen, welche im Erwachsenenalter auftritt. (7)

In Bezug auf das Lebenszeitrisiko, welches ab dem Alter von 25 Jahren global gesehen bei 24,9% und spezifisch in Zentraleuropa bei 31,7% liegt, entwickelte sich zwischen 1990 und 2016 eine relative Zunahme um 2,1%. (8) Dieser prozentuelle Anstieg spiegelte sich auch in den Resultaten einer globalen Schlaganfall-Statistik aus dem Jahr 2013 wider. Dabei wurde weltweit eine Gesamtzahl von 25,7 Millionen Schlaganfallüberlebenden erhoben, wovon insgesamt 10,3 Millionen Schlaganfälle erstmalig aufgetreten waren. Der Anteil an schlaganfallassozierten Todesfällen lag laut dieser Datenanalyse bei 6,5 Millionen, dazu kam noch der Verlust von 113 Millionen behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALY, disability-adjusted life years) durch das Krankheitsbild Schlaganfall. Erklären lassen sich die Zunahme an Überlebenszahlen und die steigenden schlaganfallbedingten Beeinträchtigungen durch eine geringere Sterblichkeitsrate aufgrund besserer Versorgung, dem wachsenden Altersdurchschnitt und dem Prävalenzanstieg der schlaganfallassozierten Risikofaktoren. (7)

Anfang des 21. Jahrhunderts lag im europäischen Raum die Inzidenzrate für Schlaganfall bei 95-290/100.000 pro Jahr, wovon eine Sterblichkeitsrate von 13-35% erhoben wurde. Laut prognostischen Berechnungen soll die Gesamtheit an Schlaganfällen bis 2025 von 1,1 auf 1,5 Millionen steigen. (9) In Österreich erleiden ca. 25.000 Menschen pro Jahr einen Schlaganfall. (10) In Zusammenhang dazu lässt sich erwähnen, dass im Jahr 2016 zerebrovaskuläre Erkrankungen für insgesamt 4.612 Todesfälle verantwortlich waren, woraus sich eine Mortalitätsrate von 54,7/100.000 ergibt. Davon betrafen 40,2% das männliche und 59,8% das weibliche Geschlecht. (11)

Im direkten Geschlechtervergleich überstieg in den letzten Jahren die Inzidenzrate für ischämischen Schlaganfall der männlichen Bevölkerung jene der Weiblichen um rund 34%. Dies lässt sich möglicherweise dahingehend erklären, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein ausgeprägteres zerebrovaskuläres Risikoprofil aufweisen. Ein weiterer Faktor könnte die höhere Sensibilität der Frauen für Gesundheitsinformationen und Krankheitsprävention darstellen. Hinsichtlich des hämorrhagischen Schlaganfalls wurden keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede beobachtet. (12)

1.1.2 Klassifikation und Ätiologie:

In Anbetracht der Ätiologie des Schlaganfalls wird zunächst zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen unterschieden. (13)

Mit einem Anteil von rund 80-85% ist der ischämische Schlaganfall die mit Abstand häufigste Form des Schlaganfalls. Aufgrund von über 100 verschiedenen möglichen Ätiologien ist es ein Krankheitsbild von hoher Komplexität. (6,14)

Diese Variation an unterschiedlichen ätiologischen Faktoren erschwert häufig ein adäquates Krankheitsmanagement sowie die Einschätzung des funktionellen Outcomes und der individuellen Prognose. (14,15) Mithilfe von Klassifikationssystemen soll, durch eine korrekte Diagnosestellung, ein schnelleres therapeutisches Handeln und die Identifikation eines Risikoprofils ermöglicht werden. (16) Im folgenden Teil sollen zwei der wichtigsten etablierten Klassifikationsmodelle näher erläutert werden.

Die *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST)-Klassifikation unterteilt den ischämischen Schlaganfall in fünf ätiologische Klassen (siehe *Tabelle 1*). Die Klassifikation erfolgt dabei auf Basis der klinisch neurologischen Symptomatik, bildgebender Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Echokardiographie, Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße), klinischer Faktoren und Laborwerten. (15)

Die TOAST-Klassifikation ist aufgrund ihrer recht einfachen Anwendung eines der am häufigsten genutzten Klassifikationssysteme. Das Schema weist jedoch einige Schwachstellen auf. Trotz der guten Reliabilität bezüglich der Atherosklerose und der kardialen Embolien, erschweren die strikten Kriterien der Mikroangiopathien die Klassifikation von subkortikalen Infarkten. (14) Des Weiteren fallen durch diese Vorgaben rund 40% der Schlaganfälle in die Klasse der unbekanntem Ätiologien, da dieser Gruppe auch PatientInnen mit mehreren möglichen Ursachen zugeordnet werden. (16)

Eine aktuellere Herangehensweise an die Subtypisierung von ischämischen Schlaganfällen beschreibt das A-S-C-O-Klassifikationsmodell. Ähnlich dem TOAST-System werden mögliche Ätiologien sowie schlaganfallassoziierte Grunderkrankungen in vier Kategorien unterteilt.(17)

In die Gruppe „A“ wie „atherothrombosis“ fallen unter anderem PatientInnen mit atherosklerotischen Plaques bis hochgradigen Stenosen in den intra- und/oder extrakraniellen Gefäßen sowie PatientInnen mit mobilen Thromben im Aortenbogen. Der Buchstabe „S“ steht in diesem Modell für „small vessel disease“; er betrifft lakunäre Infarkte

und damit Schlaganfälle bedingt durch Erkrankung der kleinen, tiefen Hirnarterien. (17) „C“ wie „cardiac source“ vereinigt die Gruppe der Kardioembolien, welche beispielsweise durch eine Vorhofflimmerarrhythmie, mechanische Herzklappen oder Endokarditiden zustande kommen können. (14,17) Seltener Ursachen wie die arterielle Dissektion, Morbus Fabry, Thrombozytämien oder die disseminierte intravasale Koagulopathie werden in die Kategorie „O“ wie „other cause“ eingeordnet. (17)

Ein großer Vorteil dieses Klassifikationssystems gegenüber dem traditionellen TOAST-Modell ist die dreistufige Graduierung der zugrunde liegenden Ätiologie. (Tabelle 2) Denn mithilfe dieser Wahrscheinlichkeitsgrade kann die am höchsten wahrscheinliche Ursache bestimmt werden, ohne dabei zusätzliche vaskuläre Erkrankungen zu übergehen. (16,17) Im Rahmen der Qualitätssicherung werden Grade zur ätiologischen und diagnostischen Evidenz festgelegt. (17)

Mittels dieser Einstufung kann dem Schlaganfall nicht nur die Ätiologie mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zugeordnet werden, sondern es können auch jene Grunderkrankungen evaluiert werden, welche ischämische Schlaganfälle begünstigen. Dies ermöglicht unter anderem die Bestimmung der Rezidivwahrscheinlichkeit und die Planung einer optimalen Sekundärprävention. (14)

Ogleich die Wahrscheinlichkeit einen hämorrhagischen Schlaganfall zu erleiden wesentlich geringer ist, birgt dieser Subtyp ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko verglichen mit dem ischämischen Schlaganfall. (18)

Je nach Lokalisation der Blutung unterscheidet man zwischen intrazerebralen Blutungen (ICB), Subarachnoidalblutungen (SAB) und Epidural- bzw. Subduralblutungen. Die letzteren beiden Subgruppen sind in der Regel traumatisch bedingt. (6) Die bedeutendsten Ursachen für die ICB sind die "hypertensive Arteriosklerose" (bedingt durch eine langjährige arterielle Hypertonie), die zerebrale Amyloidangiopathie und zerebrale Gefäßmissbildungen. Eine SAB wird in den meisten Fällen durch die Ruptur eines zerebralen Aneurysmas verursacht. (18)

TOAST-Klassifikationsmodell	
Gruppe	Definition
Makroangiopathie	Signifikante Stenose (>50%) bzw. Okklusion großer intra- oder extrakranieller Hirnarterien -oder- Signifikante Stenose (>50%) bzw. Okklusion der Äste der Kortikalarterien durch arterio-arterielle Embolien oder thrombotische Verschlüsse
Mikroangiopathie	Lakunäre Hirninfarkte bzw. subkortikale Infarkte <1,5cm, lakunäre Schlaganfallsyndrome
Kardioembolie	Arterielle Okklusion verursacht durch einen kardialen Embolus; Einteilung in Quellen mit hohem und mittlerem kardioembolischen Risiko (z.B. hohes Risiko bei mechanischen Herzklappen und Vorhofflimmerarrhythmie, mittleres Risiko bei persistierendem Foramen ovale oder Vorhofflattern)
Andere Ätiologie	Seltene Ursachen; z.B. nicht-atherosklerotische Vaskulopathien, Gerinnungsstörungen, hämatologische Erkrankungen
Unklare Ätiologie	Zwei oder mehr Ursachen identifiziert -oder- negative Ursachenfindung -oder- unvollständige Ursachenfindung

Tabelle 1: TOAST-Klassifikationsmodell; (15)

A-S-C-O-Klassifikationsmodell		
Phänotyp	Wahrscheinlichkeits-graduierung	Level der diagnostischen Plausibilität
<ul style="list-style-type: none"> - Atherosklerose - Kleingefäß-Erkrankung - Kardiale Erkrankung - Andere Ursache 	Grad 1: Genese ist definitiv ein potenzieller Auslöser Grad 2: unsichere Genese Grad 3: Genese ist unwahrscheinlich ein direkter Auslöser (jedoch vorliegend) (Grad 0: keine Genese ist vorliegend; Grad 9: keine Graduierung aufgrund von fehlender diagnostischer Tests möglich)	Level A: direkter Nachweis mithilfe von diagnostischen Goldstandard-Tests oder Kriterien Level B: indirekter Nachweis oder Nachweis durch weniger spezifische Tests oder Kriterien Level C: Schwache Plausibilität in Abwesenheit spezifischer Tests oder Kriterien

Tabelle 2: A-S-C-O-Klassifikationsmodell;(17)

(A=atherothrombosis, S=small vessel disease, C=cardiac source, O=other cause)

1.1.3 Risikofaktoren

Je nach Ätiologie und Schlaganfallpathogenese unterscheidet man zwischen diversen zerebrovaskulären Risikofaktoren unterschiedlicher Gewichtung, die einen Einfluss auf die Entstehung des ischämischen Schlaganfalls nehmen. Während die arterielle Hypertonie eine besonders große Rolle bei Hämorrhagien spielt, werden Rauchen und Hyper-/Dyslipidämien am stärksten mit atherosklerotischen Ätiologien in Verbindung gebracht. In erster Linie unterteilt man schlaganfallassoziierte Risikofaktoren in modifizierbare und nicht-modifizierbare Faktoren. (19)

Einer der wichtigsten nicht-modifizierbaren Risikofaktoren, welcher aber dennoch zum Teil mit modifizierbaren Faktoren in Verbindung steht, ist das fortschreitende Alter der PatientInnen. (19) Ab dem 55. Lebensjahr verdoppelt sich pro Dekade das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (20). Neueste Studien haben aber auch gezeigt, dass bei jungen SchlaganfallpatientInnen im Alter zwischen 20 und 54 Jahren eine Zunahme der Schlaganfallinzidenz und -prävalenz beobachtet werden kann. (21) Zu weiteren nicht-

beeinflussbaren Risikofaktoren zählen das männliche Geschlecht, die Ethnizität sowie unterschiedliche genetische Faktoren. (19)

Modifizierbare Risikofaktoren werden in medizinische Krankheiten und schädliche Lebensgewohnheiten unterteilt. In erstere Kategorie fällt mitunter die wichtigste beeinflussbare Erkrankung, die arterielle Hypertonie. Basierend auf aktueller Studienlage sollten im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls Blutdruckwerte von <130/80mmHg angestrebt werden. (22) Eine Senkung des systolischen Blutdruckwertes um circa 10mmHg bewirkt bereits eine Reduktion des Schlaganfallrisikos von gut einem Drittel. (23) Neben den medikamentös-therapeutischen Maßnahmen der arteriellen Hypertonie hat auch die Optimierung und Verbesserung schädlicher Lebensgewohnheiten (z.B. Stressreduktion, Ernährungsumstellung, körperliche Ausdaueraktivität) einen großen Einfluss auf den Bluthochdruck und somit auf das Schlaganfallrisiko. (19) Weitere wichtige modifizierbare Risikofaktoren umfassen den Diabetes mellitus, die Hyperlipidämie und die Vorhofflimmerarrhythmie. (19)

In die Kategorie der schädlichen Lebensgewohnheiten fallen neben dem Nikotin- und Alkoholabusus besonders auch der Mangel an körperlicher Betätigung. Aus regelmäßiger körperlicher Aktivität resultiert eine signifikante Risikoreduktion, da diese unter anderem zerebrovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und erhöhten Körperfettanteil entgegenwirkt. (19) In enger Korrelation zum Bewegungsmangel steht auch die Adipositas, wobei der Taille-Hüft-Quotient im Vergleich zum gängigeren Body-Maß-Index als validerer Marker dient. (24) Hinsichtlich gesundheitsfördernder Ernährungsgewohnheiten reduzieren laut aktueller Studienlage ein hoher Früchte- und Gemüsekonsum maßgeblich das Schlaganfallrisiko, ein erhöhter Salzkonsum hingegen begünstigt (vermutlich sekundär durch einen Blutdruckanstieg) das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. (19)

Laut den Ergebnissen einer aktuellen internationalen Studie (INTERSTROKE) lässt sich zusammenfassend sagen: Rund 90% des Schlaganfallrisikos kann durch folgende zehn modifizierbare Risikofaktoren erklärt werden: „arterielle Hypertonie, Rauchen, erhöhter Taille-Hüft-Quotient, ungesunde Ernährung, fehlende regelmäßige Körperbewegung, Diabetes mellitus, Alkoholabusus, psychosozialer Stress und Depression, Herzkrankheit und das Vorhandensein ungünstiger Blutfette.“ (24)

Zur individuellen Abschätzung des Schlaganfallrisikos wurde das *Framingham Stroke Risk Profil* entwickelt. Durch die Kombination diverser Risikofaktoren kann damit das geschlechtsspezifische 10-Jahres-Risiko abgeschätzt werden. Zur Veranschaulichung dieses Risikoprofils wird anhand eines Fallbeispiels in *Tabelle 3* das prozentuelle 10-Jahres Risiko eines 70-jährigen Patienten bzw. einer 70-jährigen Patientin mit einem systolischen Blutdruck von 160 mmHg dargestellt. (25)

10-Jahres-Schlaganfallrisiko: Alter 70 Jahre, Blutdruck 160mmHg systolisch							
Weiblich, 10-Jahres-Risiko	90%	80%	42%	34%	16%	10%	6%
Männlich, 10-Jahres-Risiko	85%	60%	40%	30%	18%	15%	8%
Einnahme von Antihypertensiva	+	+	+	+	+	+	-
Diabetes mellitus	+	+	+	+	+	-	-
Nikotinabusus	+	+	+	+	-	-	-
Kardiovaskuläre Erkrankung	+	+	+	-	-	-	-
VHFA	+	+	-	-	-	-	-
Linksventrikuläre Hypertrophie	+	-	-	-	-	-	-

Tabelle 3: Anwendung des Framingham Risk Stroke Profil an einem fiktiven Fallbeispiel; (25)

1.1.4 Klinisches Bild

Der Schlaganfall präsentiert sich klinisch in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung sehr facettenreich. Durch die unterschiedlichen Symptomkonstellationen wird mithilfe einer zielgerichteten neurologischen Untersuchung eine Zuordnung zum betroffenen Gehirnareal ermöglicht. (26)

Die neurologische Ausfallssymptomatik entsteht in den allermeisten Fällen schlagartig. (27) Grund dafür ist die akute Zellschädigung, welche mitunter in Folge einer Unterbrechung der Blutzufuhr zustande kommt. (28) Dabei lassen sich rein klinisch gesehen ischämische Schlaganfälle von hämorrhagischen Schlaganfällen unterscheiden. Als generell typische Schlaganfallsymptome gelten halbseitige Lähmungserscheinungen, welche je nach Schweregrad von einer Hemiparese bis hin zu einer Hemiplegie reichen können. Andere Symptome sind halbseitige Sensibilitätsstörungen, Feinmotorik- oder Gangstörungen

(Ataxie), oft kommt es auch zu Sprach- oder Sprechstörungen (Aphasie und/oder Dysarthrie). Bei rund 45% der SchlaganfallpatientInnen besteht eine Fazialisparese, circa ein Viertel aller Schlaganfälle gehen mit Seh- oder Okulomotorikstörungen und Gesichtsfeldeinschränkungen einher. (27) Als Hinweis auf eine Hämorrhagie gilt unter anderem eine rasche Progression der Symptomatik innerhalb der ersten Stunden. Akuter Kopfschmerz, positiver Meningismus, Erbrechen, das Auftreten der Symptome während körperlicher Aktivität und frühe Bewusstseinsbeschränkung lassen ebenfalls eine hämorrhagische Genese vermuten. (29)

In die Schlaganfall-Subgruppe des vorderen zerebrovaskulären Stromgebiets fallen Durchblutungsstörungen der Arteria carotis interna, der Arteria cerebri media und der Arteria cerebri anterior sowie deren Äste. (30) Ischämische Schlaganfälle sind zu 70% in der vorderen Zirkulation lokalisiert. (31) Diese präsentieren sich typischerweise mit einer Auswahl folgender klinischer Manifestationen: halbseitige Lähmungen und/oder Sensibilitätsstörungen (kontralateral zur Läsion) sowie kortikale Dysfunktionen wie beispielsweise Aphasie oder Neglekt. (28,29,32) Für eine Ischämie im Stromgebiet der Arteria cerebri anterior können insbesondere beinbetonte sensomotorische Ausfälle sprechen. (32)

Das hintere zerebrovaskuläre Stromgebiet umfasst die vertebrobasiläre Zirkulation, welche sowohl den Hirnstamm, das Kleinhirn, Teile des occipitalen und temporalen Kortex sowie den Thalamus versorgt. (29,30) Klinisch zeigen sich Schlaganfälle in diesem Versorgungsgebiet typischerweise durch Hirnnervenausfälle, Doppelbilder, Sehstörungen, Schluckstörungen, Gleichgewicht- und Koordinationsstörungen, Bewusstseinsstörungen sowie Schwindel. (29,30) Lähmungserscheinungen und Gefühlsstörungen können dabei einseitig oder selten (beim Verschluss der A. basilaris) auch beidseitig auftreten. (30)

1.1.5 Diagnostik und Therapie im Akutstadium

Bei klinischem Verdacht auf Schlaganfall ist eine prompte Verständigung des Rettungsdienstes und Einlieferung in ein geeignetes Krankenhaus enorm wichtig. Im Akutstadium gilt als diagnostisches Mittel der ersten Wahl die native Computertomographie (CT). Mittels dieser Bildgebung kann unmittelbar eine intrazerebrale Blutung bestätigt oder ausgeschlossen werden – zeigt sich keine Blutung, kann von einer ischämischen Genese der Schlaganfallsymptomatik ausgegangen werden. (33,34) Die diagnostische Aussagekraft

einer CT hinsichtlich des ischämischen Schlaganfalls ist jedoch limitiert, da sie nicht ausreichend Informationen über frühere Infarktzeichen und möglicher Gefäßverschlüsse gibt. Des Weiteren ist es bis dato nicht ausreichend möglich, zwischen reversiblen und irreversiblen Infarktarealen zu unterscheiden. (33) Eine CT-Angiographie durch Kontrastmittelverabreichung ermöglicht die rasche und exakte Darstellung der großen intra- und extrakraniellen Gefäße und damit den radiologischen Nachweis von Gefäßverschlüssen bzw. relevanter Stenosen. Diese zusätzlichen Informationen können das therapeutische Vorgehen maßgeblich beeinflussen. (33,34)

Die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) gilt als eine moderne Alternative zur CT, da diese Bildgebung durch die Kombination verschiedener Sequenzen inklusive diffusionsgewichteter Scans differenziertere Aussagen über die Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls liefern kann. Dadurch gelingt eine genauere Zuordnung zu potenziell gefährdetem bzw. noch zu rettendem Gewebe. Beispielsweise konnten in der WAKE-UP-Studie SchlaganfallpatientInnen mit unklarem Symptombeginn auf Basis von MRT-Sequenzen erfolgreich für eine mögliche Thrombolysetherapie selektiert werden. (33,35) Aufgrund der deutlich längeren Untersuchungszeit, notwendiger PatientInnenadhärenz und einer höheren Zahl an Kontraindikationen der Untersuchung (u.a. Metallimplantate, Herzschrittmacher) wird die MRT im Notfallsetting des ischämischen Schlaganfalls hierzulande nur bei speziellen Fragestellungen angewandt (z.B. Schlaganfall mit unklarem Symptombeginn).

Bei ischämischen Schlaganfällen kann durch eine frühzeitige Reperfusionstherapie der unterbrochene Blutfluss in den betroffenen Hirnarealen wiederhergestellt werden und somit möglichst viel vitales Gewebe erhalten bleiben. (36)

Die häufigste Therapiemaßnahme bildet die intravenöse Thrombolyse mit einem Plasminogenaktivator wie beispielsweise der Alteplase. Der Therapieerfolg wird jedoch in der Routine zum einen durch das relativ kurze therapeutisch wirksame Zeitfenster von 4,5 Stunden nach klinischer Erstmanifestation und zum anderen durch die Abhängigkeit zur Läsionsgröße, Lokalisation und Ausmaß des Thrombus beschränkt. Des Weiteren limitieren eine Reihe von Kontraindikationen dieses Verfahren. Zum Beispiel erhöhen die Einnahme von Antikoagulantien, schwere Gerinnungsstörungen oder eine zerebrale oder gastrointestinale Blutung in der Vorgeschichte die Risikowahrscheinlichkeit einer signifikanten Hämorrhagie als Komplikation der intravenösen Thrombolyse. (36)

Als zweite Methode zur Rekanalisation wird die mechanische Thrombektomie eingesetzt. Der Wirksamkeitsnachweis dieser Behandlung konnte im Jahr 2015 in eine Reihe von randomisierten Multicenterstudien erbracht werden. (37) Dabei wird über einen Zugang an der Femoralarterie das verschlossene Hirngefäß per Durchleuchtung und Kontrastmittelgabe aufgesucht und mittels Stent-Retriever und/oder Aspirationskatheter der stenosierende Thrombus mechanisch entfernt. (36) Der wichtigste limitierende Faktor dabei ist der Durchmesser des Gefäßes, was bedeutet, dass dieses Verfahren nur bei einem Verschluss größerer zerebraler Arterien möglich ist. Die Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie konnte bis dato nur bei intrakraniellen Verschlüssen der Arteria carotis interna sowie des Hauptstammes (M1 Segment) der Arteria cerebri media nachgewiesen werden. Regelhaft eingesetzt wird das Verfahren jedoch auch bei Verschlüssen der Arteria basilaris. Große Vorteile dieser Therapie sind zum einen die hohen Erfolgsraten der Rekanalisation in erfahrenen Zentren (80-90%), zum anderen die Ausweitung des therapeutisch wirksamen Fensters auf zumindest sechs Stunden. (36,38)

Sind sowohl eine intravenöse Thrombolyse als auch eine mechanische Thrombektomie indiziert, werden in der Regel beide Therapien durchgeführt. Besteht ein Schlaganfall mit unklarem Symptombeginn, so ermöglicht die erweiterte multimodale, zerebrale Bildgebung mittels MRT- oder CT-Perfusion die Detektion von potenziell durch Reperfusion rettbarem Hirngewebe (= Penumbra: Vorliegen eines kleinen bis moderaten Infarktkernes bei ausgeprägter darüberhinausgehender noch reversibler zerebraler Hypoperfusion) - und führt infolgedessen zur potenziellen Indikationsstellung einer systemischen Thrombolyse und/oder mechanischen Thrombektomie. (36)

Wird mithilfe der CT eine Hämorrhagie festgestellt, ist in den meisten Fallkonstellationen primär eine konservative therapeutische Herangehensweise indiziert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass laut klinischer Studienlage durch neurochirurgische oder hämostatische Interventionen bis dato keine signifikante Verbesserung der Prognose erzielt werden konnte. (39)

1.2 Schlaganfall im jungen Erwachsenenalter

Derzeit umfasst in einkommensstarken Ländern rund ein Viertel aller ischämischer Schlaganfälle PatientInnen im erwerbsfähigen Alter. In Zahlen ausgedrückt sind das jährlich bei weltweit rund 17 Millionen Schlaganfällen insgesamt 3,6 Millionen betroffene Menschen. (40)(41) In der Alterskategorie von 15 bis 44 Jahren sind in ihrer Gesamtheit rund 50% der Schlaganfälle ischämischer Genese, weitere 20% sind ICB und 30% SAB. (42) In dieser Altersgruppe hat ein Schlaganfall besonders signifikante sozioökonomische Auswirkungen, da er unter Umständen eine wesentliche Beeinträchtigung von funktionellen Fähigkeiten zum Zeitpunkt der höchsten Produktivität nach sich zieht. (43) Global gesehen betrifft rund die Hälfte der gesamten sozioökonomischen Belastung durch das Krankheitsbild Schlaganfall PatientInnen im jungen Erwachsenenalter. Dies kann beispielsweise auf die höhere Überlebenschance bei schweren Schlaganfällen und eine vergleichsweise längere Lebenserwartung zurückgeführt werden. Zusätzlich kommen juvenile Schlaganfälle gehäuft in einkommensschwachen Ländern vor, wo eine schnelle medizinische Versorgung unter Umständen nicht gewährleistet werden kann. (44)

Generell wird seit 1980 ein Trend dahingehend beobachtet, dass es tendenziell zu einem Inzidenzanstieg bei Schlaganfällen im jüngeren Erwachsenenalter und zeitgleich zu einem Inzidenzabfall innerhalb der älteren PatientInnengruppe kommt. (41) Da aber bis dato keine uniforme Definition für den „juvenilen Schlaganfall“ festgelegt wurde, kommt es im Studienvergleich aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien (v.a. durch abweichend festgesetzte Altersgrenzen) zu einer starken Variation an beschriebenen Inzidenzzahlen. (41,45)

Bei 15- bis 49-jährigen PatientInnen mit nordeuropäischer Abstammung besteht eine Schlaganfallinzidenzrate von 10,8-11,4/100.000 pro Jahr. (41) Innerhalb dieser Kohorte wurde für die PatientInnengruppe unter 35 Jahren eine geringere Inzidenzzahl mit 1,2-4,5/100.000 beobachtet, jedoch zwischen 45 und 49 Jahren eine höhere Zahl mit 32,9/100.000. (46) Im Geschlechtervergleich besteht laut *European 15 Cities Young Ischemic Stroke Registry* bei Männern besonders zwischen 35 und 49 Jahren eine höhere Inzidenzrate, im Vergleich dazu steht jedoch das weibliche Geschlecht in der Altersgruppe 18-34 Jahre an erster Stelle. (47) Diese Diskrepanz kommt vermutlich durch die Häufung an traditionellen Risikofaktoren bei Männern mittleren Alters sowie durch geschlechts-

spezifische Risikofaktoren im weiblichen Fertilitätsalter (Schwangerschaft, orale Kontrazeption etc.) zustande. (41)

Mögliche Gründe für die Zunahme der Schlaganfalldiagnosestellungen (und somit der Inzidenzzahlen in jungen Jahren) sind einerseits der technische Fortschritt bezüglich der diagnostischen Sensitivität und die Bewusstseins sensibilisierung der Allgemeinbevölkerung auf das Krankheitsbild. Andererseits wird in der jungen Population vermehrt ein Anstieg von klassischen zerebrovaskulären Risikofaktoren, wie beispielsweise Adipositas und Diabetes mellitus, beobachtet. Weitere mögliche Einflussfaktoren sind die steigende Prävalenz „moderner“ Risikofaktoren. Darunter fallen schädliche Verhaltensweisen wie der Mangel an körperlicher Aktivität sowie der Nikotin- oder Alkoholmissbrauch. Andere potenziell schädliche Lebensgewohnheiten, welche bisher noch mangelnd wissenschaftlich belegt sind, umfassen beispielsweise zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen in Zusammenhang mit langen Arbeitszeiten, Schlafmangel und chronischen Stress. Auch Umwelteinflüsse wie vermehrte Feinstaubexposition könnten in Zusammenhang mit Schlaganfällen stehen. (41)

1.2.1 Ätiologie und Risikofaktoren

In Anbetracht der Pathogenese stehen zerebrovaskuläre Risikofaktoren in enger Assoziation zur zugrundeliegenden Ursache des Schlaganfalls. So ist zum Beispiel die arterielle Hypertonie ein nachgewiesener Risikofaktor der Atherosklerose, welche wiederum eine potenzielle ätiologische Grundlage des Schlaganfalls darstellt. (48)

Aufgrund der oben aufgeführten steigenden Inzidenzzahlen ist besonders bei jungen PatientInnen die Identifikation von schlaganfallassoziierten Risikofaktoren und in weiterer Folge die Entwicklung von studienbasierten Leitlinien für ein optimales Schlaganfall-Management von großer Signifikanz. (49) Generell haben vor allem unkonventionelle Risikofaktoren, seltene spezifische Ursachen und genetische Komponenten bei jungen PatientInnen einen höheren Stellenwert als bei der älteren Population. (50) Große Studien zeigen jedoch auch einen stark steigenden Trend der Prävalenz für traditionelle Risikofaktoren und Ätiologien innerhalb der jungen Bevölkerung. (50)

Eine populationsbasierte Studie der Vereinigten Staaten von Amerika zeigte im letzten Jahrzehnt einen signifikanten Prävalenzanstieg modifizierbarer, traditioneller

Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas und Nikotinabusus. (51) Mit steigendem Alter kommt es zahlenmäßig zur Anhäufung dieser vaskulären Faktoren, besonders was den Bewegungsmangel, die Adipositas, die arterielle Hypertonie und den Diabetes mellitus betrifft. (52) Depressionen und Stressfaktoren sind ebenfalls als gut dokumentierte zerebrovaskuläre Risikofaktoren in Zusammenhang mit dem juvenilen Schlaganfall zu nennen. (24) Generell sind lebensstilbasierte Risikofaktoren, wie beispielsweise der erhöhte Nikotin- und Alkoholkonsum oder vermehrt psychosoziale Belastungen, bei jungen Menschen häufiger präsent als bei der älteren Population. (53) In Bezug auf Schlafstörungen treten besonders bei Frauen unter 35 Jahren mit obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom gehäuft Schlaganfälle auf. (54)

Trotz der steigenden Häufigkeit an traditionellen Risikofaktoren bleibt die zugrunde liegende Ursache des jungen Schlaganfalls oft ungeklärt. (48) Für das junge Alter spezifische, jedoch seltene Ätiologien und Risikofaktoren sollen nun im Anschluss genauer erörtert werden.

Betrachtet man die große Gruppe der Arteriopathien dann gibt es spezifische Erkrankungen, welche prädominant in jungen Jahren auftreten. Hier ist insbesondere die zervikale arterielle Dissektion (betreffend die Arteria carotis interna oder seltener die Arteria vertebralis) zu nennen, welche für rund 20% aller juvenilen ischämischen Schlaganfälle ursächlich ist. (48,49) Andere Beispiele für schlaganfallassozierte Arteriopathien sind seltene immunologische Erkrankungen wie die Takayasu-Arteriitis, Hepatitiden oder andere Vaskulitiden. Als Sonderform hervorzuheben ist das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS), bei dem es zu einer segmentalen Vasokonstriktion der Arterien mit relativ rascher Rückbildung (meist innerhalb drei Monate) kommt. Die genaue Pathophysiologie dieses vorübergehend vasokonstriktiven Effektes ist bis heute noch nicht geklärt, als mögliche Triggerfaktoren zählen jedoch unter anderem eine Schwangerschaft oder vasoaktive Substanzen (z.B. Kokain, Amphetamine) (55)

Ein persistierendes Foramen ovale (PFO), welches bei rund 20-25% aller Menschen besteht, kann insbesondere dann für ischämische Schlaganfälle verantwortlich gemacht werden, wenn ein erhöhtes venöses Thromboserisiko besteht, simultan ein Vorhofseptum-Aneurysma vorliegt und anderweitig keine weiteren assoziierten Risikofaktoren vorhanden sind. (56) Krankheitsbilder mit prothrombotischem Zustand, welche sich gehäuft in jungen

Jahren manifestieren, nehmen ebenfalls Einfluss auf die Pathogenese von Schlaganfällen. Diese umfassen zum Beispiel das Antiphospholipidsyndrom, die APC-Resistenz oder der Antithrombin-III-Mangel. Durch die Dysfunktion von Koagulationsfaktoren kann es vermehrt zu Thrombenbildung und in weiterer Folge durch zerebralen Gefäßverschluss zum Schlaganfall kommen. (48)

Ein kleiner Prozentsatz der jungen Schlaganfälle lässt sich auf genetische Risikofaktoren zurückführen. Rund 7% stehen im Einklang mit monogenen Störungen, davon ein Großteil in Form von einer zerebralen Kleingefäßerkrankung (49), seltener bei hereditären lysosomalen Speichererkrankungen. (57) Oftmals sind genetische Dispositionen jedoch nur ein mitwirkender Teil einer multifaktoriellen Genese. (58)

Bei vielen mit jungem Alter korrelierende Schlaganfallrisikofaktoren sind die zugrunde liegenden Pathomechanismen bis heute nicht vollständig geklärt. Jene unkonventionellen Faktoren kommen jedoch entweder ausschließlich bei jungen PatientInnen vor, sind statistisch gesehen in den jüngeren Generationen gehäuft oder fallen in die Kategorie des typisch jugendlichen Risikoverhaltens. Teilweise besteht bei sogenannten dynamischen Risikofaktoren nur in bestimmten Zeitperioden ein erhöhtes Risiko, wie etwa bei akuten Infektionen oder während der Schwangerschaftsperiode. (50)

Der Zusammenhang zwischen Migräne und Schlaganfall wird als kontrovers angesehen. Eine Metaanalyse jedoch zeigte, dass Migräne mit Aura das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden signifikant erhöht. (59,60) Bei zeitgleicher Einnahme von oralen Kontrazeptiva und bestehendem Nikotinabusus erhöht sich laut einer Studie das Schlaganfallrisiko sogar auf das rund 35-fache. (61) Auch wenn bei oralen Kontrazeptiva sowie innerhalb der Schwangerschaftsperiode oder im Wochenbett die genaue schlaganfallauslösende Ursache oft ungeklärt bleibt, geht man speziell bei diesen Risikofaktoren von einer hormonell mitbedingten Hyperkoagulation aus. (49) Besonders im Zeitraum zwischen Beginn des dritten Trimesters bis zur sechsten postpartalen Woche besteht erhöhte Gefahr einen Schlaganfall zu erleiden. (62) Andere mögliche schwangerschaftsassozierte Schlaganfallursachen sind Fruchtwasserembolien, hypertensive Erkrankungen wie die Eklampsie oder das postpartale RCVS. (63)

Auch diverse Tumorerkrankungen stehen in Verbindung mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko. Pathophysiologisch lässt sich dies auch hier durch eine Hyperkoagulation erklären. Andere Theorien lassen vermuten, dass dies auf direkte lokale

Tumorauswirkungen wie Gefäßkompression, Tumorembolien, beschleunigte Atherosklerose oder tumorassoziierte Endokarditiden zurückzuführen ist. (64) Resultierend aus der großen *Teenage and Young Cancer Survivor study* (65), besteht durch ein Malignom eine 50% höhere Schlaganfallinzidenz bei PatientInnen zwischen 15 und 39 Jahren. Mitgrund dafür ist auch die potenzielle Toxizität radikaler Chemo- und Radiotherapien. (65)

Im letzten Jahrzehnt kam es zu einem rund 5%igen Anstieg des illegalen Drogenkonsums innerhalb der Bevölkerung zwischen 15 und 64 Jahren. (66) Dabei begünstigen besonders Suchtmittel wie Kokain, Cannabis, Opioide und sogenannte Designerdrogen kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen. (66) Einige zugrunde liegende Schlaganfallursachen bei Kokain- oder Amphetamin-Missbrauch inkludieren das begünstigte Auftreten von zerebralen Vasokonstriktionen oder Vasospasmen sowie Kardiomyopathien oder kardiale Arrhythmien. (66)

Sowohl akute als auch chronische Infektionen werden als potenzielle Triggerfaktoren für thromboembolische Ereignisse angesehen. Bei der Entzündungsreaktion wird das Endothel durch die Thrombozytenaktivierung geschädigt, wodurch es zu einem prothrombotischen Zustand kommt, der wiederum zu einem ischämischen Schlaganfall führen kann. (67) Andererseits spielen im jungen Erwachsenenalter auch erregerbedingte Vaskulitiden (häufig ausgelöst durch eine Borrelien- oder Varizella-Zoster-Virusinfektion, aber auch im Rahmen von Syphilis oder HIV) eine wichtige Rolle bei ischämischen Schlaganfällen.

Trotz des kontinuierlichen Fortschritts der diagnostischen Möglichkeiten, verbleiben rund ein Drittel aller jungen Schlaganfälle kryptogenen Ursprungs. (49)

1.2.2 Prognose und Langzeitfolgen

Die Einschätzung der Prognose ist besonders bei jungen SchlaganfallpatientInnen dahingehend bedeutsam, dass diese Erkrankung mitunter einen starken Einfluss auf die bis dato meist uneingeschränkte Lebensqualität bedeuten kann. Die jungen PatientInnen befinden sich gesellschaftlich in einer sozioökonomisch anspruchsvollen Lebensphase und haben dazu eine hohe verbleibende Lebenserwartung. (68) Durch die Identifikation des Mortalitäts- und Rezidivrisikos sowie der Wahrscheinlichkeit eine andere vaskuläre Folgeerkrankung zu erleiden, werden sekundärpräventive Maßnahmen stark beeinflusst. (50)

In Hinblick auf die Mortalität besteht zwar im Vergleich zu älteren PatientInnen ein geringeres Risiko am Schlaganfall zu versterben, bei der Gegenüberstellung zur gleichaltrigen Gesamtbevölkerung ist dieses Risiko jedoch signifikant höher. (69) Eine Studie aus den Niederlanden zeigte im Zuge von Langzeit-Kontrolluntersuchungen zwischen 1980 und 2010, dass innerhalb des ersten Folgejahres nach dem Schlaganfall ein 2,4%iges bzw. nach 5 Jahren ein 5,8%iges Mortalitätsrisiko besteht; nach 20 Jahren liegt die Sterberate bei 26,8%. (70) Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben laut einer schwedischen Studie SchlaganfallpatientInnen im Alter von 18-44 Jahren ein zehnfach höheres Sterberisiko innerhalb der ersten vier Jahre nach dem Schlaganfall; bei 45-54-jährigen PatientInnen besteht wiederum ein sechsfach erhöhtes Risiko. (71)

Man unterscheidet prognostisch zwischen mortalitätsassoziierten Risikofaktoren und den direkten Todesursachen. Laut prospektiver multizentrischer Studienlage gehören das Alter über 35 Jahren, das männliche Geschlecht, der erneute zerebrale Infarkt sowie Komorbiditäten wie Herzerkrankungen und die arterielle Hypertoniespeziell zu jenen Faktoren, welche das Risiko erhöhen an einem Schlaganfall zu versterben. (72) Weitere Mortalitätsprädiktoren sind ein erhöhter Alkohol- und Nikotinkonsum, maligne Tumore, Atherosklerose im Rahmen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Epilepsie. (73) Auch die Kombination unterschiedlicher Risikofaktoren hat Auswirkungen auf das Sterberisiko. So zeigte eine norwegische Studie, dass das Sterberisiko innerhalb von 18 Jahren durch das Vorliegen eines einzelnen schlaganfallassoziierten Risikofaktors um 18,5%, bei zwei Risikofaktoren um 24,4% und bei drei oder mehr Faktoren um 53,1% steigt. (74) Die häufigsten direkten Todesursachen sind unter anderem schwere Herzerkrankungen (29%), maligne Tumorerkrankungen (20%), Infektionen (16%) und Schlaganfall-Rezidive (15%). (70) Generell sind rund die Hälfte der Todesfälle nach erlittenem Schlaganfall auf vaskuläre Rezidivereignisse (wie beispielsweise Herzinfarkte, Pulmonalarterienembolien und Schlaganfallrezidive) zurückzuführen. Aus diesen Studienergebnissen entstand die Hypothese, dass die mutmaßliche Infarktursache zeitlebens aktiv bleibt. (70)

Nicht nur der Schlaganfall selbst, sondern auch die daraus resultierenden vaskulären und zerebrovaskulären Folgeerkrankungen nehmen Einfluss auf die prognostische Lebensqualität und das Mortalitätsrisiko. (68)

Das 5-Jahres-Gesamtrisiko ein Schlaganfall-Rezidiv zu erleiden, ist mit einem 10%igen Risiko vergleichsweise wesentlich geringer als bei der älteren Population (26%ige Rezidivwahrscheinlichkeit). (68,75) Das jährliche Risiko eines erneuten zerebrovaskulären

Infarktes liegt bei 1,2-3%, das Risiko eines anderen vaskulären Folgeereignisses bei 0,5-1%. (48,76,77) In den darauffolgenden Jahren kommt es jedoch zu einem persistierenden Anstieg des kumulativen vaskulären Rezidivrisikos, sodass sich innerhalb von 20 Jahren ein Gesamtrisiko von 33% nach ischämischem Schlaganfall, 28% nach TIA und 12% nach ICB ergibt. (68) Im Vergleich dazu muss jedoch erwähnt werden, dass es laut einer schwedischen Langzeitstudie zwischen 1987 und 2006 insgesamt zu einer signifikanten Risikoreduktion von 55% bei Männern und 59% bei Frauen kam. Dies wurde unter anderem auf ein verbessertes Management von zerebrovaskulären Risikofaktoren und der Optimierung von sekundärpräventiven Maßnahmen zurückgeführt. (78)

Bestimmte Prädiktoren helfen dabei Hochrisiko-PatientInnen zu identifizieren. In Zusammenhang mit dem TOAST-Klassifikationssystem sind PatientInnen mit atherothrombotischen sowie kardioembolischen Schlaganfällen dem höchsten Rezidivrisiko ausgesetzt. (68,70) Auch klassische schlaganfallassozierte Risikofaktoren wie Atherosklerose, Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie wurden mit einem erhöhten Rezidivrisiko in Verbindung gesetzt. (72,79) Aber auch seltenere Pathologien wie zum Beispiel diverse hämatologische Erkrankungen (Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Protein-S- oder Protein-C-Mangel) stehen im Zusammenhang mit einem erhöhten Rezidivrisiko. (76) Auch hier zeigte sich wiederum eine Beziehung zwischen dem Rezidivrisiko und der Summe an bestehenden Risikofaktoren. (80)

Eine italienische multizentrische Studie konnte weiters eine signifikante Risikosteigerung durch den Abbruch einer antithrombotischen oder antihypertensiven Therapie nachweisen. Eine schlechte Therapieadhärenz bezüglich sekundärpräventiver Maßnahmen führt daher möglicherweise zu vermeidbaren Rezidiven oder einem schlechten funktionellen Outcome. (81) Das Hauptproblem hierbei ist insbesondere die häufig notwendigen medikamentöse Langzeittherapie, beispielsweise setzten in einer Studie aus Bosnien und Herzegowina rund ein Drittel der PatientInnen ein Jahr nach Schlaganfall mindestens eine Medikation selbstständig ab. (43)

Neben der Gefahr eines erneuten zerebrovaskulären Ereignisses wurde ein jährliches Myokardinfarktrisiko von 0,5-0,7% festgestellt. (72,80,82) Laut einer spanischen Studie zur Langzeitprognose junger SchlaganfallpatientInnen traten innerhalb einer 12-jährigen Nachsorge bei rund 10% der Kohorte eine nicht-zerebrale kardiovaskuläre Folgeerkrankung auf. (79)

Bei einem Schlaganfall im jungen Erwachsenenalter stehen in vielerlei Hinsicht auch der funktionelle Outcome sowie die psychosozialen Konsequenzen im Vordergrund. Dabei kann eine Kombination aus verschiedensten Faktoren die Prognose maßgeblich beeinflussen. Neben der Ätiologie, dem Schweregrad des Schlaganfalls und vorhandenen Komorbiditäten können auch Anforderungen aus dem sozialen Umfeld prognostische Auswirkungen haben. (48) Der funktionelle Outcome wird dabei in der Regel mittels der *modified Rankin Scale* (mRS) kategorisiert; dabei wird der alltägliche Behinderungsgrad nach erlittenem Schlaganfall auf einer numerischen Skala eingestuft (geringe Werte entsprechen geringerer Beeinträchtigung). Generell sind die Kurzzeitauswirkungen bei jungen PatientInnen günstiger als bei Älteren. (83) Im Rahmen der *FUTURE Study* (84), welche den funktionellen Outcome bei 18-50-jährigen SchlaganfallpatientInnen analysierte, lag bei einer durchschnittlichen Follow-Up-Zeit von 13,9 Jahren die Rate des günstigen funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) bei rund 55%. Faktoren wie höheres Alter, das weibliche Geschlecht, kardiovaskuläre Erkrankungen oder ein hoher Schlaganfallschweregrad begünstigen jedoch einen schlechten funktionellen Outcome. (84)

Die Auswirkungen eines Schlaganfalls auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind für junge PatientInnen aufgrund des potenziell prägnanten Einschnitts in einer psychosozial fordernden Lebensphase ein besonders wichtiger Faktor. (85) Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung leiden rund 60% der jungen PatientInnengruppe ein Jahr nach dem Schlaganfall an kognitiven Einschränkungen. (86) Besonders jene Betroffenen zeigen häufig Defizite in multiplen kognitiven Arealen, welche teilweise miteinander interagieren und somit das Kompensationsvermögen reduzieren können. (87,88)

In der Zeitperiode von rund 6 bis 12 Jahren nach Schlaganfall zeigen junge PatientInnen in 28-46% der Fälle depressive Symptome. Unter SchlaganfallpatientInnen besteht generell ein erhöhtes Suizidrisiko, wobei junge Erwachsene dabei speziell gefährdet erscheinen. (48) Bei 19% der jungen Schlaganfallgruppe kommt es innerhalb der darauffolgenden 12 Jahren zu einer Angststörung. (89) Rund 41% entwickeln eine Fatigue-Symptomatik, welche in Zusammenhang mit einer verminderten funktionellen Leistungsfähigkeit und dadurch reduzierten Informationsverarbeitungsschnelligkeit steht. (90) Der Anteil an sexuellen Dysfunktionen beträgt in der Gruppe der 18-45-Jährigen 22,5%. (91) Diese kommen in erster Linie durch das Zusammenwirken von multiplen Faktoren wie unter anderem neurologischen Defiziten oder psychologischen Auswirkungen zustande. (92)

Eine weitere Langzeitfolge, welche mit dem Schlaganfall assoziiert werden kann, ist das Auftreten einer Epilepsie. Dabei betroffen sind zwischen 2,4% und 14,4% der jungen PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall. (48) Bei den Betroffenen kommt es insbesondere in den ersten zwei Jahren nach dem Hirninfarkt gehäuft zu epileptischen Anfällen. (82) Es besteht auf lange Sicht gesehen ein Zusammenhang zwischen Epilepsie und einem schlechten funktionellen Outcome. (93)

1.2.3 Primär- und Sekundärprävention

Im Rahmen der Schlaganfallprävention differenziert man zwischen dem Management von zerebrovaskulären Risikofaktoren und der Identifikation von Ätiologien und deren zielgerichteten Therapie (50). Aufgrund der teils untypischen Risikofaktor- und Ursachenkonstellation ist diese Differenzierung besonders bei jungen PatientInnen von großer Bedeutung. (94)

Die Primärprävention bei RisikopatientInnen stützt sich dabei in erster Linie auf die Therapie von vaskulären Risikofaktoren sowie Behandlungsstrategien zur Optimierung von Lebensgewohnheiten. (95) Beispielsweise spielt die arterielle Hypertonie eine bedeutsame Rolle in der Pathophysiologie des Schlaganfalls, denn laut WHO sind rund 54% aller zerebrovaskulären Ereignisse mit erhöhtem Blutdruck verbunden. In mehreren klinischen Studien wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer optimalen antihypertensiven Therapie und der Blutdruckvariabilität nachgewiesen, was wiederum das Schlaganfallrisiko beeinflusst. Des Weiteren konnten Antihypertensiva mit einer signifikanten Risikoreduktion der schlaganfallassoziierten Mortalität in Verbindung gesetzt werden. (96) Ein primärpräventiver Nutzen durch glykämische Kontrolle bei Diabetes mellitus konnte bis dato nicht nachgewiesen werden, ebenso ist eine Statin-Therapie erst dann indiziert, wenn ein signifikantes 10-Jahres-Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses errechnet werden kann. (97)

Aus epidemiologischen Daten lässt sich ein Zusammenhang zwischen den Lebensstilassoziierten schädlichen Verhaltensweisen (z.B. Nikotinabusus) und dem frühzeitigen Auftreten von Schlaganfällen oder Subarachnoidalblutungen ableiten. (98,99) Neben Verhaltensänderungen wie Nikotin- und Alkoholkarenz liegt der Fokus der Primärprävention auch auf gesunder Ernährung, Gewichtskontrolle und ausreichender körperlicher Aktivität. Anhand von diversen Metaanalysen konnte eine Risikoreduktion

durch obst- und gemüsereiche Ernährung, salzarme Kost und regelmäßige Bewegung nachgewiesen werden. (100–102)

Die große Bedeutung der Sekundärprävention zeigt sich durch die kürzere Lebenserwartung junger SchlaganfallpatientInnen gegenüber gleichaltrigen Gesunden. Es sind neben dem optimalen Management der Risikofaktoren des Weiteren eine sekundärprophylaktische gerinnungs-hemmende Therapie und in einzelnen Fällen auch eine operative oder endovaskuläre Intervention nach dem Schlaganfall indiziert. (43) Die oben genannten Lebensstil-Modifikationen spielen auch hinsichtlich der Sekundärprävention eine große Rolle (103). Laut den geltenden Leitlinien der *American Heart Association* and *American Stroke Association* (AHA/ASA) wird empfohlen sekundärpräventiv vermehrt körperliche Aktivität und eine salzarme mediterrane Ernährung zu etablieren. (104) Die aktuelle Studienlage zur optimalen Therapie nach juvenilem Schlaganfall ist jedoch aufgrund der fehlenden Spezifität eingeschränkt auf jüngere Altersgruppen übertragbar. (103,104)

Bei arterieller Hypertonie wird laut AHA/ASA-Leitlinien eine antihypertensive Therapie zumindest ab Werten von >140mmHg systolisch bzw. >90mmHg diastolisch empfohlen. (103) In ausgewählten Fällen ist die Abklärung einer möglichen sekundären Hypertonie (z.B. Hyperaldosteronismus oder Nierenarterienstenose) indiziert.

Die therapeutische Einstellung der Hyperlipidämie nimmt nach aktuellem Wissensstand eine wichtige Schlüsselrolle in der Sekundärprävention ein. Hier gilt als First-line Therapie eine adäquate Behandlung mit Statinen. (105)

Diabetes mellitus hat generell als zerebrovaskulärer Risikofaktor eine höhere Mortalität, einen schlechteren Outcome und innerhalb der ersten 6 Monate nach Schlaganfall ein erhöhtes Rezidivrisiko zur Folge. In Kombination dazu besteht eine erhöhte Prävalenz für Komorbiditäten wie Adipositas, Hyperlipidämie und arterieller Hypertonie (= metabolisches Syndrom). Daher nimmt bei Diabetikern die Therapie jener Begleiterkrankungen einen besonderen Stellenwert in der Schlaganfallprävention ein. (43)

Das therapeutische Mittel der ersten Wahl bei Atherosklerose oder zerebraler Kleingefäßerkrankung ist eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure. (103) Liegt dem Schlaganfall eine kardioembolische Genese zugrunde, sollte die Einleitung einer oralen Antikoagulation evaluiert werden. (43) Bleibt die Schlaganfallursache unklar, ist als First-line Therapie eine antithrombotische Medikation mit einem Thrombozytenaggregationshemmer indiziert. (106)

1.2.4 Die GOAL-Initiative

Die zuvor erörterten Grundlagen des Schlaganfalls im jungen Erwachsenenalter haben unter anderem den Schwachpunkt, dass in Hinblick auf die Sekundärprävention und dessen zugehörigen Parametern, wie zerebrovaskuläre Risikofaktoren, Ätiologie und Langzeitprognose, in der Literatur noch wenig spezifische Daten vorhanden sind. (48) Als Konsequenz folgt daraus, dass aufgrund der geringen Anzahl an altersspezifischen Studien mit oftmals kleiner Studienkohorte bis dato keine ausreichend zielgerichtete Leitlinien für das spezifische Management des juvenilen Schlaganfalls vorhanden sind. (50)

Aus diesem Grund wurde das Projekt der *Global Outcome Assessment Life-long after stroke in young adults* (GOAL)-Initiative gestartet. Diese multizentrische internationale Studie hat sich zum Ziel gesetzt, mithilfe von globaler Datenanalyse ein weitgefächertes Informationsspektrum zum ischämischen Schlaganfall und ICB innerhalb der Alterskohorte 18-50 Jahren zu erlangen. Das Studiendesign umfasst eine Metaanalyse der altersspezifischen Ätiologien und Risikofaktoren, des funktionellen Outcomes, der Langzeitprognose sowie des Risikos von vaskulären Rezidivereignissen. Dies soll ermöglichen, die Unterschiede zwischen Geschlechtern, Altersgruppen, geographischen Regionen und Ethnizitäten verlässlich zu quantifizieren. (107)

Bis zum jetzigen Zeitpunkt involviert die Studie 30 Schlaganfallzentren in insgesamt 29 verschiedenen Ländern auf 6 Kontinenten. Damit wurden Daten von mehr als 10.000 PatientInnen erhoben, welche ausgewertet und für die Entwicklung aktueller Leitlinien verwendet werden können. (107)

Diese Diplomarbeit ist Teil der GOAL-Initiative am Studienzentrum Graz und trägt somit zur weiteren Analyse retrospektiv PatientInnendaten aus dem mitteleuropäischen Raum bei.

2. Material und Methoden

Die vorliegenden Daten wurden als retrospektive Teilstudie im Rahmen der einleitend erwähnten GOAL-Initiative erhoben. Als Bestandteil einer der aktuell 30 an der Hauptstudie mitbeteiligten Zentren ist es das Ziel dieser Arbeit, den Langzeitverlauf von jungen SchlaganfallpatientInnen an der Universitätsklinik für Neurologie am LKH-Universitätsklinikum, Medizinische Universität Graz zu erheben. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf vaskuläre Ereignisse und Rezidivkrankungen sowie deren Zusammenspiel mit der ursprünglichen Schlaganfallätiologie und zerebrovaskulären Risikofaktoren gelegt. In weiterer Folge soll somit ermöglicht werden, eine aussagekräftige internationale Analyse betreffend den funktionellen Outcome und der Langzeitprognose junger PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall, intrazerebraler Blutung oder transitorischer ischämischer Attacke zu unterstützen.

Somit befasst sich diese Arbeit folgende von der GOAL-Initiative formulierten

Fragestellungen: (107)

1. „Welche spezifischen Risikofaktoren lassen sich für junge SchlaganfallpatientInnen definieren?“
2. „Welche zugrundeliegenden Ursachen gibt es in diesem Zusammenhang?“
3. „Wie gestaltet sich der funktionelle Outcome beim jungen Schlaganfall?“
4. „Wie groß ist das Mortalitätsrisiko bzw. das Risiko eines rezidivierenden vaskulären Ereignisses?“
5. „Welche Unterschiede gibt es hinsichtlich der Risikofaktoren, Ursachen und Prognose bei PatientInnen mit unterschiedlichen klinischen Charakteristika?“

2.1 Literatursuche

Zum einleitenden Verständnis der Thematik wurde mithilfe der medizinischen Meta-Datenbank *PubMed* eine Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurde unter anderem mit folgenden *Medical Subject Headings* (MeSH)-Termini nach passender Fachliteratur gesucht: „young adult“, „adolescent“, „stroke“, „stroke/epidemiology“, „stroke/aetiology“, „stroke/classification“, „stroke/therapy“, „stroke/prevention & control“, „stroke/mortality“, „brain ischemia“ und „cerebrovascular disorder“.

Die Begriffskombinationen wurden in verschiedensten Konstellationen angewandt, um eine

möglichst aktuelle, studienbasierte Kenntnislage zusammenstellen zu können. Des Weiteren wurde das themenbezogene, rezent veröffentlichte Fachbuch *Ischaemic stroke in the young* als Literatursammlung zu Rate gezogen. (50)

2.2 PatientInnenselektion und Einschlusskriterien

Um eine repräsentative Kohorte zu gewährleisten, wurde das Stroke-Unit Register der Universitätsklinik für Neurologie Graz benutzt. In den 38 österreichischen Stroke-Units werden seit 2003 alle behandelten PatientInnen im österreichische Stroke-Unit Register dokumentiert, welches von der Gesundheit Österreich GmbH betreut wird und demographische wie klinische Daten erfasst.

Es wurden alle PatientInnen eingeschlossen, welche im Zeitraum von 1.1.2008-31.12.2017 im Alter von 17 bis 50 Jahren aufgrund eines Schlaganfalls (ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, intrazerebrale Blutung) an der Stroke-Unit der Universitätsklinik Graz behandelt wurden.

Folgende Ausschlusskriterien bestanden auf Basis der Richtlinien der GOAL-Initiative:(107)

- Traumatische intrazerebrale Blutungen
- Intrazerebrale Blutungen oder ischämische Schlaganfälle, welche unmittelbar durch Hirntumore verursacht wurden
- Subarachnoidalblutungen
- Zerebrale Sinusvenenthrombosen mit oder ohne intrazerebrale Blutungen bzw. mit oder ohne Stauungsinfarkten
- Iatrogene Schlaganfälle durch Operationen oder andere medizinische Interventionen
- Retinale Infarkte

Weiters wurden auf Basis der Richtlinien der GOAL-Initiative all jene PatientInnen von dieser Studie ausgeschlossen, welche bereits vor dem Beobachtungszeitraum einen Schlaganfall erlitten hatten.

Nach Auswertung der genannten Kriterien konnten im Studienzeitraum 365 PatientInnen identifiziert werden, welche den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Nachträglich wurden aus der Studie 15 PatientInnen ausgeschlossen, bei welchen retrospektiv die

ursprüngliche Aufnahmediagnose Schlaganfall auf Basis einer Reevaluation klinischer und radiologischer Befunde (durch SchlaganfallexpertInnen) widerrufen werden konnte; Beispiele dafür waren funktionelle Geschehen oder epileptogen bedingte passagere Symptome. Daraus ergab sich eine finale Kohorte von 350 PatientInnen.

2.3 Studiendesign und Datenerhebung

Die Baseline-Daten wurden aus dem Stroke-Unit Register pseudonymisiert extrahiert, sie enthielten neben demographischen Daten alle relevanten Informationen über den Index-Schlaganfall der studieneeigneten PatientInnen. Mithilfe des Krankenhausinformationssystems *openMEDOCS* (Medical documentation and communications system) wurden unter detaillierter Einsicht der jeweiligen PatientInnenakten die Follow-Up-Daten erhoben. Dieses digitale Informationssystem enthält gesammelt und archiviert die PatientInnendokumente sämtlicher medizinischer Einrichtungen des Krankenhausverbundes der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. (KAGes), welcher die große Mehrheit der Krankenhäuser mit Akutaufnahme in der Steiermark umfasst. Die erhobenen Follow-Up-Daten beinhalteten insbesondere relevante Informationen zur klinischen Nachsorge, zu zerebrovaskulären Risikofaktoren sowie vaskulären Rezidivereignissen, Morbidität und Mortalität (einschließlich Todesursachen).

Die vaskulären Risikofaktoren wurden wie folgt definiert. Eine arterielle Hypertonie wurde ab Blutdruckwerten von über 140/90mmHg und/oder einer laufenden Therapie mit Antihypertensiva gewertet. Eine Hyperlipidämie galt ab LDL-Cholesterinwerten von über 100mg/dl und/oder einer laufenden lipidsenkenden Therapie. Eine vorbestehende Diabetesmellitus-Diagnose wurde übernommen oder diesem Risikofaktor zugeordnet bei einem HbA1c-Spiegel von über 48mmol/mol. Der Risikofaktor Adipositas wurde anhand des Body-Mass-Index gemessen und galt ab einem Grenzwert von 30kg/m². Die Diagnose Alkoholabusus wurde folgendermaßen definiert: ein Alkoholkonsum von über 21 Einheiten bei Männern und über 14 Einheiten bei Frauen pro Woche (1 Einheit = 8g C₂H₅OH).

Nach Entlassung aus der Akutbehandlung des Schlaganfalls wurde eine ambulante Follow-Up-Untersuchung in der Schlaganfallambulanz nach drei Monaten durchgeführt, weitere Follow-Up-Untersuchungen wurden in der Regel jährlich empfohlen. Je nach Notwendigkeit und Krankheitsbild wurden diese Nachkontrollen individuell engmaschig durchgeführt. Aufgrund von Diskrepanzen in der Frequenz und Dauer der geplanten Follow-Up-

Untersuchungen wurde innerhalb des Beobachtungszeitraums auch die gesamte elektronische Krankenakte (siehe oben) zur Erfassung von möglichen Rezidivereignissen herangezogen.

Die erhobenen Variablen (*Tabelle 4*) wurden in Form einer Microsoft Excel Datenbank zusammengetragen.

Demographie	Schlaganfall Klassifikation	Zerebrovaskuläre Risikofaktoren
- Alter	- Oxfordshire Klassifikation	- Diabetes mellitus
- Geschlecht	- TOAST Klassifikation	- Arterielle Hypertonie
	- mRS vor dem Index-Ereignis	- Hyperlipidämie
Index-Ereignis	- mRS zum Zeitpunkt der Entlassung	- Vorhofflimmerarrhythmie
- Aufnahmedatum	- mRS zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung	- Adipositas
- Art des Index-Schlaganfalls	- “National Institutes of Health Stroke Scale” (NIHSS)	- Nikotinabusus
		- Alkoholabusus
		- Drogenabusus
Follow-Up	Vaskuläre Rezidivereignisse	
- Letzte Follow-Up-Untersuchung	- Rezidiv-Schlaganfälle, dazugehöriger Zeitrahmen und Art des Rezidivs	
- Mortalität, Todesursache und Todesdatum	- Andere vaskuläre Ereignisse, dazugehöriger Zeitrahmen und Art des vaskulären Ereignisses	

Tabelle 4: Zusammenfassung der erhobenen Variablen; (mRS=modified Rankin Scale)

2.4 Klassifikation des Studienkollektivs

Hinsichtlich der Schlaganfallgenese und des klinischen Erscheinungsbildes wurden bei dieser Arbeit zwei unterschiedliche Klassifikationssysteme dokumentiert. Zum einen kam das TOAST-Klassifikationssystem zur Verwendung, welches bereits zu Beginn dieser Diplomarbeit im *Kapitel 1.1.2* ausführlich erläutert wurde (*Tabelle 1*). Zum anderen wurde mithilfe der Oxfordshire Klassifikation der Schlaganfall einem von vier typischen Syndrom-Bildern zugeordnet. Mithilfe dieses Systems können die initialen klinischen Symptome einem typischen Schlaganfallbild und dabei grob einer bestimmten Hirntopographie zugeordnet werden. Es werden folgende vier Gruppen von Syndromen unterschieden: „total anterior circulation stroke“ (TACS), „partial anterior circulation stroke“ (PACS), „lacunar stroke“ (LACS) und „posterior circulation stroke (POCS)“-Syndrom. (108,109) Details dazu sind in *Tabelle 5* zusammengefasst.

In Bezug auf den Schweregrad des Index-Schlaganfalls wurden durch standardisierte Beurteilung der neurologischen Ausfallssymptomatik zwei etablierte Schlaganfallskalen angewandt. Zum Aufnahmezeitpunkt des akuten Schlaganfalls wurde die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) erhoben (*Tabelle 6*). Dabei handelt es sich um eine Graduierung des Schlaganfallsschweregrades, bei welcher in elf Teilbereichen eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 42 vergeben wird, um verschiedene neurologische Defizite zu beurteilen. (110,111)

Die *modified Rankin Scale* (mRS) ist ein Maß zur Einschätzung der funktionellen Beeinträchtigung nach dem Schlaganfall und wird in *Tabelle 7* ausführlich erläutert. Sie wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit sowohl zum Zeitpunkt des akuten Schlaganfalls als auch anamnestisch rückblickend vor dem Index-Schlaganfall und zum Teil bei Follow-Up-Untersuchungen erhoben. (112) In dieser Arbeit wurde als exzellenter funktioneller Outcome eine mRS von 0-1 Punkten definiert und ein ungünstiger Outcome mit 2-6 Punkten. Diese spezifische Einteilung wurde dahingehend gewählt, um die PatientInnengruppe mit exzellentem Outcome hervorzuheben, welche besonders im jungen Erwachsenenalter von großem Interesse ist. Dies steht im Einklang mit diversen Vorstudien zum Thema funktioneller Outcome bei jungen SchlaganfallpatientInnen. (Verweis auf folgenden Quellen: (77,113))

Oxfordshire-Klassifikation	
TACS	<p>Zum Zeitpunkt des größten Defizits, Kombination aus folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> · unilaterales motorisches und/oder sensorisches Defizit kontralateral zur Hirnläsion (mind. zwei von drei Modalitäten betroffen: obere Extremität, untere Extremität oder Gesicht); · homonyme Hemianopsie; · höhere zerebrale Dysfunktionen wie z.B. Aphasie, Dyspraxie, Neglekt;
PACS	<p>Zum Zeitpunkt des größten Defizits, Kombination aus folgenden Punkten</p> <ul style="list-style-type: none"> · mind. zwei der Kriterien des TACS-Syndroms zutreffend; · rein höhere kortikale Dysfunktion oder rein motorisches bzw. sensorisches Defizit (weniger ausgeprägt als beim LACS-Syndrom);
LACS	<p>Zum Zeitpunkt des größten Defizits, eines der folgenden klinischen Bilder:</p> <ul style="list-style-type: none"> · rein motorisches, sensorisches oder sensomotorisches Defizit ohne kortikale Zeichen · Ataktische Hemiparese; · „Dysarthria-clumsy-hand“-Syndrom · akute Bewegungsstörung
POCS	<p>Zum Zeitpunkt des größten Defizits, eines der folgenden klinischen Bilder:</p> <ul style="list-style-type: none"> · isolierte Hemianopsie · Störung der Okulomotorik · Hirnstamm-Zeichen; · zerebelläre Dysfunktion · ipsilaterale Hirnnervenparese (III-XII) mit kontralateralem motorischen und/oder sensorischen Defizit · Bilaterales motorisches und/oder sensorisches Defizit

Tabelle 5: Oxfordshire-Klassifikation; Übersicht der Gruppeneinteilung; (108, 109)
(TACS=total anterior circulation stroke; PACS=partial anterior circulation stroke; LACS=lacunar stroke;
POCS=posterior circulation stroke)

National Institutes of Health Stroke Scale			
Parameter	Befund (Punkte)	Parameter	Befund (Punkte)
Vigilanz	0 - Wach, genau antwortend 1 - somnolent, durch Reiz erweckbar; 2 - soporös, wiederholte Stimulation nötig oder lethargisch 3 - komatös	Orientierung (Name, aktueller Monat)	0 - beide Antworten richtig 1 - eine Antwort richtig; bzw. der Patient/die Patientin kann nicht sprechen 2 - keine Antwort richtig; bzw. aphasisch oder stuporös
Motorische Aufforderungen (Augen-/Handbewegung)	0 - beide Befehle richtig ausgeführt 1 - ein Befehl richtig ausgeführt 2 - kein Befehl richtig ausgeführt	Gesichtsfeld (alle 4 Quadranten)	0 - Normales Gesichtsfeld 1 - Quadrantenanopsie 2 - komplette Hemianopsie 3 - Blindheit
Okulomotorik (horizontale Bewegung)	0 - Keine Blicklähmung bei horizontaler Bewegung 1 - partielle Blickparese 2 - starke Abweichungen bzw. komplette Blickparese bds.	Fazialisparese (lachen, Augen zusammenkneifen)	0 - normale, symmetrische Bewegung 1 - geringe Parese (Asymmetrie aber glatte Nasolabialfalte) 2 - Parese: untere Gesichtshälfte 3 - Parese: oberer & unterer Gesichtsbereich
Motorik der oberen Extremität pro Seite (Vorhalteversuch: 10 Sek., 90° im Sitzen)	0 - kein Absinken 1 - Absinken ohne Berührung der Unterlage 2 - partielle Überwindung: keine vollständige Extension möglich oder Absinken mit Berührung der Unterlage 3 - keine Bewegung gegen die Schwerkraft möglich 4 - keine Bewegung (Plegie)	Motorik der unteren Extremität pro Seite (Vorhalteversuch: 5 Sek., 30° im Liegen)	0 - kein Absinken 1 - Absinken ohne Berührung der Unterlage 2 - partielle Überwindung: keine vollständige Extension möglich oder Absinken mit Berührung der Unterlage 3 - keine Bewegung gegen die Schwerkraft möglich 4 - keine Bewegung (Plegie)
Ataxie der Extremitäten	0 - keine Ataxie, keine Plegie 1 - eine Extremität betroffen 2 - zwei oder mehr Extremitäten betroffen	Sensibilität (Gesicht, Extremitäten und Stamm)	0 - Normalbefund; 1 - partieller Ausfall (asymmetrisch bzw. Reaktion bei schmerzhaftem Stimulus) 2 - schwerer oder kompletter Ausfall
Aphasie	0 - Sprache normal 1 - Wortverwechslungen, milde bis mäßige Aphasie 2 - kaum Kommunikation möglich, schwere Aphasie 3 - stumm, globale Aphasie	Dysarthrie	0 - Keine Artikulationsstörungen 1 - einzelne Wörter verwaschen, milde bis mäßige Dysarthrie 2 - schlechte bis nahezu unverständliche Artikulation
Neglekt	0 - Wahrnehmung uneingeschränkt bds. 1 - Hemineglect bzw. in einer Modalität (taktil oder visuell) 2 - kompletter Neglect bzw. Hemineglect in mehr als einer Modalität		

Tabelle 6: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); (110, 111)

mRS	Befund
0	keine Beeinträchtigung
1	vorhandene Symptome aber keine Beeinträchtigung der alltäglichen Verrichtungen
2	leichte Beeinträchtigung der alltäglichen Verrichtungen; es wird jedoch keine fremde Hilfe benötigt
3	geringe Beeinträchtigung; fremde Hilfe wird benötigt, jedoch selbstständig mobil
4	deutliche Beeinträchtigung; Immobilität, angewiesen auf fremde Hilfe beim Gehen und bei der Körperpflege
5	schwere Beeinträchtigung; Bettlägerigkeit und Inkontinenz, angewiesen auf permanente Pflege
6	Exitus letalis

Tabelle 7: modified Rankin Scale (mRS); (112)

2.5 Statistische Analyse

Im Rahmen der statistischen Datenanalyse kamen sowohl das Programm *Microsoft Excel* als auch die Statistik- und Analyse-Software *SPSS Statistics* zum Einsatz.

Zur Beschreibung der Studienkohorte wurde in erster Linie deskriptive Statistik angewandt. Dabei wurden nominale und ordinale Werte durch die berechneten Häufigkeiten und Prozentanteile mittels Balken-, Punkt- und Kreisdiagramme graphisch dargestellt. Des Weiteren wurde jeweils das zugehörige arithmetische Mittel bzw. der Median und die Spannweite bzw. die Standardabweichung errechnet.

Im analytischen Teil wurden kategoriale Variablen mittels dem Chi-Quadrat-Test verglichen und die Odds Ratios zur Messung der Effektstärke gemeinsam mit deren Konfidenzintervallen berechnet. Zur Analyse von kategorialer mit kontinuierlicher Variablen wurde bei normalverteilten Variablen der t-Test verwendet, bei nicht-normalverteilten Variablen kamen nichtparametrische Tests wie der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der Studienpopulation

Demographie:

Unter Berücksichtigung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien umfasste die finale Studienkohorte der Universitätsklinik für Neurologie Graz 350 PatientInnen, wovon 208 (59%) männlich und 142 (41%) weiblich waren. Zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls ergab sich innerhalb der Population ein Altersdurchschnitt von 40,9 ($\pm 8,2$) Jahren. Bei der Gegenüberstellung beider Geschlechter zeigte sich, dass die männliche Population im Durchschnitt mit 41,6 ($\pm 8,2$) Jahren geringfügig älter als die weibliche Population mit 39,9 ($\pm 8,1$) Jahren war. Die Daten wurden in *Tabelle 8* und *Abbildung 1* zusammengefasst.

Geschlecht & Alter		
	n (%)	Alter (Jahren)
männlich	208 (59%)	41,6 ($\pm 8,2$)
weiblich	142 (41%)	39,9 ($\pm 8,1$)
gesamt	350 (100%)	40,9 ($\pm 8,2$)

Tabelle 8: Altersdurchschnitt im Geschlechtervergleich;

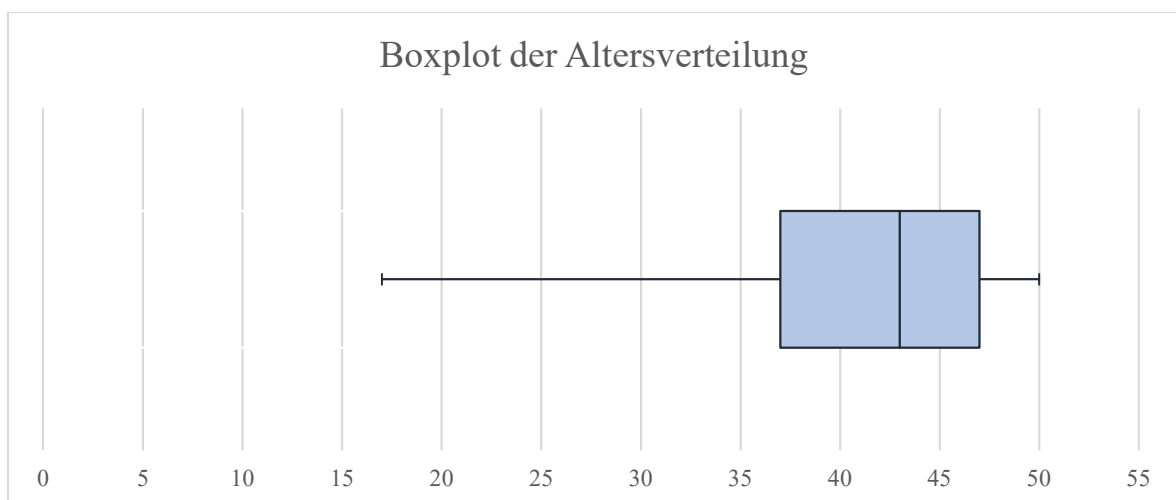


Abbildung 1: Altersverteilung in Jahren innerhalb der Studienkohorte, graphische Darstellung als Boxplot; (Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximum)

Zur Illustration der Verteilung wurden Altersgruppen definiert und mithilfe eines Balkendiagramms in Form von einer Alterspyramide dargestellt (*Abbildung 2*). Die mit Abstand größte Gruppe umfasste dabei 222 (63,4%) PatientInnen in der Alterskategorie der 41-50-Jährigen.

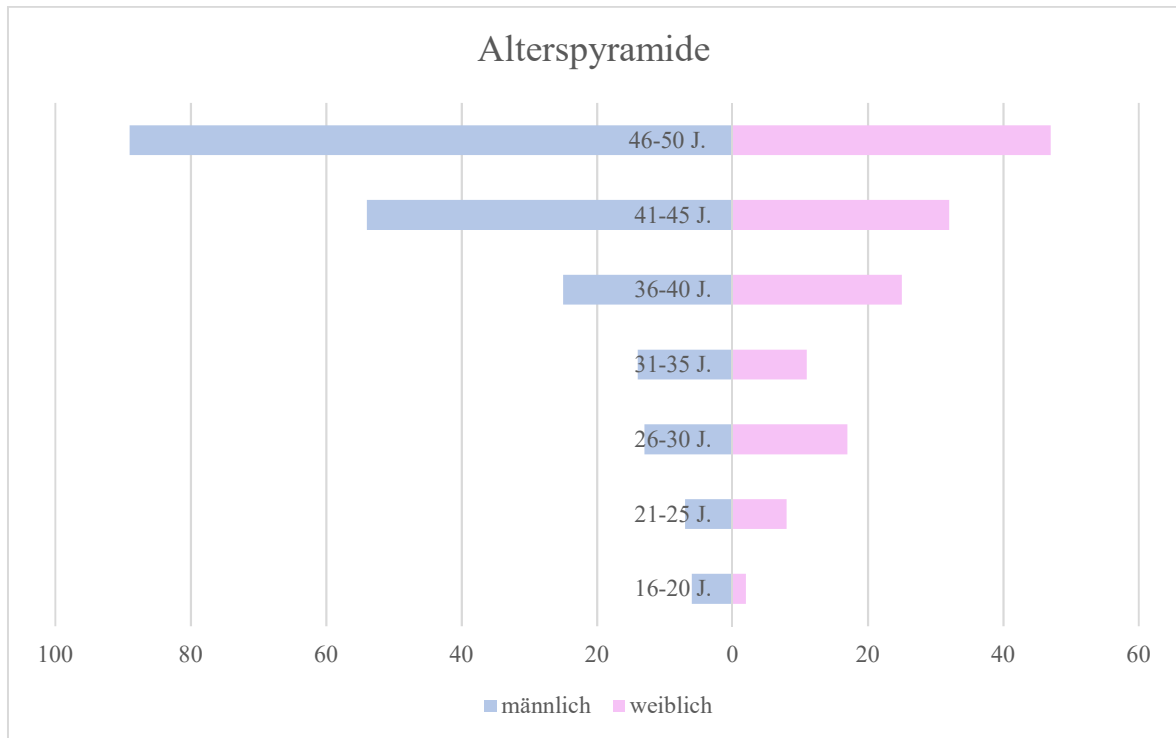


Abbildung 2: Alterspyramide im Geschlechtervergleich; (J.=Jahre)

Schlaganfall Klassifikationen:

Wie bereits in *Kapitel 2* ausführlich beschrieben, wurde in unserer Kohorte zwischen drei verschiedenen Schlaganfallformen differenziert. Bezüglich des Index-Ereignisses zeigte sich eine Verteilung von 279 (80%) PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall (IS), 49 (14%) PatientInnen mit einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) und 22 (6%) PatientInnen mit einer intrazerebralen Blutung (ICB).

Zwischen den beiden Geschlechtern war die Verteilung der Schlaganfall-Subtypen weitgehend vergleichbar (siehe *Abbildungen 3 und 4*).

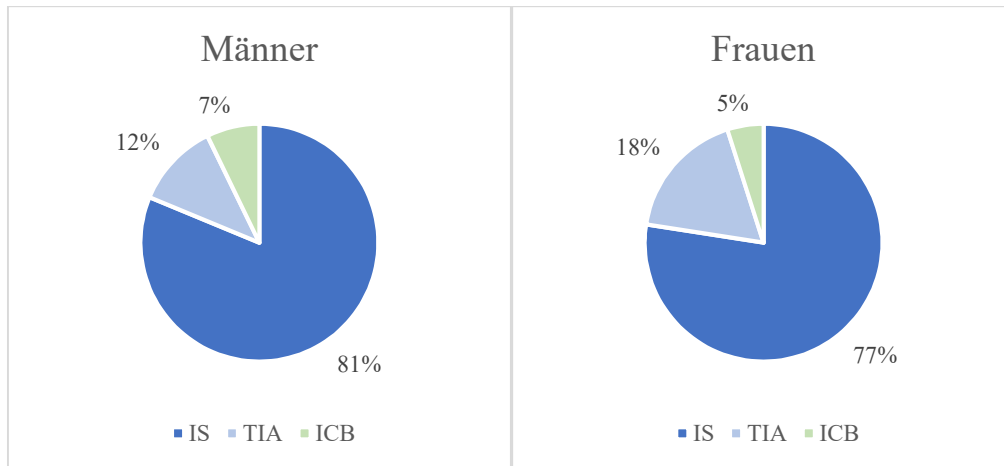


Abbildung 3: Index-Ereignis: männliche Schlaganfall-Subtypen;
(IS=ischämischer Schlaganfall; TIA= transitorische ischämische Attacke;
ICB= intrazerebrale Blutung)

Abbildung 4: Index-Ereignis: weibliche Schlaganfall-Subtypen;

Zur Klassifizierung der Schlaganfallätiologie wurde zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls jeder Patient und jede Patientin an der Stroke-Unit der Universitätsklinik Graz einer Kategorie des TOAST-Klassifikationssystems zugeordnet. Besonders die Mehrheit an unklarer Ätiologie (58%, n=188) in dieser Alterskohorte zeigt die Notwendigkeit vermehrter Forschung im Bereich des jungen Schlaganfall auf. Hierbei muss allerdings erwähnt werden, dass diese Klassifikation zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Akutbehandlung der Schlaganfallspezialeinheit erhoben wurde und die vollständige ätiologische Abklärung (inklusive Zusatzuntersuchungen) im klinischen Alltag oft erst im weiteren stationären oder ggf. ambulanten Verlauf abgeschlossen wird. Details bezüglich der genauen Aufteilung können der *Abbildung 5* entnommen werden.

In Hinblick auf das klinische Krankheitsbild und die Schlaganfalllokalisation innerhalb der gewählten Studienpopulation kam das Oxfordshire-Klassifikationssystem zur Anwendung. Dabei wurden 41% der Studienkohorte dem „partial anterior circulation stroke“ (PACS)-, 29% dem „posterior circulation stroke“ (POCS)-, 13% dem „lacunar stroke“ (LACS)- und 7% dem „total anterior circulation stroke“ (TACS)-Syndrom zugeordnet (*Abbildung 6*).

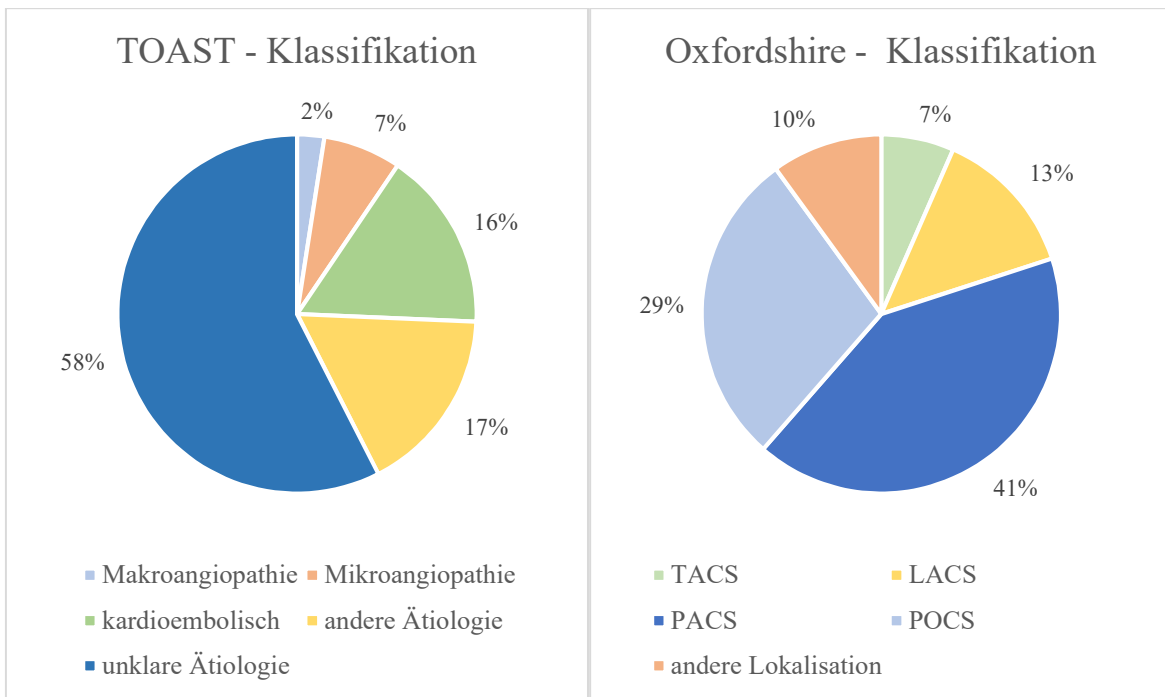


Abbildung 5: TOAST-Klassifikation;

Abbildung 6: Oxfordshire-Klassifikation;
 (TACS= total anterior circulation stroke;
 PACS=partial anterior circulation stroke;
 LACS=lacunar stroke,
 POCS= posterior circulation stroke)

Um eingangs den Schweregrad des Schlaganfalls standardisiert erfassen zu können, wurde anhand der klinischen Symptomatik die in *Kapitel 2* ausführlich beschriebene *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) erhoben. Rund die Hälfte der PatientInnen (n=166, 47%) befand sich auf der Skala zwischen 1 und 4 Punkten, was per definitionem einem leichten Schlaganfall („minor stroke“) entspricht. 92 (26%) Personen erreichten NIHSS-Werte von 5 bis 15 Punkten und bei einem Fünftel (n=70, 20%) entsprach der NIHSS-Wert gleich 0. Der Punktwert 0 kommt dann zustande, wenn der Patient oder die Patientin Symptome aufweist, welche von der NIHSS nicht erfasst werden (z.B. Vertigo) oder wenn sich die Akutsymptomatik zum Zeitpunkt des Eintreffens in der Notaufnahme bereits zurückgebildet hat.

Insgesamt 22 PatientInnen (6%) erlitten ein schweres Schlaganfallssyndrom (NIHSS ≥ 15). Im Median lag der NIHSS-Wert bei 2 Punkten. Eine genaue Aufschlüsselung der Punktwerte ist der *Abbildung 7* zu entnehmen.

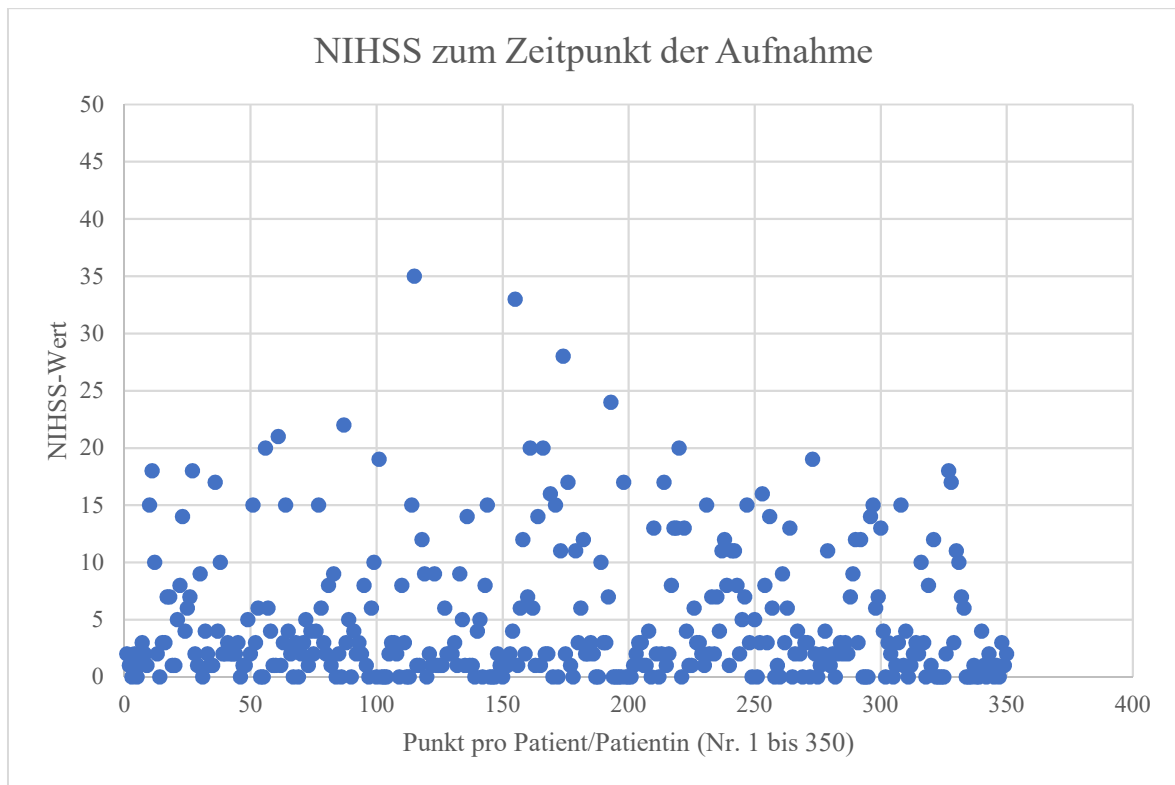


Abbildung 7: Verteilung der SchlaganfallpatientInnen auf der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls; Darstellung anhand einer Schweregrad-Punktewolke; (Nr.=Nummer)

Risikofaktoren:

Im Rahmen der Datenerhebung wurde die Verteilung der Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Stroke-Unit und zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung ermittelt. Einer der drei häufigsten bestehenden zerebrovaskulären Risikofaktoren war dabei die arterielle Hypertonie. Diese Komorbidität blieb im Verlauf, bei einer geringen Zunahme von +1,4% zwischen dem Index-Schlaganfall (n=121, 35%) und dem letzten Follow-Up (n=126, 36%), als relativ konstant. Wie in *Tabelle 9* ersichtlich, kam es jedoch zu einer starken Zunahme (+18,3%) an Hyperlipidämie-PatientInnen zwischen dem Index-Ereignis und den Follow-Up-Untersuchungen. Ein günstiger Trend zeichnete sich bei den RaucherInnen ab, da zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up um 8,9% weniger PatientInnen rauchten als zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfall. Die genaue Aufschlüsselung der Risikofaktorhäufigkeiten und deren Trends innerhalb des medianen Follow-Up-Zeitrahmens von 3 Jahren, ist *Tabelle 9* zu entnehmen.

Risikofaktoren			
	Index-SA: n (%)	Follow-Up: n (%)	Prozent. Differenz
Arterielle Hypertonie	121 (35%)	126 (36%)	+1,4%
Hyperlipidämie	96 (27%)	160 (46%)	+18,3%
Diabetes mellitus	21 (6%)	27 (8%)	+1,7%
Nikotinabusus	139 (40%)	108 (31%)	-8,9%
Adipositas	k.A.	74 (21%)	/
VHFA	12 (3%)	12 (3%)	0,0%
Alkoholabusus	38 (11%)	20 (6%)	-5,1%
Drogenabusus	k.A.	5 (1%)	/

Tabelle 9: Verteilung der Risikofaktoren; (k.A. = keine Angaben, Index-SA=Index-Schlaganfall; VHFA = Vorhofflimmerarrhythmie)

Anzahl der Risikofaktoren	n (%)
Keine Risikofaktoren	63 (18%)
1 Risikofaktor	108 (31%)
2 Risikofaktoren	85 (24%)
3 Risikofaktoren	62 (18%)
4 Risikofaktoren	25 (7%)
5 Risikofaktoren	5 (1%)
6 Risikofaktoren	2 (1%)
Arithmetischer Mittelwert	1,7 Risikofaktoren

Tabelle 10: Gesamtanzahl an Risikofaktoren pro Patienten/Patientin;

Neben der Aufschlüsselung der einzelnen zerebrovaskulären Risikofaktoren wurde die Gesamtanzahl an Risikofaktoren pro Patienten und Patientin erhoben. In der gesamten Kohorte wiesen 18% der 350 PatientInnen zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung keinen zerebrovaskulären Risikofaktor auf. 55% hatten einen oder zwei Risikofaktoren, 27% der Kohorte besaßen mehr als zwei Risikofaktoren. Im Durchschnitt ergab sich eine Anzahl von rund 2 Risikofaktoren pro Patienten oder Patientin. Details sind in der *Tabelle 10* zu entnehmen.

3.2 Der zeitliche Verlauf

Follow-Up

Follow-Up-Daten aus der Schlaganfall-Ambulanz konnten bei den PatientInnen dieser Kohorte bis zu einer medianen Zeitperiode von 3 Jahren und einem Monat (Interquartilsabstand 9-70 Monate) nach dem Index-Ereignis erhoben werden. Innerhalb der Kohorte gab es eine große Zeitspannweite der Follow-Up-Untersuchungen, beispielsweise nahmen einige PatientInnen die empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen trotz Empfehlung nicht wahr. Dies hatte zur Folge, dass schlaganfall-spezifische Follow-Up-Daten zum Teil nicht vollständig erhoben werden konnten. Der längste Follow-Up-Zeitraum wiederum lag bei rund 10 Jahren.

Aufgrund dieser sehr unterschiedlichen Nachsorgezeiten wurden bei der Datenerhebung (insbesondere hinsichtlich der Rezidivereignisse) nicht nur die Routinekontrolluntersuchungen der Schlaganfallambulanz, sondern Informationen aus der gesamten elektronischen Krankenakte (siehe *Kapitel 2.3*) miteinbezogen.

Funktioneller Outcome

Zur objektiven Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung durch den Schlaganfall wurde die *modified Rankin Scale* (mRS) an drei bestimmten Zeitpunkten analysiert: der Zustand vor dem Index-Schlaganfall, zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Stroke-Unit auf die Normalstation sowie zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung.

Wie bereits im *Kapitel 2.4* erläutert, wurde in dieser Arbeit ein exzellenter funktioneller Outcome mit Punktwerten auf der mRS zwischen 0 und 1 definiert, jeder weitere

Schwergrad der funktionellen Beeinträchtigung wurde als ungünstiger Outcome mit einer mRS von 2 bis 6 Punkten zusammengefasst.

Vor dem Index-Schlaganfall bestand bei 95% (n=333) der PatientInnen keine funktionelle Beeinträchtigung. 172 (49%) PatientInnen zeigten bereits bei der Entlassung aus der Stroke-Unit einen exzellenten Outcome, 178 (51%) hingegen einen ungünstigen Outcome, wobei drei PatientInnen noch auf der Stroke-Unit unmittelbar am Index-Ereignis verstarben.

Im Follow-Up zeigte sich eine signifikante Verbesserung des funktionellen Outcomes, der prozentuelle Anteil an PatientInnen mit exzellentem Outcome stieg von 49% auf 79%. Im Gegensatz dazu bestand weiterhin bei 52 (21%) PatientInnen zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up ein ungünstiger Outcome. Bei 97 PatientInnen konnte nach dem Index-Ereignis keine mRS mehr rekonstruiert werden. Eine genaue Aufschlüsselung der Punkteverteilung wurde in *Abbildung 8* dargestellt.

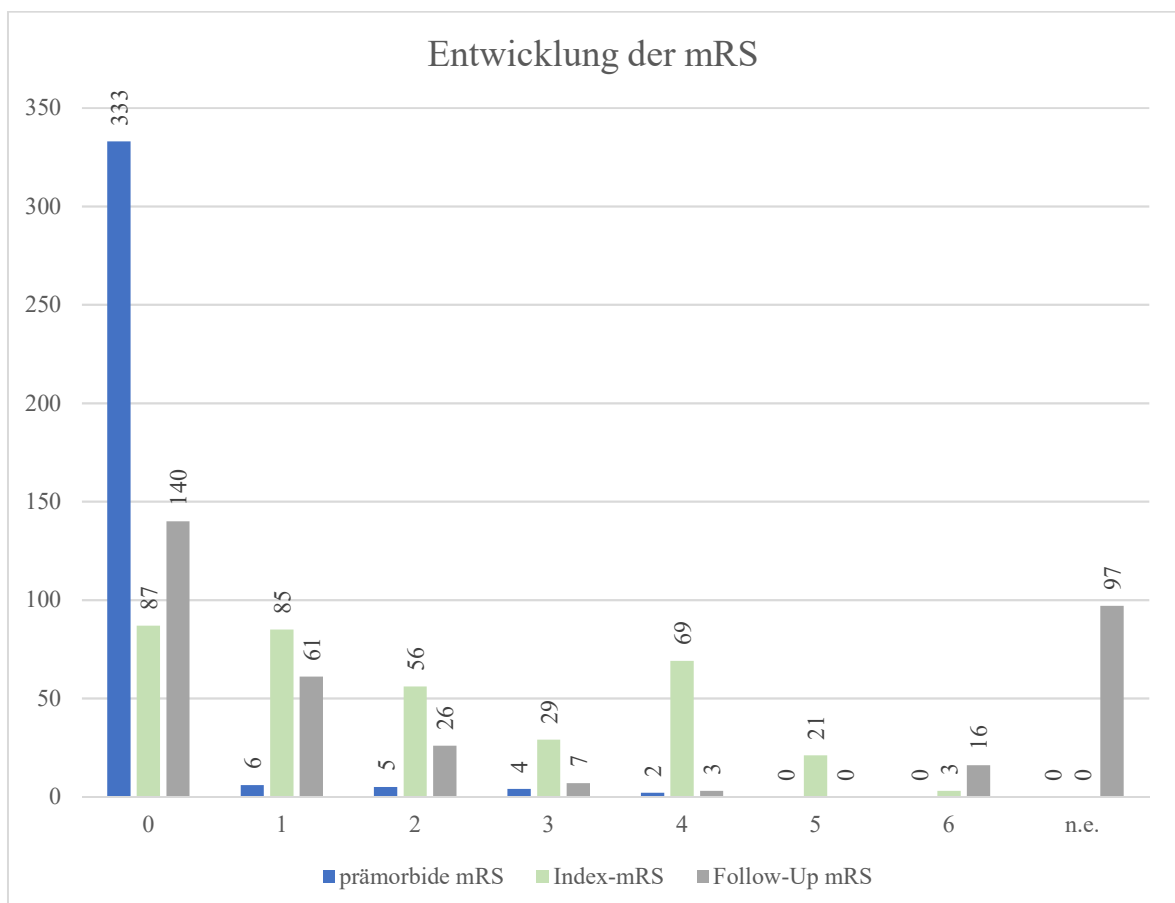


Abbildung 8: Die modified Rankin Scale (mRS) im zeitlichen Verlauf; (n.e.=nicht erhebbar)

3.3 Vaskuläre Rezidivereignisse, Morbidität und Mortalität

Innerhalb der PatientInnenkohorte traten im Beobachtungszeitraum insgesamt 32 (9,1%) Schlaganfall-Rezidive und 12 (3,4%) andere vaskuläre Ereignisse wie beispielsweise ein Myokardinfarkt oder eine Pulmonalarterienembolie auf. Die Schlaganfall-Rezidive (SA-Rezidive) unterteilten sich wie folgt: 16 (50%) ischämische Schlaganfälle (IS), 13 (40,6%) TIA sowie 3 (9,4%) ICB (*Abbildung 9*). In einem Fall trat im Verlauf des Beobachtungszeitraumes sowohl ein ischämischer Schlaganfall als auch eine rezidivierende TIA auf. Handelte es sich beim Index-Ereignis um einen ischämischen Schlaganfall, kam es bei 15 PatientInnen zu einem weiteren ischämischen Rezidiv, bei 12 zu einer TIA und nur bei einer Person zur ICB. Zwei von drei rezidivierenden ICB folgten auf einen hämorrhagischen Index-Schlaganfall.

Im Median vergingen zwischen dem Index-Schlaganfall und dem SA-Rezidiv 12 Monate (Interquartilsabstand 4-25 Monate), dabei lag das Minimum bei weniger als einem Monat und das Maximum bei 70 Monaten. Die genaue Aufschlüsselung ist in *Tabelle 11* enthalten.

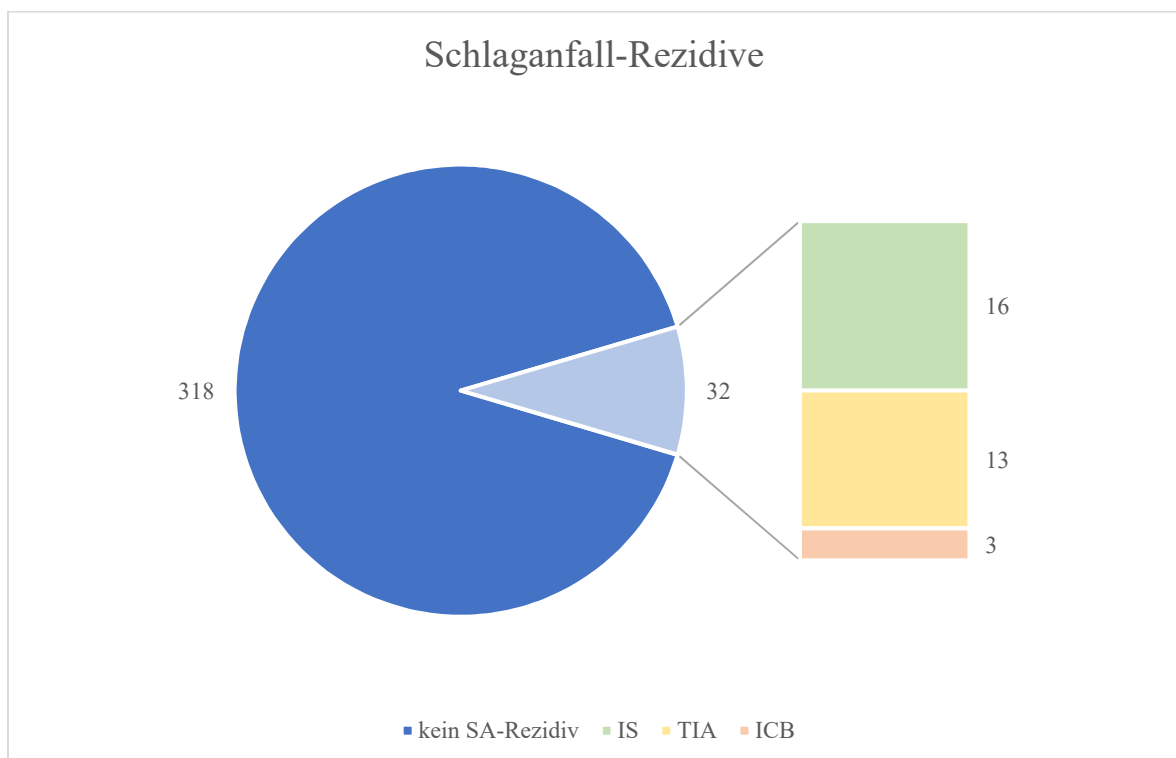
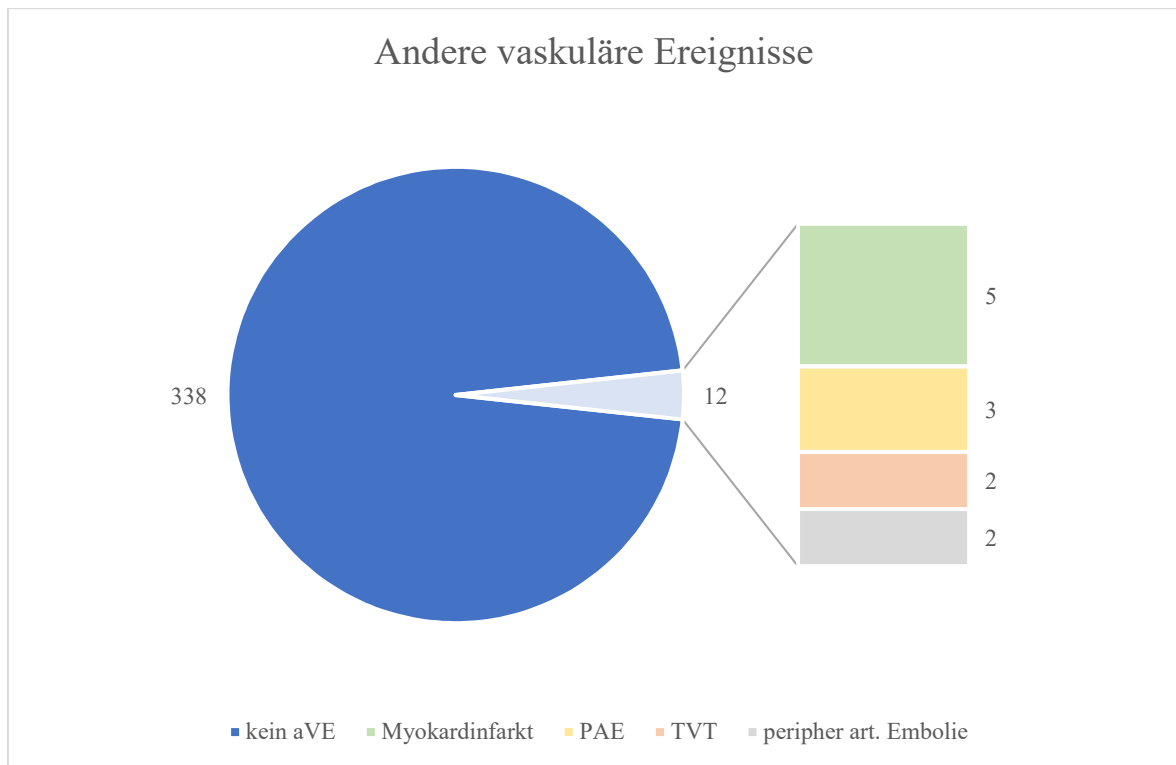


Abbildung 9: Anteil der Schlaganfall-Rezidive innerhalb der Kohorte; Aufschlüsselung der Rezidiv-Subtypen; (SA=Schlaganfall; IS=ischämischer Schlaganfall; TIA=transitorische ischämische Attacke; ICB=intrazerebrale Blutung)



*Abbildung 10: Anteil und Unterteilung der anderen vaskulären Ereignisse;
 (aVE=anderes vaskuläres Ereignis; PAE= Pulmonalarterienembolie; TVT= tiefe Venenthrombose, art.
 Embolie= arterielle Embolie)*

Im Rahmen der Erhebung der vaskulären Rezidive wurden in dieser Arbeit auch andere vaskuläre Ereignisse (aVE) miteinbezogen, welche in Zusammenhang mit dem Index-Schlaganfall stehen könnten. Insgesamt 12 von 44 PatientInnen erlitten innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein aVE; diese Subgruppe unterteilte sich wiederum in 5 Myokardinfarkte, 3 Pulmonalarterienembolien (PAE), 2 tiefe Venenthrombosen (TVT) und 2 peripher-arterielle Embolien. In *Abbildung 10* befindet sich zur graphischen Darstellung dieser Aufteilung ein Kreisdiagramm.

Im Median vergingen zwischen dem Index-Schlaganfall und einem aVE ein Jahr und ein Monat (Interquartilsabstand 8-20 Monate). Hierbei wurde eine minimale Zeitperiode von einem Monat und ein Maximum von 71 Monaten erhoben. (*Tabelle 11*)

Zeitperiode bis zu den vaskulären Rezidivereignissen (in Monaten)					
	SA-Rezidiv (IS+TIA+ICB)	IS	TIA	ICB	aVE
Median	12	11	17	30	13
IQA	4-24,5	4-14	5-39	15,5-50	8-20
Mittelwert	18,2 (±18,2)	12,3 (± 11,7)	21,5 (± 17,7)	33,7 (± 28,3)	25,2 (± 22,1)
Minimum	<1	<1	1	1	1
Maximum	70	48	63	70	71

Tabelle 11: Zeitperioden in Monaten zwischen Index-Schlaganfall und dem Auftreten eines vaskulären Rezidivereignisses; (IQA= Interquartilsabstand; SA=Schlaganfall; IS=ischämischer Schlaganfall; TIA=transitorische ischämische Attacke; ICB=intrazerebrale Blutung; aVE=anderes vaskuläres Ereignis)

Insgesamt 18 (5,1%) SchlaganfallpatientInnen verstarben innerhalb der beobachteten Zeit. Die Todesursachen unterteilten sich wie folgt (siehe *Tabelle 12*): sieben PatientInnen verstarben an einem Schlaganfall (davon vier infolge des Index-Ereignisses, weitere drei an Rezidivereignissen), weitere vier an einem HerzKreislaufversagen, drei an einer Infektion (zwei Pneumonien, eine Sepsis bei ascendierender Nephritis) und vier PatientInnen an einer malignen Tumorerkrankung. Einer der PatientInnen verstarb bereits 4 Tage nach dem Index-Schlaganfall, der letzte Todesfall wurde nach rund 8 Jahren und 2 Monaten verzeichnet, der Median lag bei 15 Monaten.

Todesursachen	Anzahl an PatientInnen (%-Anteil der Gesamtkohorte)
Schlaganfall	7 (2%)
HerzKreislaufversagen	4 (1,1%)
Infektion	3 (0,9%)
Maligne Tumorerkrankung	4 (1,1%)

Tabelle 12: Verteilung der unterschiedlichen Todesursachen;

Assoziation zu Demographischen Faktoren:

Die wichtigsten Zielvariable dieser Arbeit wurden definiert als die Gruppe der Schlaganfall-Rezidive und andere vaskuläre Rezidivereignisse, welche innerhalb des Beobachtungszeitraums nach Index-Schlaganfall aufgetreten waren. Diese zwei Parameter sollen nachfolgend in Assoziation mit unterschiedlichen demographischen und klinischen Variablen gebracht werden, um potenzielle Schlussfolgerungen zu Prognose und Sekundärprävention des jungen Schlaganfalls zu ermöglichen.

Im direkten Geschlechtervergleich konnten keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich des Risikos für ein vaskuläres Rezidivereignis festgestellt werden (*Tabelle 13*). Es konnte allerdings gezeigt werden, dass das höhere Alter einen statistisch signifikanten Einfluss auf den gemeinsamen Endpunkt „Schlaganfall-Rezidiv und/oder anderes vaskuläres Ereignis“ (SR/aVE) darstellt ($p=0.001$). Bei PatientInnen mit einem SR/aVE bestand zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls ein höherer Altersdurchschnitt ($44,6\pm 5,4$ Jahre vs. $40,4\pm 8,4$ Jahre) als bei jenen ohne vaskulärem Rezidivereignis. Betrachtet man jedoch die Schlaganfall-Rezidive an sich, kann kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,17$).

<i>Einfluss von Geschlecht auf vaskuläre Rezidivereignisse</i>					
	Kohorte	Anzahl der Rezidive (%)	OR	95% KI	p-Wert
Männer	SR	20/208 (9,6%)	1,15	0,55-2,44	0,71
	SR/aVE	28/208 (13,5%)	1,23	0,64-2,36	0,54
Frauen	SR	12/142 (8,5%)	0,87	0,41-1,84	0,71
	SR/aVE	16/142 (11,3%)	0,82	0,42-1,57	0,54
<i>Assoziation von Alter zu vaskulären Rezidivereignissen</i>					
	Kohorte	Rezidiv	Kein Rezidiv	p-Wert	
Altersdurchschnitt	SR	43,3 ($\pm 5,8$)	40,7 ($\pm 8,4$)	0,17	
	SR/aVE	44,6 ($\pm 5,4$)	40,4 ($\pm 8,4$)	0,001	

Tabelle 13: Assoziation von Geschlecht und Alter zu vaskulären Rezidivereignissen; (SR=Schlaganfall-Rezidiv; SR/aVE=Schlaganfall-Rezidiv und/oder anderes vaskuläres Ereignis; OR= Odds Ratio; KI= Konfidenzintervall)

Prädiktoren für den funktionellen neurologischen Outcome

Es konnte bereits in der deskriptiven Statistik gezeigt werden, dass in unserer jungen Schlaganfallkohorte eine starke Tendenz zu einem exzellenten funktionellen Outcome besteht. Wie in *Tabelle 14* ersichtlich, war ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls ein statistisch signifikanter Prädiktor für einen exzellenten funktionellen Outcome (mRS 0-1 Punkte zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up).

Ein geschlechtsspezifischer Trend konnte hingegen nicht aufgezeigt werden. SR/aVE standen in deutlich negativer Assoziation zu einem exzellenten funktionellen Outcome (Odds Ratio 0,24; 95% Konfidenzintervall 0,11-0,52, $p < 0,001$. (*Tabelle 15*).

<i>Funktioneller Outcome in Bezug auf das Geschlecht</i>				
	mRS 0-1	OR	95% KI	p-Wert
Männer	120/151 (79,5%)	1,004	0,54-1,87	0,99
Frauen	81/102 (79,4%)	0,99	0,54-1,86	0,99
<i>Assoziation von Alter zum funktionellen Outcome</i>				
	mRS 0-1	mRS 2-6	p-Wert	
Altersdurchschnitt	39,9 ($\pm 8,5$)	42,6 ($\pm 7,5$)	0,03	

Tabelle 14: Assoziation von Geschlecht und Alter zum funktionellen Outcome, (mRS=modified Rankin Scale; OR=Odds Ratio; KI=Konfidenzintervall; p-Wert=asymptotische Signifikanz)

<i>Assoziation von vaskulären Rezidivereignissen zu funktionellem Outcome</i>					
Kohorte	Rezidivereignis	mRS 0-1	OR	95% KI	p-Wert
SR	Ja	13/24 (54,2 %)	0,26	0,11-0,62	0,001
	Nein	188/229 (82,1%)	3,88	1,62-9,27	0,001
SR/aVE	Ja	18/33 (54,5%)	0,24	0,11-0,52	<0,001
	Nein	183/220 (83,2%)	4,12	1,91-8,91	<0,001

Tabelle 15: Assoziation des funktionellen Outcomes zu den vaskulären Rezidivereignissen; (SR=Schlaganfall-Rezidiv; SR/aVE=Schlaganfall-Rezidiv und/oder anderes vaskuläres Ereignis; mRS=modified Rankin Scale; OR= Odds Ratio; KI= Konfidenzintervall)

Klinische Risikofaktoren

Wie bereits im deskriptiven Teil der Statistik ausführlich veranschaulicht wurde, kann die Anzahl der bestehenden Risikofaktoren pro Patienten oder Patientin als ein wichtiger Parameter angesehen werden.

Daher wurde auch das Zusammenspiel zwischen der Gesamtzahl der Risikofaktoren und dem Auftreten eines vaskulären Rezidivereignisses untersucht. Durchschnittlich hatten PatientInnen mit einem SR/aVE mehr zerebrovaskuläre Risikofaktoren ($2,3 \pm 1,3$) als jene PatientInnen ohne ein vaskuläres Rezidivereignis ($1,6 \pm 1,3$, $p < 0,001$). Auch in Hinblick auf den funktionellen Outcome konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,004$) bezüglich der Anzahl an zerebrovaskulären Risikofaktoren aufgezeigt werden. PatientInnen mit exzellentem Outcome hatten im Durchschnitt weniger Risikofaktoren ($1,5 \pm 1,2$) als solche mit ungünstigem Outcome ($2,1 \pm 1,3$). Details dazu sind in *Tabelle 16* abgebildet.

Bei der Analyse der Assoziation zwischen den einzelnen zerebrovaskulären Risikofaktoren und dem Auftreten eines Schlaganfall-Rezidivs erwiesen sich die Hyperlipidämie (OR 3,38; 95% KI=1,51-7,53; $p = 0,002$) und der Alkoholabusus (OR 5,01; 95% KI 1,78-14,13; $p = 0,03$) als statistisch signifikante Prädiktoren für SA-Rezidiven. Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (SR/aVE) konnten zusätzlich beim Nikotinabusus (OR 2,06; 95% KI 1,06-4,00; $p = 0,03$) und bei der arteriellen Hypertonie (OR 2,16; 95% KI 1,14-4,08; $p = 0,02$) positive Assoziationen mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden (*Tabelle 17*).

<i>Assoziation der Anzahl an Risikofaktoren zu vaskulären Rezidivereignissen</i>				
	Kohorte	Rezidiv	Kein Rezidiv	p-Wert
Anzahl im	SR	2,4 ($\pm 1,3$)	1,7 ($\pm 1,3$)	0,001
Durchschnitt	SR/aVE	2,3 ($\pm 1,3$)	1,6 ($\pm 1,3$)	<0,001
<i>Assoziation der Anzahl an Risikofaktoren zum funktionellen Outcome</i>				
		mRS 0-1	mRS 2-6	p-Wert
Anzahl im Durchschnitt		1,5 ($\pm 1,2$)	2,1 ($\pm 1,3$)	0,004

Tabelle 16: Assoziation der Anzahl an Risikofaktoren zu vaskulären Rezidivereignissen und funktionellem Outcome; (SR=Schlaganfall-Rezidiv; SR/aVE= Schlaganfall-Rezidiv und/oder anderes vaskuläres Ereignis; mRS=modified Rankin Scale)

Assoziation von zerebrovaskulären Risikofaktoren zu vaskulären Rezidivereignissen

	Kohorte	Rezidiv	OR	95% KI	p-Wert
Art. HT	SR	16/32 (50%)	1,89	0,91-3,93	0,08
	SR/aVE	23/44 (52,3%)	2,16	1,14-4,08	0,02
D.M.	SR	3/32 (9,4%)	1,27	0,36-4,47	0,71
	SR/aVE	4/44 (9,1%)	1,23	0,41-3,74	0,71
HLP	SR	23/32 (71,9%)	3,38	1,51-7,53	0,002
	SR/aVE	28/44 (63,6%)	2,31	1,20-4,44	0,01
Adipo- sitas	SR	8/32 (25%)	1,26	0,54-2,94	0,59
	SR/aVE	10/44 (22,7%)	1,10	0,52-2,35	0,80
VHFA	SR	1/32 (3,1%)	0,90	0,11-7,21	0,92
	SR/aVE	2/44 (4,5%)	1,41	0,30-6,66	0,66
Nikotin- abusus	SR	20/32 (62,5%)	1,71	0,81-3,61	0,16
	SR/aVE	29/44 (65,9%)	2,06	1,06-4,00	0,03
Alkohol- abusus	SR	6/32 (18,8%)	5,01	1,78-14,13	0,001
	SR/aVE	7/44 (15,9%)	4,26	1,60-11,37	0,002
Drogen- abusus	SR	0/32 (0%)	/	/	0,48
	SR/aVE	0/44 (0%)	/	/	0,39

Tabelle 17: Assoziation von zerebrovaskulären Risikofaktoren zu den vaskulären Rezidivereignissen; die Odds Ratio ein vaskuläres Rezidiv zu erleiden; (SR=Schlaganfall-Rezidiv; SR/aVE=Schlaganfall-Rezidiv und/oder anderes vaskuläres Ereignis; OR= Odds Ratio; KI= Konfidenzintervall; art. HT= arterielle Hypertonie; D.M.=Diabetes mellitus; HLP= Hyperlipidämie; VHFA=Vorhofflimmerarrhythmie;)

4. Diskussion

Im folgenden Teil sollen die Ergebnisse dieser Diplomarbeit diskutiert und den Aussagen der aktuellen Literatur gegenübergestellt werden.

Trotz des weit fortgeschrittenen Wissensstands um das Krankheitsbild Schlaganfall gab es bis vor wenigen Jahren noch kaum aussagekräftige Forschungsergebnisse zum jungen Schlaganfall. Signifikant steigende Inzidenzzahlen weckten jedoch immer mehr das Interesse am Outcome des jungen Schlaganfalls sowie an einer adäquaten altersspezifischen Sekundärprävention. Infolgedessen stieg die Zahl der wissenschaftlichen Publikationen, welche insbesondere die Langzeitfolgen und Rezidivereignisse nach Schlaganfällen im jungen Erwachsenenalter thematisieren. Aufgrund häufiger Diskrepanzen innerhalb der aktuellen Studienlage in Bezug auf die Definitionen der Altersgruppe, des Beobachtungszeitraumes oder der verwendeten Methodik kommt es zu Variationen der Studienresultate, was wiederum einen direkten Vergleich der Ergebnisse erschwert. In Anbetracht dessen werden im folgenden Teil explizit Definitionsabweichungen zwischen den einzelnen Studien hervorgehoben, um eine korrekte Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

4.1 Studienkohorte und Index-Schlaganfall

Diese retrospektive Analyse umfasste nach Anwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien eine Kohorte von 350 konsekutiven PatientInnen, welche im Zeitraum von 2008-2017 mit einem akuten Schlaganfall an der Stroke-Unit der Universitätsklinik für Neurologie Graz behandelt wurden. Die Universitätsklinik für Neurologie Graz fungiert sowohl als Primärversorgungszentrum im Großraum Graz-Ost und der benachbarten Bezirke, als auch als tertiäres Zentrum für die gesamte Steiermark und das südliche Burgenland. Auf Basis der in *Kapitel 2* erläuterten Selektionskriterien wurde versucht, einen Selektionsbias möglichst gering zu halten.

PatientInnen, welche nicht auf der Stroke-Unit behandelt wurden, konnten in unsere Studie nicht eingeschlossen werden. Diese Gruppe beinhaltet auf der einen Seite potenziell PatientInnen mit atypischen oder besonders diskreten Symptomen (welche z.B. nur ambulant oder auf einer Normalstation behandelt wurden) und auf der anderen Seite

lebensbedrohlich erkrankte PatientInnen, welche primär auf der neurologischen Intensivstation behandelt wurden.

Die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie stimmen, wie bereits zuvor aufgezeigt, nicht zur Gänze mit anderen Studien überein. So wurden beispielsweise in manchen Vergleichsstudien nur PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall eingeschlossen, während in diese Arbeit auch PatientInnen mit einer TIA und ICB miteinbezogen wurden. (77,113–115) Die genaue Definition der vaskulären Rezidivkrankungen variiert ebenfalls und auch die Länge des Beobachtungszeitraumes unterscheidet sich von Studie zu Studie oftmals signifikant.

Die Studienpopulation dieser Diplomarbeit umfasste PatientInnen im Alter von 17 bis 50 Jahren. Die Variation an Altersspannen diverser Vergleichsstudien erschwerte den direkten Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit. Beispielsweise wurden in einer italienischen Studie nur Daten von PatientInnen zwischen 18 und 45 Jahren erhoben. (81) Der jüngste Patient der *Swiss Young Stroke Study* mit insgesamt 1395 PatientInnen erlitt den Index-Schlaganfall bereits mit 16 Jahren. Jene Studie analysierte bei einer PatientInnenkohorte bis 55 Jahren eine der größten Altersspannweiten. (113) Diese Unterschiede in der Altersselektion müssen bei der Interpretation der Ergebnisse (u.a. aufgrund der potenziell unterschiedlichen Häufigkeit von altersassoziierten Risikofaktoren) bedacht werden. In Studien mit ähnlichen Altersgrenzen wie in dieser Diplomarbeit errechnete sich ein vergleichbarer Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls. Dieser betrug in unserer Arbeit $40,9 \pm 8,2$ Jahre, in einer niederländischen Studie mit gleichen Altersgrenzen $40,5 \pm 7,8$ Jahre. (116)

Bezüglich der Geschlechterverteilung konnte sowohl anteilmäßig als auch altersspezifisch ein Vergleich zu ähnlichen Studien gezogen werden. Die Geschlechterverteilung der Grazer Kohorte (59% Männer, 41% Frauen) deckte sich weitgehend mit der bereits erwähnten Schweizer Studie. (113) Auch in anderen Studien umfasste die Kohorte anteilmäßig mehr Männer als Frauen. (77,113,114,117). Auffällig ist ein besonders hoher Prozentsatz der männlichen Population (79,1%) bei einer aktuellen nordchinesischen Studie zum Thema des jungen ischämischen Schlaganfalls. An dieser Stelle muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass asiatische SchlaganfallpatientInnen vielfach andere Schlaganfallrisikofaktoren und -mechanismen aufweisen. (115)

Bei der vorliegenden Diplomarbeit war die weibliche Studienkohorte zum Zeitpunkt des

Index-Ereignisses mit einem Altersdurchschnitt von $39,9 \pm 8,1$ Jahren tendenziell jünger als die männliche. Jene Altersdifferenz zwischen männlichen und weiblichen SchlaganfallpatientInnen entspricht auch den Daten anderer Studien. (70) Erklären lässt sich dieser Altersunterschied möglicherweise durch geschlechtsspezifische Risikofaktoren wie etwa Schwangerschaft, die postpartale Periode, die Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder eine höhere weibliche Inzidenz für Autoimmunerkrankungen (z.B. Antiphospholipidsyndrom). Besonders bei Frauen unter 30 Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen den erwähnten prothrombotischen Risikofaktoren und einer erhöhten Schlaganfallinzidenz beobachtet. (49)

In der Ursachenforschung juveniler Schlaganfälle bleibt in vielen Fällen der zugrundeliegende Pathomechanismus initial oft ungeklärt. Dies spiegelt sich besonders in dieser Arbeit wider, wo der Anteil an kryptogenen Schlaganfällen bei 58% lag. In Vergleichsstudien ist der Prozentsatz mit 33-34,5% wesentlich niedriger angegeben. (77,114,116) Die Begründung hierfür könnte darin liegen, dass, im Gegensatz zu den Vergleichsstudien, in der vorliegenden Diplomarbeit die erhobene TOAST-Klassifikation lediglich zum Zeitpunkt der Akutbehandlung des Index-Schlaganfalls an der Stroke-Unit in die statistische Analyse miteinbezogen wurden. Es ist davon auszugehen, dass eine relevante Anzahl an konkreten Schlaganfallätiologien im Rahmen der Weiterbehandlung/-abklärung auf der neurologischen Normalstationen oder im Rahmen der Nachbehandlung an der Schlaganfallambulanz identifiziert wird.

In der vorläufigen Abklärung konnten 2% der Schlaganfälle einer Makroangiopathie, 7% einer Mikroangiopathie, 16% einer Kardioembolie sowie 17% einer anderen Ätiologie zugeordnet werden.

In einer niederländischen Studie, welche bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien dieser Diplomarbeit sehr nahekommt, wurde ein ähnliches Verteilungsmuster der Schlaganfallätiologien (8,4% Makroangiopathie, 13,9% Mikroangiopathie, 18,7% Kardioembolie, 24,5% andere Ätiologie, 34,5% unklare Ätiologie) erhoben. (116)

In der *Swiss Young Stroke Study* wurde mit 32% ein signifikant höherer Anteil an kardioembolischen Schlaganfällen ermittelt. Laut *Goeggel-Simonetti et al.* kann dies unter anderem auf den vermehrten Einsatz der transösophagealen Echokardiographie zurückgeführt werden. (113) Somit ist zu diskutieren, welche Rolle diese spezifische Untersuchung in der Abklärung des juvenilen Schlaganfalls spielt. Ein wichtiger Faktor ist hierbei allerdings, unter welchen Voraussetzungen ein detektiertes PFO als sichere (kardioembolische) Schlaganfallursache definiert wird.

Der Schweregrad des akuten Schlaganfalls wurde in unserer Kohorte mittels der NIHSS eingestuft. Bei einer Werteskala von 0 bis 42 Punkten wurde ein Median von 2 Punkten errechnet. Dieser Wert ist in Anbetracht mancher Vergleichsstudien in unserer Arbeit relativ niedrig, jedoch wiederum vergleichbar mit den Ergebnissen der Schweizer Studie (medianer NIHSS 3 Punkte). (113)

4.2 Rezidivereignisse

In unserer Studienkohorte erlitten 44 von 350 PatientInnen (12,6%) nach durchschnittlich 20,2 Monaten ein vaskuläres Rezidivereignis. Diese 12,6% unterteilten sich wiederum in insgesamt 9,1% Schlaganfall-Rezidive (IS, ICB, TIA) und 3,4% andere vaskuläre Ereignisse (MI, PAE, TVT, periphere arterielle Embolien). In Vergleichsstudien schwankten die Werte der Rezidivereignisse zwischen 2,7% und 19,6%. Dieser große Schwankungsbereich lässt sich in erster Linie auf die unterschiedlich langen Follow-Up-Zeiträume sowie auf die Variation an inkludierten anderen vaskulären Ereignissen (aVE) zurückführen. Bei der *Swiss Young Stroke Study* zum Beispiel wurden in den Berechnungen nur rezidivierende IS und TIA innerhalb der ersten 3 Monate nach dem Index-Ereignis miteinbezogen, wodurch ein vergleichsweise geringer Rezidiv-Prozentsatz von 2,7% zustande kommt. (113)

Mit unserer Studie komparable Werte erzielte die Studie des *Helsinki University Central Hospital* mit insgesamt 10,9% an Rezidivereignissen innerhalb der 5-jährigen Follow-Up-Periode. Die Rezidive dieser finnischen Kohorte traten im Durchschnitt nach 2,0-2,6 Jahren auf und unterteilten sich folgendermaßen: 8,9% IS, 2% ICB und 2,2% MI bzw. andere arteriell thrombotische Ereignisse. (114) Im Rahmen von *The Italian Project on Stroke in Young Adults* (IPSYS) lag die 8,7%ige Rezidivrate im niedrigeren Bereich, ist jedoch in Anbetracht der ähnlichen medianen Zeitspanne von 22 Monaten bis zum vaskulären Rezidivereignis vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Arbeit. Der Studienzeitraum ist jedoch mit einer Datenerhebungszeit zwischen Jänner 2000 bis Jänner 2012 um circa ein Fünftel länger als jener der Grazer Kohorte. (81)

In der Stichprobe dieser Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht festgestellt werden. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den meisten Vergleichsstudien. (77,81,114–117) Laut einer US-amerikanischen Studie konnte jedoch ein signifikant höheres Kumulativrisiko für kardiale Ereignisse innerhalb deren männlicher Kohorte gezeigt werden. (117)

Das Durchschnittsalter der PatientInnen mit vaskulären Rezidivereignissen betrug in unserer Arbeit zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls $44,6 \pm 5,4$ Jahre, das durchschnittliche Alter jener PatientInnen explizit mit einem Schlaganfall-Rezidiv lag mit $43,3 \pm 5,8$ Jahren etwas darunter. In der Grazer Kohorte konnte eine deutliche Assoziation von Rezidivereignissen zu höherem Alter zum Zeitpunkt des Index-Ereignisses gezeigt werden ($p=0.001$), was in diversen anderen Vergleichsstudien nicht nachgewiesen werden konnte. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der vorliegenden Diplomarbeit ein größeres Spektrum an vaskulären Rezidivereignissen erhoben wurde.

Besonders wichtig in der Sekundärprävention ist das Erkennen von schlaganfallassozierten Risikofaktoren und deren Bezug zum Wiederauftreten von Schlaganfall-Rezidiven und anderen vaskulären Ereignissen.

In der folgenden *Tabelle 15* werden zur besseren Veranschaulichung einige aktuelle Studien gegenübergestellt, welche sich mit ähnlichen zerebrovaskulären Risikofaktoren bzw. Vor- und Begleiterkrankungen der jungen SchlaganfallpatientInnen auseinandersetzen. In dieser Auflistung wird ersichtlich, dass besonders jene zerebrovaskuläre Risikofaktoren, welche typischerweise mit höherem Alter assoziiert werden, auch bei jüngeren Schlaganfallbetroffenen relativ häufig auftreten.

	Posch/ Graz	Putalaa et al. (114)	Rutten- Jacobs et al. (116)	Pezzini et al. (81)	Li et al. (115)	Jin et al. (117)
Art. HT	36%	38,9%	28,3%	22,9%	44,4%	48,8%
D.M.	8%	11,5%	5,9%	3,8%	13,8%	21,4%
HLP	46%	61,7%	26,8%	24,8%	16,8%	32%
Adipositas	21%	10,8%	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>
Nikotinabusus	31%	46,7%	51,5%	37,9%	47,1%	36,3%
Alkoholabusus	6%	15,9%	7,3%	8,4%	41,6%	<i>k.A.</i>
VHFA	3%	3,7%	1,7%	1,9%	1%	3%

*Tabelle 18: Anteil der vaskulären Risikofaktoren innerhalb der Studienkohorte; Gegenüberstellung mit diversen Vergleichsstudien; (79, 113, 115-117)
(Art. HT=arterielle Hypertonie; D.M.= Diabetes mellitus; HLP= Hyperlipidämie; VHFA= Vorhofflimmerarrhythmie, k.A.=keine Angaben)*

Die bedeutsame Rolle der arteriellen Hypertonie in der Entstehung des Schlaganfalls wirft die Frage auf, ob dieser Risikofaktor auch einen Einfluss auf das Rezidivrisiko hat. Zwischen 22,9% und 48,8% der jungen Schlaganfallpopulation leidet unter Bluthochdruck. (81,114–117) In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass arterielle Hypertonie ein statistisch signifikanter Risikofaktor für vaskuläre Rezidivereignisse darstellt (OR 2,16; $p=0,02$). Eine solche Assoziation wurde auch in der bereits erwähnten finnischen Studie festgestellt. (114) Erwähnenswert ist jedoch, dass verschiedene andere Studien einen solchen Zusammenhang nicht feststellen konnten. Beispielsweise konnte in einer großen amerikanischen Studie mit rund 12.000 TeilnehmerInnen trotz hohem Anteil an PatientInnen mit arterieller Hypertonie (48,8%) keine solche Assoziation gezeigt werden. (117)

Die Hyperlipidämie spielte als zerebrovaskulärer Risikofaktor lange Zeit ausschließlich bei älteren PatientInnen eine Rolle in der Schlaganfall-Pathophysiologie. Jedoch, wie in *Tabelle 18* ersichtlich, nimmt der Anteil an jungen PatientInnen mit Hyperlipidämie fortlaufend zu. In unserer Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass SchlaganfallpatientInnen mit Hyperlipidämie bis zu einem Alter von 50 Jahren ein erhöhtes Rezidivrisiko sowohl für Schlaganfälle als auch für andere vaskuläre Rezidivkrankungen aufweisen (OR 2,31; $p=0,01$). Diese Erkenntnis konnte auch in mehreren Vergleichsstudien statistisch belegt werden. (115,116) Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Diagnose der Hyper- bzw. Dyslipidämie vielfach unterschiedlich definiert wurde. Da jedoch innerhalb der jungen Population vermehrt eine Zunahme an gesundheitsschädlichen Lebensgewohnheiten beobachtet wird, scheint ein vermehrtes Auftreten von Hyperlipidämie plausibel. Auch bei den modifizierbaren Risikofaktoren Nikotin- und Alkoholabusus konnte in unserer Studie eine positive Assoziation bezüglich des Rezidivrisikos aufgezeigt werden (Nikotin: OR 2,06; $p=0,03$; Alkohol: OR=4,26; $p=0,002$). Dies unterstreicht die Bedeutung einer entsprechenden PatientInnenedukation hinsichtlich Nikotinkarenz und Einschränkung des Alkoholkonsums.

Eine signifikante Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Rezidivereignissen konnte in der Grazer Kohorte nicht festgestellt werden. In anderen Studien wurde hingegen ein Zusammenhang der beiden Parameter nachgewiesen. (114,116,117) Diesbezüglich divergierende Studienergebnisse könnten durch ein unterschiedliches Ausmaß an Diabetes mellitus-PatientInnen bzw. an Stoffwechselkontrollen zustande kommen.

Des Weiteren wurden in anderen Studien Assoziationen zwischen Rezidivereignissen und zerebrovaskulären Risikofaktoren, welche in dieser Arbeit nicht bearbeitet wurden,

hergestellt. So gibt die Studie des *Helsinki University Central Hospital* an, dass neben der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus und dem Nikotinabusus auch die koronare Herzkrankheit und die peripher arterielle Verschlusskrankheit mit Rezidivereignissen korrelieren. (114) Die IPSYS stellte wiederum eine Assoziation von Schlaganfällen zu dem Risikofaktor Migräne mit Aura her. Laut dieser Studie soll auch ein Schlaganfall in der Familienanamnese das Rezidivrisiko beträchtlich erhöhen. (81) An dieser Stelle muss als Limitation angeführt werden, dass beide Variablen in der vorliegenden Studienkohorte nicht systematisch erhebbar waren.

Nach Betrachtung der einzelnen Parameter und deren Auswirkungen auf die Rezidivwahrscheinlichkeit, sollte auch die Risikokumulation multipler zerebrovaskulärer Risikofaktoren nicht außer Acht gelassen werden. So konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass mit einer höheren Anzahl an schlaganfallassozierten Risikofaktoren das Risiko steigt, ein Rezidivereignis zu erleiden (SR/aVE: $2,3 \pm 1,3$ vs. kein Rezidiv: $1,6 \pm 1,3$; $p < 0,001$). Die Ergebnisse der finnischen Studie des *Helsinki University Central Hospital* zeigten ebenfalls, dass ab vier simultan bestehenden Risikofaktoren ein signifikant erhöhtes 5-Jahres-Rezidivrisiko vorhanden ist. (114) In der bereits erwähnten US-amerikanischen Studie bestand bei 75,6% der PatientInnen mindestens ein vaskulärer Risikofaktor, was dem Prozentsatz unserer Arbeit relativ nahekommt (83%). Auch im Rahmen dieser amerikanischen Studie ließ sich eine statistische Signifikanz der erhöhten Anzahl an Risikofaktoren in Bezug auf das Rezidivrisiko nachweisen. (117)

4.3 Morbidität und Outcome

Wie aus den Ergebnissen unserer Arbeit ersichtlich wird, leidet ein Großteil der jungen SchlaganfallpatientInnen an keiner bis lediglich einer geringen funktionellen Beeinträchtigung nach dem Schlaganfall.

Zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Akutbehandlung des Index-Schlaganfalls wies rund die Hälfte der PatientInnen einen exzellenten funktionellen Outcome (mRS 0-1) auf. In den Follow-Up Daten spiegelte sich zudem deutlich eine gute Rehabilitation nach dem Schlaganfall wider. In der vorliegenden Studie hatten 79% der Kohorte zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung einen exzellenten Outcome. In ähnlichen Vergleichsstudien lag der Prozentsatz an PatientInnen mit exzellentem Outcome zwischen 61% und 68%. Dieser Anteil bezieht sich jedoch auf ein 3-monatiges Follow-Up nach

Schlaganfall. (77,113)

Studien mit längeren Follow-Up-Perioden berichteten von noch höheren Prozentsätzen. Laut einer französischen Studie wurde nach 3 Jahren bei 94% der PatientInnen eine mRS von 0 bis 2 Punkten erhoben. (118) Hinsichtlich der Ergebnisse unserer Arbeit muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Follow-Up-Periode zwischen den einzelnen PatientInnen variierte (Median=37 Monaten; IQA=9-70 Monate) und somit die Konsistenz der Nachsorge innerhalb unserer Kohorte stark unterschiedlich war.

In der vorliegenden Arbeit bestand zwischen PatientInnen mit exzellentem und ungünstigem funktionellem Outcome ein signifikanter Altersunterschied. Der Altersdurchschnitt jener PatientInnen mit exzellentem Outcome (mRS 0-1 Punkte) lag mit $39,9 \pm 8,5$ Jahren deutlich unter den durchschnittlichen $42,6 \pm 7,5$ Jahren der Personen, welche dies nicht erreichten ($p=0,03$). Das mag unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass bei älteren PatientInnen in der Regel mehr Komorbiditäten bestehen, welche potenziell Einfluss auf die Rehabilitationsfähigkeit nehmen. In diesem Zusammenhang ist es auch kaum verwunderlich, dass PatientInnen mit einer höheren Anzahl an Risikofaktoren einen signifikant schlechteren Outcome vorwiesen (mRS 0-1= $1,5 \pm 1,2$ vs. mRS 2-6= $2,1 \pm 1,3$; $p=0,004$). Laut einer Schweizer Studie korreliert besonders der Risikofaktor Diabetes mellitus mit dem Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung infolge des Schlaganfalls. (77) In unserer Arbeit konnte zudem eine deutlich negative Assoziation von PatientInnen mit einem vaskulären Rezidivereignis zu einem exzellentem funktionellen Outcome hergestellt werden (OR 0,24; $p<0,001$).

4.4 Sekundärprävention

Wie in der deskriptiven Statistik ersichtlich, blieb der Anteil an PatientInnen mit arterieller Hypertonie innerhalb des Studienzeitraumes weitgehend konstant (35% zum Zeitpunkt des Index-Schlaganfalls, 36% beim letzten Follow-Up). In unserer Studie stellte sich dieser zerebrovaskuläre Risikofaktor als Prädiktor für vaskuläre Rezidivereignisse heraus.

Im Rahmen einer norwegischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass besonders bei PatientInnen unter 60 Jahren eine hohe Prävalenz an einer unzureichend eingestellten Hypertonie besteht. (119) Innerhalb einer Innsbrucker Schlaganfallkohorte aller Altersstufen (>18 Jahre) wurden 31,5% der SchlaganfallpatientInnen mit arterieller Hypertonie nicht medikamentös therapiert und 23,1% waren mit einer inadäquaten Dosis eingestellt. (120)

Letzteres zeigt, dass es auch häufig an individuell ausreichenden antihypertensiven Therapien mangelt. (119) In Anbetracht dessen wäre als sekundärpräventive Maßnahme für junge PatientInnen eine regelmäßige Optimierung des Blutdruckmanagements indiziert. Dies wäre beispielsweise umsetzbar mit engmaschigen häuslichen und ambulanten Blutdruckkontrollen sowie einer regelmäßigen Evaluation der antihypertensiven Therapie. Auch der Risikofaktor Adipositas scheint aufgrund einer folgerichtigen Therapieresistenz eine signifikante Rolle bei einer schlecht eingestellten Hypertonie zu spielen. (119) Daher empfiehlt sich besonders bei adipösen Hypertonie-PatientInnen, eine Gewichtsreduktion nach Schlaganfall zu forcieren.

In der Grazer Kohorte konnte im Rahmen des Follow-Up bei rund der Hälfte der PatientInnen eine Hyperlipidämie festgestellt werden. Auch dieser Risikofaktor war mit einem häufigeren Auftreten von vaskulären Rezidivereignissen assoziiert. Eine multiethnische Studie aus Singapur zeigte diesbezüglich eine signifikante Risikoreduktion durch eine lipidsenkende Therapie mit Statinen. (121) Im Rahmen der genannten Innsbrucker Studie wurden zum Zeitpunkt des Index-Ereignisses nur 25,4% aller Hyperlipidämie-PatientInnen adäquat mit Statinen behandelt. Bei 12,9% bestand eine unzureichende Dosierung, 61,7% nahmen trotz einer Hyperlipidämie keine lipidsenkende Therapie ein. (120)

In einer finnischen Studie konnte gezeigt werden, dass junge SchlaganfallpatientInnen, welche mit einem Statin behandelt wurden, ungeachtet des Status der jeweiligen Blutfette, ein geringeres Risiko an Schlaganfall-Rezidiven und eine geringere Gesamtmortalität aufwiesen. Die Risikoreduktion sei dabei möglicherweise auf die für Statine spezifischen antithrombotischen oder antiinflammatorischen Effekte zurückzuführen. (122)

Des Weiteren spielen ungesunde Verhaltensweisen wie Nikotin- und Alkoholabusus eine statistisch signifikante Rolle hinsichtlich sekundärpräventiver Risikoreduktion von vaskulären Rezidivereignissen. So empfiehlt es sich neben einer sorgfältigeren Anamnese und Patientenaufklärung besonders auch Verhaltensinterventionen wie Entwöhnungsprogramme vermehrt einzusetzen. Hinsichtlich des Nikotinabusus scheinen mehrfache Kombinationen von Pharmakotherapien die Rate an nikotinabstinenten PatientInnen zu vermindern, wohingegen Raucherentwöhnung durch Verhaltenstherapien einen permanenten Nikotinverzicht fördern. (123) Generell gibt es erst wenige Studien zum Thema Einfluss des Nikotinabusus auf die Rezidivraten, dennoch empfiehlt die *American Heart Association*

SchlaganfallpatientInnen zusätzlich neben einer strikten Nikotinabstinenz auch möglichst Passivrauch zu vermeiden. (104)

Ähnliches gilt auch für die therapeutischen Ansätze bezüglich des Alkoholabusus. Prinzipiell wurde in Studien festgestellt, dass leichter Alkoholkonsum das Schlaganfallrisiko bis zu einem gewissen Grad reduzieren könne. Hoher Konsum oder „Binge drinking“ hingegen erhöhen maßgeblich das Risiko, ein Schlaganfall-Rezidiv zu erleiden. Da besonders Alkohol ein großes Gesellschaftsproblem darstellt, empfiehlt die *American Heart Association* eine individuelle Evaluation des tolerierbaren Alkoholkonsums nach Schlaganfall und eine sorgfältige Aufklärung über den Alkoholabusus und dessen Folgen. (104)

Besonders wichtig in der Sekundärprävention junger SchlaganfallpatientInnen ist neben der Entwicklung studienbasierter Guidelines auch die Umsetzung im klinischen Alltag. In enger Korrelation dazu steht explizit bei jungen Erwachsenen die Therapieadhärenz. Der Zusammenhang zwischen jungem PatientInnenalter und schlechter Adhärenz wurde bereits mehrfach in Studien nachgewiesen. (121,122) Eine Erklärung dafür könnte sein, dass es möglicherweise PatientInnen im jungen Erwachsenenalter zum Teil an Gesundheitsbewusstsein mangelt.

In einer malaysischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Therapieadhärenz bei Patienten mit antihypertensiver Therapie aufgrund von vermehrtem Kontakt mit dem Gesundheitssystem signifikant höher ist. Eine kontinuierliche Betreuung fördert somit das Gesundheitsbewusstsein, das Verständnis des Krankheitsbildes und der Signifikanz einer dauerhaften Therapie. (121) Daraus lässt sich ableiten, dass auch die Frequenz der neurologischen und internistischen Nachsorge eine wichtige Rolle in der Rezidivprävention spielt.

In unserer Studie wurde im Rahmen der Datenerhebung ersichtlich, dass die empfohlenen ambulanten Nachsorgetermine von einem Teil der Kohorte nicht wahrgenommen wurden. Dies zeigt sich im hohen Schwankungsbereich des mittleren Follow-Up-Zeitrahmens.

In einem US-amerikanischen Review, welcher die Therapieadhärenz von SchlaganfallpatientInnen thematisiert, wurden studienbasierte Verbesserungsvorschläge zusammengefasst. Diese beinhalten unter anderem den Einsatz von automatisierten „short message service“ (SMS)-Erinnerungen, Sozialarbeiter-basierten Interventionen sowie Kombinations-Medikamenten mit fixer Dosierung. (124) Auch Smartphone-Apps könnten

hierbei hilfreich sein. (125)

Um eine Langzeittherapieadhärenz und ein ideales Follow-Up zu ermöglichen, sollten jegliche Methoden und Ansätze im Rahmen der Sekundärprävention kosteneffektiv und einfach umsetzbar sein. Zurzeit ist eine fundierte Aussage dahingehend aufgrund unzureichender Studienlage nicht möglich, weshalb in die Richtung der zuvor diskutierten Punkte vermehrt Forschung betrieben werden sollte.

4.5 Schlussfolgerung und Limitationen

Bei PatientInnen, welche bereits im jungen Erwachsenenalter von einem Schlaganfall betroffen sind, besteht nicht nur im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität, sondern zieht ein Schlaganfall für diese Altersgruppe noch wesentliche sozioökonomische Auswirkungen wie Arbeitslosigkeit und existentielle Probleme nach sich. (41,43) Jene Belastungen sind zum einen auf den frühen Erkrankungszeitpunkt im erwerbsfähigen Alter und zum anderen auf die längere Lebenserwartung im Vergleich zur älteren Schlaganfallpopulation zurückzuführen. (44) Aus diesem Grund sind speziell Studien wie diese Diplomarbeit zum Thema vaskulärer Rezidivereignisse und ihre Prädiktoren für eine Leitlinien-basierte Sekundärprävention junger SchlaganfallpatientInnen unerlässlich. Um eine korrekte Interpretation der aufgezeigten Ergebnisse zu ermöglichen, sind auf einige Limitationen der vorliegenden Diplomarbeit hinzuweisen.

Da es sich hierbei um eine unizentrische und retrospektive Studie handelt, sind die Ergebnisse unserer Arbeit anfällig für einen Selektionsbias und können daher keine allgemeine Gültigkeit gegenüber anderen Regionen, Ethnizitäten und neurologischen Zentren beweisen. Als Teil der internationalen GOAL-Initiative mit einem angestrebtem Studienkollektiv von über 10.000 PatientInnen, kann jedoch in weiterer Folge Bezug auf die Gesamtergebnisse der multizentralen Studie genommen werden.

Als weitere Limitation gilt, dass im Rahmen der Datenerhebung nur Dokumente des medizinischen Kommunikationsnetzwerk *openMEDOCS* eingesehen werden konnten. PatientInnenakten aus Privatspitälern, medizinischen Einrichtungen außerhalb des Krankenverbandes der Steiermärkischen Krankengesellschaft m.b.H. sowie von niedergelassenen ÄrztInnen konnten somit nicht in die statistischen Analysen miteinbezogen werden. Im Vergleich zu anderen Schlaganfallstudien liegt bei dieser Arbeit eine relativ

moderate Anzahl an untersuchten PatientInnen und somit auch an Rezidivkrankungen vor. Dies hat zur Folge, dass insbesondere bei Analyse-Parametern mit geringer Fallzahl nur eine eingeschränkte statistische Beurteilbarkeit möglich ist. Auch die unterschiedlich langen Follow-Up-Zeiträume sowohl innerhalb dieser Arbeit als auch im Vergleich zu ähnlichen Studien beeinflussen die Aussagekraft bzw. Vergleichbarkeit der Ergebnisse erheblich. Im Verlauf dieses Kapitels wurde daher mehrfach auf Unterschiede hinsichtlich der Definitionen, der unterschiedlichen Zeitspannen und Ein-/Ausschlusskriterien zwischen der Vergleichsstudien hingewiesen.

Unter Berücksichtigung dieser Limitationen lässt sich schlussfolgernd folgendes zusammenfassen: Im Rahmen dieser Diplomarbeit konnte gezeigt werden, dass für SchlaganfallpatientInnen im jungen Erwachsenenalter ein recht hohes vaskuläres Rezidivrisiko auch Jahre nach dem Index-Schlaganfall bestehen bleibt. Daher kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die zugrundeliegende Ätiologie sowie die verbundenen zerebrovaskulären Risikofaktoren bei betroffenen PatientInnen lebenslang das Risiko erhöhen, vaskuläre Rezidivereignisse zu erleiden. Hieraus ergibt sich, dass die adäquate Identifikation und Behandlung sowohl der Schlaganfallätiologie, als auch zerebrovaskulärer Risikofaktoren von immenser Wichtigkeit sind.

Die dargestellten Ergebnisse rechtfertigen die abschließende Aussage, dass weiterhin ein großer Bedarf an internationalen und multizentrischen Studien zum Thema „junger Schlaganfall“ besteht. Nur so kann eine Entwicklung allgemein gültiger Leitlinien zur Sekundärprävention der wachsenden Gruppe an jungen SchlaganfallpatientInnen gewährleistet werden. Daraus verspricht sich zukünftig gezielt Rezidivereignisse verhindern und Langzeitfolgeparameter wie den funktionellen Outcome positiv beeinflussen zu können. Die multizentrisch angelegte GOAL-Initiative hat sich dies zum Ziel gesetzt. Als Teil der derzeit 30 mitbeteiligten fachspezifischen Zentren werden die erhobenen Variablen der vorliegenden Diplomarbeit in die GOAL-Studie miteinbezogen und in weiterer Folge in der Gesamtheit ausgewertet.

5. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. September 2012; Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
2. Berge E, Salman RA-S, van der Worp HB, Stapf C, Sandercock P, Sprigg N, et al. Increasing value and reducing waste in stroke research. *Lancet Neurol.* Mai 2017;16(5):399–408.
3. Truelsen T, Begg S. The Global Burden of Cerebrovascular Disease. *World Health Organ.* 1. Januar 2006;
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: *The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.* *Stroke.* Juni 2009;40(6):2276–93.
5. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* Juli 2013;44(7):2064–89.
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. September 2012; Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
7. Fisher M, Iadecola C, Sacco R. Introduction to the Stroke Compendium. *Circ Res.* 3. Februar 2017;120(3):437–8.
8. The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 20. Dezember 2018;379(25):2429–37.
9. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Médicale.* Dezember 2016;45(12):e391–8.
10. Österreichische Gesellschaft für Neurologie. Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. April 2014; Positionspapier der ÖGSF-Update 2014.
11. Statistik Austria. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2016. Wien; 2018.
12. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology.* 2015;45(3):203–14.

13. Herold G, Herausgeber. Innere Medizin 2018: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2018. 1002 S.
14. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg.* August 2017;159:93–106.
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* Januar 1993;24(1):35–41.
16. Chen P-H, Gao S, Wang Y-J, Xu A-D, Li Y-S, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS: Classifying Ischemic Stroke. *CNS Neurosci Ther.* Juni 2012;18(6):452–6.
17. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):502–8.
18. Chandra A, Stone CR, Du X, Li WA, Huber M, Bremer R, et al. cerebrovascular disease III: Stroke. *Brain Circ.* 2017;3(2):12.
19. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 3. Februar 2017;120(3):472–95.
20. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 3. Januar 2012;125(1):188–97.
21. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology.* 23. Oktober 2012;79(17):1781–7.
22. Gorelick PB, Qureshi S, Farooq MU. Management of blood pressure in stroke. *Int J Cardiol Hypertens.* November 2019;3:100021.
23. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* April 2004;35(4):1024.
24. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 10. Juli 2010;376(9735):112–23.
25. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke.* März 1991;22(3):312–8.
26. Meschia JF, Brott T. Ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* Januar 2018;25(1):35–40.
27. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician.* 15. April 2015;91(8):528–36.

28. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, et al. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. April 1990;21(4):637–76.
29. Zweifler RM. Initial Assessment and Triage of the Stroke Patient. *Prog Cardiovasc Dis*. Mai 2017;59(6):527–33.
30. Merwick A, Werring D. Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ*. 19. Mai 2014;348(may19 33):g3175–g3175.
31. von Sarnowski B, Schminke U, Grittner U, Tanislav C, Böttcher T, Hennerici MG, et al. Posterior versus Anterior Circulation Stroke in Young Adults: A Comparative Study of Stroke Aetiologies and Risk Factors in Stroke among Young Fabry Patients (sifap1). *Cerebrovasc Dis*. 2017;43(3–4):152–60.
32. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. Middle cerebral artery pial territory infarcts: a study of the Lausanne Stroke Registry. *Ann Neurol*. Juni 1989;25(6):555–60.
33. Röther J. CT and MRI in the Diagnosis of Acute Stroke and Their Role in Thrombolysis. *Thromb Res*. September 2001;103:S125–33.
34. Catanese L, Tarsia J, Fisher M. Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. *Circ Res*. 3. Februar 2017;120(3):541–58.
35. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 16 2018;379(7):611–22.
36. Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurol*. 16. Januar 2018;18(1):8.
37. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, u. a. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 23. April 2016;387(10029):1723–31.
38. Hu YC, Stiefel MF. Force and aspiration analysis of the ADAPT technique in acute ischemic stroke treatment. *J Neurointerventional Surg*. März 2016;8(3):244–6.
39. Næss H. Treatment of stroke. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. Juni 2017;137(11):778.
40. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, u. a. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. Januar 2014;383(9913):245–55.
41. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J*. März 2016;1(1):28–40.
42. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin I-F, Sacco RL. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. *Stroke*. Dezember 2002;33(12):2789–93.

43. Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* Februar 2015;157.
44. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology.* 2015;45(3):190–202.
45. Sultan S, Elkind MSV. The growing problem of stroke among young adults. *Curr Cardiol Rep.* Dezember 2013;15(12):421.
46. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke: The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke.* April 2009;40(4):1195–203.
47. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, Pitkäniemi J, Vassilopoulou S, Nardi K, et al. Demographic and Geographic Vascular Risk Factor Differences in European Young Adults With Ischemic Stroke: The 15 Cities Young Stroke Study. *Stroke.* Oktober 2012;43(10):2624–30.
48. Maaijwee NAMM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw F-E. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol.* Juni 2014;10(6):315–25.
49. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* September 2018;17(9):790–801.
50. Tatlisumak T, Thomassen L, Herausgeber. *Ischaemic stroke in the young.* First edition. Oxford: Oxford University Press; 2018. 295 S.
51. George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *JAMA Neurol.* 01 2017;74(6):695–703.
52. von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, Gaertner B, Schminke U, Curtze S, et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke.* Januar 2013;44(1):119–25.
53. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 20. August 2016;388(10046):761–75.
54. Chang C-C, Chuang H-C, Lin C-L, Sung F-C, Chang Y-J, Hsu CY, et al. High incidence of stroke in young women with sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* April 2014;15(4):410–4.
55. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol.* Oktober 2012;11(10):906–17.

56. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke*. 2018;49(6):1541–8.
57. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. Februar 2013;44(2):340–9.
58. Chauhan G, Debette S. Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):124.
59. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. Juli 2010;123(7):612–24.
60. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. 27 2018;8(3):e020498.
61. Bousser M-G. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke*. November 2004;35(11 Suppl 1):2652–6.
62. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MSV. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*. 3. April 2014;370(14):1307–15.
63. van Alebeek ME, de Heus R, Tuladhar AM, de Leeuw F-E. Pregnancy and ischemic stroke: a practical guide to management. *Curr Opin Neurol*. Februar 2018;31(1):44–51.
64. Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and Cancer- A Complicated Relationship. *J Neurol Transl Neurosci*. 2014;2(1):1039.
65. Bright CJ, Hawkins MM, Guha J, Henson KE, Winter DL, Kelly JS, et al. Risk of Cerebrovascular Events in 178 962 Five-Year Survivors of Cancer Diagnosed at 15 to 39 Years of Age: The TYACSS (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study). *Circulation*. 28. März 2017;135(13):1194–210.
66. Fonseca AC, Ferro JM. Drug abuse and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Februar 2013;13(2):325.
67. Grau AJ, Urbanek C, Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat Rev Neurol*. Dezember 2010;6(12):681–94.
68. Rutten-Jacobs LCA, Maaijwee NAM, Arntz RM, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van der Vlugt MJ, et al. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: The FUTURE study: Vascular Events after Stroke. *Ann Neurol*. Oktober 2013;74(4):592–601.
69. Aarnio K, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Long-Term Mortality After First-Ever and Recurrent Stroke in Young Adults. *Stroke*. September 2014;45(9):2670–6.

70. Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Maaijwee NAM, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 20. März 2013;309(11):1136–44.
71. Giang KW, Björck L, Nielsen S, Novak M, Sandström TZ, Jern C, et al. Twenty-year trends in long-term mortality risk in 17,149 survivors of ischemic stroke less than 55 years of age. *Stroke*. Dezember 2013;44(12):3338–43.
72. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Stroke*. November 1999;30(11):2320–5.
73. Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA. Long-term mortality among young ischemic stroke patients in western Norway. *Acta Neurol Scand*. September 2007;116(3):150–6.
74. Naess H, Waje-Andreassen U, Nyland H. Risk factor burden predicts long-term mortality in young patients with arterial cerebral infarction. *Acta Neurol Scand*. Februar 2013;127(2):92–6.
75. Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. Mai 2011;42(5):1489–94.
76. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, Ferraro B, Caverni L, Manara O, et al. Recurrence after first cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol Scand*. August 2000;102(2):87–93.
77. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Februar 2005;76(2):191–5.
78. Giang KW, Björck L, Ståhl CH, Nielsen S, Sandström TZ, Jern C, et al. Trends in risk of recurrence after the first ischemic stroke in adults younger than 55 years of age in Sweden. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. Januar 2016;11(1):52–61.
79. Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, Molina JA. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. Study of 272 cases. *J Neurol*. Dezember 2004;251(12):1507–14.
80. Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke? *Stroke*. Februar 2012;43(2):356–61.
81. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Zini A, et al. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation*. 22. April 2014;129(16):1668–76.
82. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr K-M. Long-term outcome of cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol Scand*. August 2004;110(2):107–12.

83. Knoflach M, Matosevic B, Rucker M, Furtner M, Mair A, Wille G, et al. Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*. 24. Januar 2012;78(4):279–85.
84. Synhaeve NE, Arntz RM, van Alebeek ME, van Pamelan J, Maaijwee NAM, Rutten-Jacobs LCA, et al. Women have a poorer very long-term functional outcome after stroke among adults aged 18-50 years: the FUTURE study. *J Neurol*. Juni 2016;263(6):1099–105.
85. Hommel M, Miguel ST, Naegele B, Gonnet N, Jaillard A. Cognitive determinants of social functioning after a first ever mild to moderate stroke at vocational age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. August 2009;80(8):876–80.
86. Cao M, Ferrari M, Patella R, Marra C, Rasura M. Neuropsychological findings in young-adult stroke patients. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. Februar 2007;22(2):133–42.
87. Schaapsmeeders P, Maaijwee NAM, van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Schoonderwaldt HC, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*. Juni 2013;44(6):1621–8.
88. Rowe F, VIS Group UK. Visual perceptual consequences of stroke. *Strabismus*. März 2009;17(1):24–8.
89. Waje-Andreassen U, Thomassen L, Jusufovic M, Power KN, Eide GE, Vedeler CA, et al. Ischaemic stroke at a young age is a serious event--final results of a population-based long-term follow-up in Western Norway. *Eur J Neurol*. Mai 2013;20(5):818–23.
90. Maaijwee NAMM, Arntz RM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, Schoonderwaldt HC, van Dijk EJ, et al. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oktober 2015;86(10):1120–6.
91. Neau JP, Ingrand P, Mouille-Brachet C, Rosier MP, Couderq C, Alvarez A, et al. Functional recovery and social outcome after cerebral infarction in young adults. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. Oktober 1998;8(5):296–302.
92. Bugnicourt J-M, Hamy O, Canaple S, Lamy C, Legrand C. Impaired sexual activity in young ischaemic stroke patients: an observational study. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):140–6.
93. Arntz RM, Maaijwee NAM, Rutten-Jacobs LCA, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, et al. Epilepsy after TIA or stroke in young patients impairs long-term functional outcome: the FUTURE Study. *Neurology*. 26. November 2013;81(22):1907–13.
94. Ferro JM, Massaro AR, Mas J-L. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. November 2010;9(11):1085–96.
95. Polívka J, Rohan V, Sevčík P, Polívka J. Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic stroke. *EPMA J*. 2014;5(1):9.

96. Gaciong Z, Siński M, Lewandowski J. Blood pressure control and primary prevention of stroke: summary of the recent clinical trial data and meta-analyses. *Curr Hypertens Rep.* Dezember 2013;15(6):559–74.
97. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 24. Juni 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
98. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 25. März 1989;298(6676):789–94.
99. Feigin V, Parag V, Lawes CMM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke.* Juli 2005;36(7):1360–5.
100. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet Lond Engl.* 28. Januar 2006;367(9507):320–6.
101. Li X-Y, Cai X-L, Bian P-D, Hu L-R. High salt intake and stroke: meta-analysis of the epidemiologic evidence. *CNS Neurosci Ther.* August 2012;18(8):691–701.
102. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke.* Oktober 2003;34(10):2475–81.
103. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2008;25(5):457–507.
104. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* Juli 2014;45(7):2160–236.
105. Brooks DC, Schindler JL. Management of Hyperlipidemia After Stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* Dezember 2019;21(12):93.
106. Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, Pan W, Zimmer LO, Goldstein LB, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology.* 20. September 2011;77(12):1182–90.
107. Ekker M, Jacob M, van Dongen M, Aarnio K, Annamalai A, Arauz A, et al. Global Outcome Assessment Life-long after stroke in young adults initiative-the GOAL initiative: study protocol and rationale of a multicentre retrospective individual patient data meta-analysis. *BMJ Open.* 14. November 2019;9(11):e031144.
108. Bamford JM. The role of the clinical examination in the subclassification of stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2000;10 Suppl 4:2–4.
109. Parmar P. Stroke: Classification and diagnosis. *Pharm J.* 10. Januar 2018;10.

110. Spilker J, Kongable G, Barch C, Braimah J, Brattina P, Daley S, et al. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. Dezember 1997;29(6):384–92.
111. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. Juli 1989;20(7):864–70.
112. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. Mai 1988;19(5):604–7.
113. Goeggel Simonetti B, Mono M-L, Huynh-Do U, Michel P, Odier C, Sztajzel R, et al. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). *J Neurol*. September 2015;262(9):2025–32.
114. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, Metso TM, Arto V, Kaste M, et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol*. November 2010;68(5):661–71.
115. Li F, Yang L, Yang R, Xu W, Chen F, Li N, et al. Ischemic Stroke in Young Adults of Northern China: Characteristics and Risk Factors for Recurrence. *Eur Neurol*. 2017;77(3–4):115–22.
116. Rutten-Jacobs LCA, Maaijwee NAM, Arntz RM, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van der Vlugt MJ, et al. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: The FUTURE study: Vascular Events after Stroke. *Ann Neurol*. Oktober 2013;74(4):592–601.
117. Jin P, Matos Diaz I, Stein L, Thaler A, Tuhim S, Dhamoon MS. Intermediate risk of cardiac events and recurrent stroke after stroke admission in young adults. *Int J Stroke*. August 2018;13(6):576–84.
118. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*. 9. Juli 2002;59(1):26–33.
119. Oftedal Å, Gerds E, Waje-Andreassen U, Fromm A, Naess H, Linde A, et al. Prevalence and covariates of uncontrolled hypertension in ischemic stroke survivors: the Norwegian stroke in the young study. *Blood Press*. 4. Mai 2018;27(3):173–80.
120. Boehme C, Toell T, Mayer L, Domig L, Pechlaner R, Willeit K, et al. The dimension of preventable stroke in a large representative patient cohort. *Neurology*. 3. Dezember 2019;93(23):e2121–32.
121. Yeo S-H, Toh MPHS, Lee SH, Seet RCS, Wong LY, Yau W-P. Impact of medication nonadherence on stroke recurrence and mortality in patients after first-ever ischemic stroke: Insights from registry data in Singapore. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 19. März 2020;

122. van Dongen MME, Aarnio K, Martinez-Majander N, Pirinen J, Sinisalo J, Lehto M, et al. Use of Statins After Ischemic Stroke in Young Adults and Its Association With Long-Term Outcome. *Stroke*. Dezember 2019;50(12):3385–92.
123. Brewer L, Mellon L, Hall P, Dolan E, Horgan F, Shelley E, et al. Secondary prevention after ischaemic stroke: the ASPIRE-S study. *BMC Neurol*. 23. Oktober 2015;15:216.
124. Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T, Nieuwlaat R, Haynes RB, Huffman MD. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart Br Card Soc*. 2018;104(15):1238–43.
125. Fruhwirth V, Enzinger C, Weiss E, Schwerdtfeger A, Gattringer T, Pinter D. [Use of smartphone apps in secondary stroke prevention]. *Wien Med Wochenschr* 1946. Februar 2020;170(1–2):41–54.