

Diplomarbeit

**Neurologische und neuropsychologische Folgen des
Schlaganfalls bei jungen Erwachsenen**

eingereicht von

Sophie-Leonie Leitsberger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Daniela Theresia Pinter und
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. MBA Christian Enzinger

Graz, am 01.09.2020

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 01.09.2020

Sophie-Leonie Leitsberger eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit, sowie während meiner gesamten Studienzeit durchwegs unterstützt haben.

Allem voran gilt mein Dank Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. MBA Christian Enzinger sowie Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Daniela Theresia Pinter, welche es mir ermöglicht haben, unter ihrer Betreuung, im Zuge meiner Diplomarbeit an diesem spannenden Thema arbeiten zu können. Für ihre kritischen wie hilfreichen Anregungen während des gesamten Betreuungszeitraums, sowie ihre Geduld und ihr Engagement bei der Betreuung meiner Diplomarbeit möchte ich mich herzlichst bedanken.

Ein weiterer Dank gilt allen tatkräftigen Mitarbeitern und Teilnehmern dieser Studie, ohne welche meine Arbeit nicht zu Stande gekommen wäre.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freund Martin bedanken, da sie mir während meines gesamten Studiums stets mit Rat und Tat zur Seite standen und mich bei allen Entscheidungen unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract.....	xi
1 Einleitung.....	1
2 Hintergrund.....	3
2.1 Epidemiologie.....	3
2.2 Risikofaktoren	4
2.3 Ätiologie	5
2.4 Outcome.....	7
2.5 Prävention.....	8
2.6 MRT-Parameter	9
2.7 Forschungsfragen.....	11
3 Material und Methoden	11
3.1 Studiendesign.....	11
3.2 Aufklärung.....	11
3.3 Einschluss- und Ausschlussverfahren	12
3.4 Studienablauf und Datenerhebung.....	12
3.4.1 Baseline & Follow-up.....	12
3.4.2 Klinische und neuropsychologische Testung	13
3.4.3 Zerebrale Bildgebung	16
3.5 Statistische Auswertung	19
3.6 Hypothesen	20
4 Ergebnisse – Resultate.....	21
4.1 Charakterisierung der Kohorte	21
4.1.1 Demographie	21
4.1.2 klinisch-neurologische Beeinträchtigungen zur Baseline.....	21
4.1.3 Neuropsychologische Beeinträchtigungen zur Baseline	23
4.1.4 Verbesserungen der Beeinträchtigungen von der Baseline zum Follow-up	24

4.1.5	MRT Charakteristika	26
4.1.6	Neurologische und neuropsychologische Beeinträchtigungen und deren Zusammenhang.....	30
4.1.7	Zusammenhang neurologisches, als auch neuropsychologisches Outcome und MRT Parameter	31
4.1.8	Zusammenhänge zwischen den einzelnen MRT-Parameter.....	36
5	Diskussion	37
5.1	Demographische Daten.....	37
5.2	Beeinträchtigungen	38
5.2.1	Klinisch-neurologische Beeinträchtigungen.....	38
5.2.2	Neuropsychologische Beeinträchtigungen	40
5.2.3	Verbesserungen der Beeinträchtigungen von der Baseline zum Follow-up	41
5.3	Zusammenhang des neurologischen/neuropsychologischen Outcomes und der MRT-Parameter	43
5.4	Limitationen.....	46
6	Konklusion und Ausblick	47
7	Literaturverzeichnis	48

Abkürzungen und deren Erklärung

ACA	Arteria cerebri anterior
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
BI	Barthel Index
BL	Baseline
Bzw.	beziehungsweise
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CT	Computertomographie
CTMT-2	Comprehensive Trail Making Test, Subtest 2
CTMT-5	Comprehensive Trail Making Test, Subtest 5
DWI-Sequenz	Diffusion-Weighted-Imaging-Sequenz
dWMH	deep White Matter Hyperintensities
d. h.	das heißt
ENTL	Entlassung
FLAIR-Sequenz	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz
FU	Follow-up
ICB	intrazerebrale Blutung
IQR	Interquartile range, Interquartilsabstand
ISA	ischämischer Schlaganfall
MEDOCS	elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk
MELAS	mitochondrialen Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und Schlaganfall ähnlichen Episoden
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRS	modifizierte Ranking-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
p	statistisches Signifikanzniveau
PACS	Picture Archiving and Communication System

PDW-Sequenz	Proton-Density-Weighted-Sequenz
PFO	persistierendes Foramen ovale
pvWMH	periventricular White Matter Hyperintensities
pWMH	pontine White Matter Hyperintensities
r	Korrelationskoeffizient
RDA	Research Data Alliance, Datenbank
SA	Schlaganfall
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPSS	IBM SPSS Statistics, Statistikprogramm
SVT	Sinusvenenthrombose
SWI-Sequenz	Susceptibility-Weighted-Imaging-Sequenz
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VTBL	Vertebrobasilär
WMH	White Matter Hyperintensities
ZNS	Zentralnervensystem
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent
<	kleiner als
=	ist gleich
>	größer als
≤	kleiner-gleich
≥	größer-gleich

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: EXEMPLARISCHES BEISPIEL ANONYMISierter PATIENTINNENDATEN FÜR AUSGEPRÄGTE PERIVENTRIKULÄRE (pWMH), SOWIE SUBKORTIKALE/TIEFE WHITE MATTER HYPERINTENSITIES (dWMH).	18
ABBILDUNG 2: EXEMPLARISCHES BEISPIEL ANONYMISierter PATIENTINNENDATEN FÜR AUSGEPRÄGTE ATROPHIE (BESONDERS VENTRIKULÄR) IM VERGLEICH ZU KEINER BESTEHENDEN ATROPHIE.	18
ABBILDUNG 3: EXEMPLARISCHES BEISPIEL ANONYMISierter PATIENTINNENDATEN FÜR MULTIPEL VORHANDENE MIKROBLUTUNGEN.	18

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DEMOGRAPHIE UND KLINISCH-NEUROLOGISCHE BEEINTRÄCHTIGUNGEN DER PATIENTINNENKOHORTE (BL).....	23
TABELLE 2: ROHWERTE UND NORMEN DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTS (BL).....	24
TABELLE 3: NEUROPSYCHOLOGISCHE BEEINTRÄCHTIGUNGEN, ANZAHL DER UNTERDURCHSCHNITTLICHEN ERGEBNISSE (BL).....	24
TABELLE 4: KLINISCH-NEUROLOGISCHE BEEINTRÄCHTIGUNGEN DER PATIENTINNENKOHORTE (FU).....	26
TABELLE 5: ROHWERTE UND NORMEN DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTS (FU).....	26
TABELLE 6: NEUROPSYCHOLOGISCHE BEEINTRÄCHTIGUNGEN, ANZAHL DER UNTERDURCHSCHNITTLICHEN ERGEBNISSE (FU).....	26
TABELLE 7: MRT CHARAKTERISTIKA DER PATIENTINNEN (BL).....	29
TABELLE 8: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN NEUROLOGISCHEN UND NEUROPSYCHOLOGISCHEN BEEINTRÄCHTIGUNGEN (BL).....	30
TABELLE 9: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN NEUROLOGISCHEN UND NEUROPSYCHOLOGISCHEN BEEINTRÄCHTIGUNGEN (FU).....	31
TABELLE 10: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NEUROLOGISCHEN, WIE AUCH NEUROPSYCHOLOGISCHEN BEEINTRÄCHTIGUNGEN ZUM ZEITPUNKT DER BL, SOWIE DEN ERHOBENEN BL-MRT-PARAMETERN.....	34
TABELLE 11: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NEUROLOGISCHEN, WIE AUCH NEUROPSYCHOLOGISCHEN BEEINTRÄCHTIGUNGEN ZUM ZEITPUNKT DES FU, SOWIE DEN ERHOBENEN BL-MRT-PARAMETERN.....	35
TABELLE 12: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEN EINZELNEN MRT-PARAMETERN.....	36

Zusammenfassung

Fragestellung: Obwohl die Zahl junger (d.h. 18- bis 55-jähriger) SchlaganfallpatientInnen weltweit steigt, ist vergleichsweise wenig bezüglich der Häufigkeit und Art daraus resultierender Beeinträchtigungen bekannt. Zusätzlich ist unklar inwiefern sich zerebrale Veränderungen, wie Marklagerveränderung und/oder Atrophie, auf den Beeinträchtigungsgrad nach einem Schlaganfall im jungen Erwachsenenalter auswirken.

PatientInnen & Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Studie (Start Februar 2016) wurden deshalb konsekutiv alle SchlaganfallpatientInnen (N=278) der Abteilung für Neurologie am Universitätsklinikum Graz im Alter zwischen 18-55 Jahren eingeladen, an einer klinischen und neuropsychologischen Untersuchung innerhalb ihres stationären Aufenthaltes (Baseline im Mittel 6 Tage nach Schlaganfall, BL) sowie nach drei Monaten (Follow-up, FU) teilzunehmen. Neurologische Beeinträchtigungen wurden mittels NIHSS erfasst, neuropsychologische Defizite mittels MOCA (globale Kognition), SDMT (Verarbeitungsgeschwindigkeit) und CTMT (Aufmerksamkeit, exekutive Funktion). Ebenfalls wurde bei allen PatientInnen eine zerebrale MRT-Untersuchung durchgeführt.

Ergebnis: Die Studienkohorte umfasst 178 PatientInnen (mittleres Alter 43 Jahre; SD=10), darunter 78 Frauen. Davon absolvierten 150 den FU.

133 PatientInnen (74,7%) erlitten einen ischämischen Schlaganfall, 15 eine intrazerebrale Hämorrhagie (8,4%), 12 eine Subarachnoidalblutung (6,7%) und 18 eine Sinusvenenthrombose (10,1%). Sowohl neurologische (Median NIHSS BL=2 (IQR=4); FU=0 (IQR=1)), als auch neuropsychologische Beeinträchtigungen verbesserten sich über drei Monate hinweg ($p < 0.0001$). Allerdings wurden auch nach drei Monaten bei rund einem Drittel der PatientInnen kognitive Beeinträchtigungen (Werte 1,5 Standardabweichungen unterhalb der Norm) in mindestens einer Domäne beobachtet. In der MRT-Bildgebung zeigten weit über die Hälfte der jungen Betroffenen zerebrale Marklagerveränderungen (dWMH 56,1%; pvWMH 89%) und/oder milde ventrikuläre Atrophie (50%). Neurologischer und kognitiver Outcome korrelierten mit ventrikulärer und sulkaler Atrophie, wohingegen das Vorhandensein intrazerebraler WMH keinen Einfluss auf den Beeinträchtigungsgrad darstellte.

Schlussfolgerung:

Die Hälfte aller untersuchten jungen SchlaganfallpatientInnen zeigten kognitive Beeinträchtigungen während des Akutaufenthaltes, mit bestehenden Defiziten nach drei Monaten bei rund einem Drittel. Eine umfassende kognitive Untersuchung wird daher bei jungen SchlaganfallpatientInnen empfohlen, um eine bestmögliche Behandlung und Reintegration zu gewährleisten. Ergänzend stellt der Atrophiegrad einen zusätzlichen Risikofaktor für ein schlechteres Outcome dar.

Abstract

Background: Even though the number of young stroke patients (18-55 years) is increasing worldwide, comparatively little is known about the prevalence and the type of resulting impairments. Furthermore, it is still unclear to what extent additional cerebral changes, such as cerebral white matter hyperintensities and/or atrophy, affect the degree of impairment in young stroke patients.

Patients & methods: Within a prospective study (start February 2016), all stroke patients (N=278) of the Department of Neurology at the University Hospital Graz aged between 18 and 55 years were therefore consecutively invited to participate in a clinical and neuropsychological examination during their first in-patient stay (baseline on average 6 days after stroke, BL) as well as three months post-stroke (Follow-up, FU). Neurological impairment was assessed using the NIHSS, neuropsychological deficits using the MOCA (global cognition), SDMT (processing speed) and CTMT (attention, executive function). In addition, all patients underwent a cerebral MRI examination.

Results: At the time of submission, the study cohort comprises 178 patients (mean age 43 years; SD=10), including 78 women. 150 completed the FU. 133 patients (74.7%) suffered an ischemic stroke, 15 an intracerebral hemorrhage (8.4%), 12 a subarachnoid hemorrhage (6.7%) and 18 a sinus vein thrombosis (10.1%). Both neurological (median NIHSS BL=2 (IQR=4); FU=0 (IQR=1)) and neuropsychological impairments improved over three months ($p<0.0001$). However, cognitive impairment (values 1.5 standard deviations below normal) in at least one domain was still observed after three months. In cerebral MRI imaging, about half of the patients showed intracerebral white matter hyperintensities (dWMH 56.1%; pvWMH 89%) and/or mild ventricular atrophy (50%). Outcome after 3 months was associated with ventricular and sulcal atrophy, whereas the presence of intracerebral WMH did not influence the degree of impairment.

Conclusion:

In our study, about half of all young stroke patients showed cognitive impairment during acute care. Despite improvements in neurological and cognitive impairments within the first three months, these remained at about one third. A comprehensive cognitive examination is therefore recommended for young stroke patients to ensure the best possible

treatment and reintegration. Furthermore, both ventricular and sulcal atrophy represent an additional risk factor for an unfavourable short-term outcome.

1 Einleitung

Durch die steigende Anzahl an betroffenen Personen sind Schlaganfälle im jungen Erwachsenenalter keine Rarität mehr. Vor allem in der Altersgruppe unter 55 Jahren konnte, in den letzten Jahren, ein Anstieg der Schlaganfallinzidenz verzeichnet werden, obwohl es interessanterweise zu einer Abnahme der Inzidenz von Schlaganfällen in älteren Altersgruppen gekommen ist (Kissela *et al.*, 2012; Rosengren *et al.*, 2013).

Bekanntlich nimmt die Anzahl an modifizierbaren und auch klassischen vaskulären Risikofaktoren, wie z.B. Rauchen, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Übergewicht, mit dem Alter zu, jedoch ist auch die Zahl an jungen PatientInnen mit solchen traditionellen Risikofaktoren nicht zu unterschätzen. Vor allem bei Männern über 45 Jahren ist die Prävalenz dieser Risikofaktoren hoch, was durchaus auch seinen Beitrag zur steigenden Schlaganfallinzidenz im jungen Erwachsenenalter leistet (Rolfs *et al.*, 2013; von Sarnowski *et al.*, 2013; Putaala, 2016).

Innerhalb der Gruppe der jungen SchlaganfallpatientInnen findet man, im Vergleich zu älteren Kollektiven, auch häufiger andere, unkonventionelle Erkrankungsursachen, zum Beispiel Dissektionen der Halsgefäße, Thrombophilien oder genetische Erkrankungen die zu Insulten führen können (Putaala, 2016).

Dennoch bleibt mehr als ein Drittel der Schlaganfälle in dieser Altersgruppe unerklärt (Rolfs *et al.*, 2013; Yesilot Barlas *et al.*, 2013).

Aufgrund geringerer Mortalitätsraten, besserer Genesung von motorischen Ausfällen und erhaltener Unabhängigkeit im Alltag scheinen junge Schlaganfallbetroffene eine bessere Prognose zu haben, verglichen zu älteren Vergleichspersonen (Jukka Putaala, Curtze, *et al.*, 2009; Varona, 2011). Allerdings können sich auch milde kognitive und psychologische Einschränkungen, welche nach einem Schlaganfall zurückbleiben, negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken, auch wenn diese oft für Außenstehende nicht immer leicht fassbar sind (Morris, 2011; Schaapsmeeders *et al.*, 2013).

Gerade bei jüngeren PatientInnen, die häufig am Anfang ihrer Familienplanung stehen, Karriere machen wollen und noch aktiv im Arbeitsleben involviert sind, ist eine genaue Erfassung dieser schlaganfallinduzierten Defizite essentiell, um die bestmögliche Beratung und Behandlung bzw. weiterführende Betreuung zu ermöglichen (Morris, 2011; de Bruijn *et al.*, 2014).

Innerhalb älterer PatientInnenkohorten wurde häufig ein Einfluss koexistierender zerebraler Schäden auf den Beeinträchtigungsgrad nach einem Schlaganfall beobachtet (Hicks *et al.*, 2018; Zerna *et al.*, 2018), ob und in welcher Weise diese altersassoziierten Gewebsschädigungen im Gehirn auch bereits bei jungen PatientInnen den Beeinträchtigungsgrad beeinflussen ist noch unklar.

Klinisch stumme Infarkte in der MRT-Untersuchung finden sich nicht selten als Zusatzbefund in jungen PatientInnen mit erstmaligen klinisch manifesten Schlaganfällen (J. Putaala *et al.*, 2009; Fazekas *et al.*, 2013; Rolfs *et al.*, 2013).

Weiteres kann man auch vermehrt zerebrale Marklagerläsionen und kleine lakunäre Infarktareale, als Zeichen einer mikroangiopathischen Gefäßerkrankung, bei jungen SchlaganfallpatientInnen, im Vergleich zu Kontrollpersonen mit dem annähernd selben Risikofaktorenprofil, feststellen (Arntz *et al.*, 2016).

Das Vorhandensein zerebraler Marklagerläsionen (engl. White matter hyperintensities, WMH) ist assoziiert mit einem erhöhten Schlaganfall-, Demenz- und Mortalitätsrisiko und einer Abnahme der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit. Allgemein steht das Vorhandensein von WMH für ein erhöhtes Risiko ein zerebrovaskuläres Ereignis zu erleiden (DeBette and Markus, 2010).

Auch sind vorhandene WHM bei Schlaganfallpatienten mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Liou *et al.*, 2010; Zerna *et al.*, 2018; Auriat *et al.*, 2019).

Jene Zufallsbefunde in der zerebralen Bildgebung implizieren, dass diese Patienten eindeutig zu einer Hochrisikogruppe gehören und Präventionsstrategien, vor allem in Bezug auf Risikofaktorenmanagement, auch schon in jungen Jahren von enormer Wichtigkeit sind (J. Putaala *et al.*, 2009; Rolfs *et al.*, 2013).

Zudem konnte in Studien gezeigt werden, dass Gehirnatrophie in verschiedenen Regionen sich zusätzlich negativ auf das kognitive und klinische Outcome nach einem Schlaganfall auswirken kann (Jokinen *et al.*, 2005; Stebbins *et al.*, 2008; Kalaria, Akinyemi and Ihara, 2016). Diese Ergebnisse beziehen sich jedoch meist auf ältere SchlaganfallpatientInnen und deshalb ist es wichtig diese Parameter auch bei jungen Betroffenen zu untersuchen, da das Alter einen ausschlaggebenden Risikofaktor für die Entwicklung einer vaskulären kognitive Beeinträchtigung bis hin zur Demenz darstellt. Vor allem das Zusammenspiel

aus allen Schlaganfallassozierten Gehirnveränderungen, zusätzlich zu bestehenden vaskulären Risikofaktoren, spielt bei der Entwicklung möglicher kognitiver Defizite eine wichtige Rolle (Kalaria, Akinyemi and Ihara, 2016).

Inwiefern nun die erwähnten MRT-Parameter, wie auch die Läsionslokalisation, mit den motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall zusammenhängen, soll in dieser Arbeit an einer jungen Schlaganfallkohorte (18-55 Jahre) erforscht werden. Des Weiteren soll die Prävalenz resultierender Beeinträchtigungen und deren Verlauf erfasst werden.

Zum besseren Verständnis dieses komplexen Themas folgt das nächste Kapitel, welches die allgemeinen Aspekte der Epidemiologie, Risikofaktoren, Ätiologien, Beeinträchtigungen und radiologischen Parameter näher erläutern soll, mit besonderem Augenmerk auf die genannten Faktoren bei jungen Erwachsenen.

2 Hintergrund

2.1 Epidemiologie

Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden steigt mit dem Alter an (The European Registers of Stroke (EROS) Investigators, 2009; Béjot *et al.*, 2016). Jedoch konnte gezeigt werden, dass es in den letzten Jahren zu einer Abnahme des Durchschnittsalters beim Auftreten von Schlaganfällen gekommen ist (Kissela *et al.*, 2012). Zerebrale Insulte treten nun vermehrt in jüngeren Jahren auf, was steigende Inzidenzraten in der Altersgruppe unter 55 Jahren belegen (Kissela *et al.*, 2012; Rosengren *et al.*, 2013). Insbesondere ein Ansteigen der Inzidenz ischämischer Schlaganfälle konnte dokumentiert werden (Béjot *et al.*, 2014). Innerhalb der jungen Betroffenen können Geschlechtsunterschiede festgestellt werden. In der Altersgruppe unter 35 Jahren dominieren Frauen das Feld. Darüber, ab einem Alter von 45 Jahren, sind es dann vermehrt Männer die einen Schlaganfall erleiden (Jukka Putaala, Metso, *et al.*, 2009; Putaala, Yesilot, *et al.*, 2012; Rolfs *et al.*, 2013).

Jukka Putaala listet in seinem Review einige mögliche Gründe für den Anstieg der Schlaganfallinzidenz in jungen Jahren auf. Nämlich, ein verbessertes Krankheitsbewusstsein der Bevölkerung und größere Achtsamkeit für das Auftreten von Schlaganfallsymptomen, oder auch die besseren bildgebenden Möglichkeiten der heutigen

Zeit, die auch kleine Insulte sichtbar machen können. Eine weitere wichtige, und die für ihn durchaus robusteste Erklärung, ist der Anstieg der Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren unter jungen Erwachsenen. Auch könnten, trotz unsicherer Kausalität, der jetzige „Modern Lifestyle“ mit chronischem Stress und Schlafmangel, oder auch äußerliche Umstände wie die hohe Feinstaubbelastung dazu beitragen (Putala, 2016).

2.2 Risikofaktoren

Klassische vaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, körperliche Inaktivität, Rauchen, Diabetes mellitus und Übergewicht sind häufig unter jungen SchlaganfallpatientInnen anzutreffen. Mit stetiger Zunahme ab einem Alter von 45 Jahren. Dyslipidämie, Rauchen, arterielle Hypertonie, Alkoholmissbrauch, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus, werden häufiger bei Männern im Vergleich zu Frauen beobachtet. Frauen hingegen sind häufiger körperlich inaktiv und öfters von abdominaler Fettleibigkeit betroffen (von Sarnowski *et al.*, 2013).

Vorhofflimmerarrhythmien hingegen findet man eher selten in jungen PatientInnenkohorten (von Sarnowski *et al.*, 2013). Im Gegensatz zu älteren PatientInnen, wo dies, als wichtiger Risikofaktor, häufiger vorkommt (Lee, Shafe and Cowie, 2011). Zusätzlich gibt es weniger gut dokumentierte vaskuläre Risikofaktoren die potentiell mit Schlaganfällen in jungen Jahren zusammenhängen. Diese wären Migräne, Schwangerschaft und Wochenbett, Einnahme oraler Kontrazeptiver, persistierendes Foramen ovale, genetische und erworbene Thrombophilien, Antiphospholipid-Antikörper, Missbrauch illegaler Drogen, psychologischer, wie auch körperlicher Stress, Feinstaubbelastung und starker Alkoholkonsum (Putala, 2016).

Migräne, als einen Risikofaktor, findet man häufiger bei jüngeren Frauen und auch Drogenmissbrauch kommt vermehrt in den jungen Altersgruppen vor (Jukka Putala, Metso, *et al.*, 2009; von Sarnowski *et al.*, 2013).

Die einzigen zusätzlich gefundenen Risikofaktoren, vorkommend bei Frauen unter 30 Jahren, sind die Einnahme von oralen Kontrazeptivern, Schwangerschaft und die postpartum Periode, welche eventuell zur erhöhten Schlaganfallinzidenz unter Frauen in dieser Altersgruppe beitragen (Jukka Putala, Metso, *et al.*, 2009; Putala, Yesilot, *et al.*, 2012).

2.3 Ätiologie

Es gibt unterschiedliche Ursachen für einen Schlaganfall. Generell ist der ischämische Infarkt mit 80-85% die häufigste Ursache. Die übrigen 15-20% machen intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen und Sinusvenenthrombosen aus (Hacke, 2015, p. 190).

Innerhalb der ischämischen Schlaganfälle kann man, je nach Ursache, noch weiter unterteilen, was im klinischen Setting klassisch nach der TOAST-Klassifikation durchgeführt wird. Diese beinhaltet fünf verschiedene Ätiologie-Subtypen:

1) Makroangiopathie, 2) Kardial embolisch, 3) Mikroangiopathie, 4) andere Ätiologie, 5) unklare Ätiologie (Adams *et al.*, 1993).

Um die Häufigkeiten der verschiedenen Ursachen ischämischer Schlaganfälle bei jungen Erwachsenen zu erheben, wurden in einer multizentrischen Studie, quer durch Europa, an 15 verschiedenen Zentren, von 1988-2010, PatientInnen zwischen 15-49 Jahren mit Erstmanifestation eines ischämischen Schlaganfalles untersucht und ihre Ätiologien erforscht und verglichen. Bei fast 40% der PatientInnen konnte keine Ursache festgestellt werden, somit war die Gruppe der unklaren Ätiologie die Größte. 21,6% der Untersuchten fielen in die Gruppe andere Ätiologie. Solche anderen bekannten Ursachen fand man häufiger unter jüngeren PatientInnengruppen und Frauen. Die Halsgefäßdissektion war die am häufigsten vorkommende Pathologie in dieser Gruppe, gefolgt von der genetischen Thrombophilie und dem Antiphospholipid-Syndrom. Kardioembolisch bedingt waren 17,3%, Mikroangiopathisch 12,2% und Makroangiopathisch 9,3%. Diese drei Ursachen kamen gehäuft bei Männern vor und mikro- und makroangiopathische Ereignisse verzeichneten einen Anstieg mit dem Alter. Hingegen nahm die Rate an unbekanntem und anderen bekannten Ätiologien mit zunehmendem Alter ab. Zudem konnte während der Beobachtungsperiode, von 1988-2010, ein Anstieg der makroangiopathischen Ereignisse und eine Abnahme der Häufigkeit der unerklärten Schlaganfälle verzeichnet werden. (Yesilot Barlas *et al.*, 2013).

Die SIFAP-Studie, bei der eine multizentrische, multinationale Kohorte an SchlaganfallpatientInnen zwischen 18-55 Jahren untersucht wurde, liefert dementsprechend ähnliche Ergebnisse. Mit 1/3 unbekannter Ätiologien als häufigste Ursache, bekannter anderer Ätiologien an zweiter Stelle und ähnlichen alters- bzw. genderspezifischen Unterschieden. Jedoch kamen mikro- und makroangiopathische Schlaganfallursachen in dieser Kohorte etwas häufiger vor (Rolfs *et al.*, 2013).

Die Rubrik der anderen bekannten Ätiologien (TOAST 4), auf welche ich gerne etwas näher eingehen würde, steht für eine sehr heterogene Gruppe an möglichen Ursachen. Einige wichtige werden hier angeführt. Zusätzlich zu der erwähnten Halsarteriendissektion, gehören noch weitere nicht arteriosklerotische nicht inflammatorische Arteriopathien, wie zum Beispiel die Moyamoya-Erkrankung, die fibromuskuläre Dysplasie, sowie die Angiopathie nach Radiatio, in diese Gruppe. Auch nicht arteriosklerotische inflammatorische Arteriopathien wie die primäre ZNS-Angiitis, verschiedene sekundäre Vaskulitiden und vasospastische Erkrankungen, wie z.B. der migränöse Infarkt oder das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom sind als mögliche Ursachen eines Schlaganfalles bekannt. Zudem können Gefäßentzündungen aufgrund von Drogenmissbrauch, hämatologische Erkrankungen, vererbte wie auch erworbene Koagulopathien und genetische Erkrankungen, wie zum Beispiel CADASIL, MELAS, Neurofibromatose, Mb. Fabry einen Grund für einen Insult darstellen (Yesilot Barlas *et al.*, 2013; Smajlović, 2015).

Hauptursachen eines hämorrhagischen Insults (ICB, SAB) stellen, in jedem PatientInnenalter, Gefäßmalformationen wie zum Beispiel zerebrale Aneurysmen, Kavernome, arteriovenöse Malformationen und Durafisteln da. Weitere Ursachen einer intrazerebralen Blutung sind die hypertensive Massenblutung durch einen chronischen Hypertonus bedingt, die Amyloidangiopathie und Hirnblutungen unter Antikoagulanzen- und Thrombolytikatherapie, wobei bei jüngeren PatientInnen meist Gefäßmalformationen die Ursache darstellen (Hacke, 2015, pp. 242-245).

Neben ischämischen Schlaganfällen sind auch vermehrt hämorrhagische Insulte mit illegalem Drogenmissbrauch assoziiert (Westover, McBride and Haley, 2007; Lappin, Darke and Farrell, 2017).

Sinusvenenthrombosen, als Ursache für einen Schlaganfall, findet man, unter jungen SchlaganfallpatientInnen, häufiger bei Frauen als Männern. Genderspezifische Faktoren wie orale Kontrazeption, Schwangerschaft, Wochenbett und Hormonersatztherapie gelten hierfür als wichtigste Risikofaktoren, zusätzlich zu anderen prothrombotischen Zuständen (Coutinho *et al.*, 2012; Gunes *et al.*, 2016).

2.4 Outcome

Innerhalb der SIFAP-Studie, die PatientInnen zwischen 18-55 Jahren eingeschlossen hat, waren die am häufigsten vorkommenden Schlaganfall-Akutsymptome die Hemiparese und somatosensorische Defizite (>50%), danach kamen Dysarthrie und Kopfschmerzen (>30%), gefolgt von Schwindel, Dysphasie, Übelkeit/ Erbrechen und Ataxie (>20%). Der mediane National Institute of Stroke Scale (NIHSS)-Wert bei der Aufnahme lag bei 3 und die motorische Beeinträchtigung gemessen anhand der modifizierten Ranking Skala (mRS) bei 2 (Rolfs *et al.*, 2013).

Die NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) dient zur neurologischen Beurteilung und Dokumentation der Symptome eines Schlaganfalls. Ein hoher NIHSS-Wert, bei der Aufnahme im Krankenhaus, ist mit einem schlechten Outcome und erhöhter Mortalität assoziiert (Goeggel Simonetti *et al.*, 2015).

Das funktionelle Outcome, also das Maß der neurologischen Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall, wie auch die Selbstständigkeit im Alltag, wird meist mittels mRS, „Glasgow Outcome Scale“ und/oder Barthel Index gemessen (Varona, 2011).

Junge Schlaganfallbetroffene haben, im Vergleich zu älteren PatientInnen, eine bessere Prognose. Sie verzeichnen eine bessere Genesung motorischer Ausfälle und eine höhere Rate an wiedererlangter Unabhängigkeit im Alltag. Auch fällt das Mortalitätsrisiko mit jüngerem Alter geringer aus (Jukka Putaala, Curtze, *et al.*, 2009; Varona, 2011). Jedoch haben sie, im Vergleich zu gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Vergleichspersonen der Normalbevölkerung ohne Schlaganfall, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (Rutten-Jacobs *et al.*, 2013).

Kognitive Defizite nach einem Schlaganfall sind oft weniger offensichtlich als motorische Beeinträchtigungen und daher meist diffiziler zu erfassen. Zudem werden diese, wenn sie sehr gering ausgeprägt sind, vom Umfeld der PatientInnen oft schwer verstanden und es wird zu wenig darauf eingegangen. Nicht selten haben junge Schlaganfallbetroffene mit psychologischen und kognitiven Einschränkungen zu kämpfen (Morris, 2011; de Bruijn *et al.*, 2014; Maaijwee *et al.*, 2014) und auch andauernde Müdigkeit, Antriebslosigkeit bis zur Depression, sowie Ängstlichkeit und Angststörungen treten häufig auf und beeinträchtigen zusätzlich die Lebensqualität dieser PatientInnen (Morris, 2011; Maaijwee *et al.*, 2014).

Die Anzahl an vorkommenden kardiovaskulären Risikofaktoren hat ihrerseits auch einen relevanten prognostischen Einfluss. SchlaganfallpatientInnen ohne klassische traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren haben, im Vergleich zu Betroffenen mit mindestens einem dieser Risikofaktoren, eine geringere Anzahl an weiteren zerebrovaskulären Vorfällen, sowie an anderen kardiovaskulären Ereignissen und verzeichnen eine geringere Langzeitmortalität. Die Risikofaktorenanzahl verhält sich somit direkt proportional zum Risiko für rekurrende Geschehnisse, wie auch zum Mortalitätsrisiko (Putala, Haapaniemi, *et al.*, 2012). Unter den Ätiologien der TOAST-Klassifikation hat die makroangiopathische Kategorie die schlechteste Prognose, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, sowie einem gesteigerten Risiko für das Auftreten rekurrender Ereignisse (Aarnio *et al.*, 2014; Maaijwee *et al.*, 2014).

Solche wiederkehrenden zerebrovaskulären Vorfälle sind ebenfalls ein aussagekräftiger prognostischer Marker, da sie mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko assoziiert sind (Aarnio *et al.*, 2014), was eine effektive Sekundärprävention äußerst wichtig erscheinen lässt.

Wenn nun ein einschneidendes Geschehnis, wie ein Schlaganfall, im jungen Erwachsenenalter stattfindet, trifft dieser die Betroffenen wie aus heiterem Himmel, meist inmitten der Familien- und Karriereplanung.

Für junge Schlaganfallüberlebende, die mitten im Leben stehen, ist es wesentlich mögliche Defizite zu erkennen, um ihnen die bestmögliche Therapie, Beratung und Rehabilitation zukommen lassen zu können und eine effektive Wiedereingliederung ins Familien- und Berufsleben und in ihr soziales Umfeld zu ermöglichen (Morris, 2011; Maaijwee *et al.*, 2014).

2.5 Prävention

Primär-, als auch Sekundärprävention von Schlaganfällen ist enorm wichtig, um das Risiko für das Auftreten eines erstmaligen zerebralen Infarkts zu verringern, sowie um nach einem eingetretenen Ereignis rezidivierende Vorfälle zu verhindern. Generell sind die Präventionsstrategien für alle Altersgruppen die gleichen und beziehen sich auf Risikofaktorenmanagement und Life-Style Adaption, plus zusätzlich, im Rahmen der Sekundärprävention, auf die richtige Therapiestrategie.

Die Primärprävention zielt darauf ab noch asymptomatische PatientInnen mit kardiovaskulären Risikofaktorenprofilen herauszufiltern und diese Risikofaktoren zu reduzieren. Weitere Maßnahme wären eine Änderung der Essgewohnheiten in Richtung Fettreduktion, gesunde Ernährung (mit viel Gemüse und Früchten) und Salzrestriktion, Gewichtsabnahme wenn nötig und Steigerung der körperlichen Aktivität, um so das Eintreten eines Schlaganfalls und anderer kardiovaskulärer Ereignisse bestmöglich zu verhindern.

Sekundärprävention bezieht sich auf PatientInnen, welche schon einen Vorfall hatten, mit dem Ziel weitere zu verhindern und die Mortalität zu senken. Hier ist es wichtig, neben den in der Primärprävention genannten Strategien, sich die optimale individuelle Therapie zu überlegen und auch auf die Schlaganfallätiologie einzugehen, diesbezügliche Einflussfaktoren herauszufinden und zu behandeln (Smajlović, 2015).

Aufgrund der steigenden Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren bereits unter jungen Erwachsenen, sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich dieser Faktoren gegeben sein um frühzeitig präventiv tätig werden zu können (von Sarnowski *et al.*, 2013).

2.6 MRT-Parameter

Der Großteil der PatientInnen, welcher nach einem Schlaganfall in ein Krankenhaus kommt, erhält zur Abklärung der Läsion und der Suche nach der Ätiologie, während seines/ihrer Klinikaufenthalts, eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns. Dadurch erhält man als behandelnde/r Arzt/Ärztin aus der zerebralen Bildgebung, neben der Akut-Läsion, noch weitere mögliche Zusatzbefunde des/der PatientIn, welche es zu interpretieren gilt und die eventuell auch eine Bedeutung für das Outcome und die Prognose mit sich bringen.

Solche zusätzlichen MRT-Parameter wären zum Beispiel zerebrale Marklagerveränderungen (*engl. White matter hyperintensities, WHM*), zerebrale Atrophie, stumme Infarkte, Läsionsgröße und die Lokalisation der Läsion. Inwiefern diese Parameter mit den psychologischen und kognitiven, wie auch motorischen Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall bei jungen Erwachsenen zusammenhängen ist noch unklar.

Zerebrale Marklagerveränderungen sind erkennbar als hyperintense Areale in T2-gewichteten, Protonendichte-gewichteten (*PDW, proton-density-weighted*) und in erster

Linie in FLAIR-MRT-Sequenzen (*fluid attenuated inversion recovery*). Ursächlich werden WMH als Teil des Spektrums der mikroangiopathischen Gefäßerkrankungen des Gehirns geführt (Wardlaw, Valdés Hernández and Muñoz-Maniega, 2015). Schon bei jungen Schlaganfallbetroffenen können solche Veränderungen nachgewiesen werden (J. Putaala *et al.*, 2009). Viele Studien beschreiben WMH als Risikofaktor für neuropsychologische und kognitive Defizite. Weiters sind WMH mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert (DeBette and Markus, 2010; Wardlaw, Valdés Hernández and Muñoz-Maniega, 2015). Zusätzlich wirken diese sich negativ auf die körperliche Funktionsfähigkeit aus (Wardlaw, Valdés Hernández and Muñoz-Maniega, 2015; Hicks *et al.*, 2018). Mit höherem Alter und zunehmender Anzahl an vaskulären Risikofaktoren steigt ebenso die Prävalenz von WMH an (Wardlaw, Valdés Hernández and Muñoz-Maniega, 2015).

Weiters werden, nicht selten als Zufallsbefund, schon bei jungen SchlaganfallpatientInnen bereits abgelaufene, klinisch symptomlose, sogenannte stumme Infarkte in der zerebralen Bildgebung entdeckt (J. Putaala *et al.*, 2009; Fazekas *et al.*, 2013; Rolfs *et al.*, 2013), deren Auftreten ebenfalls mit zunehmenden Alter und der Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren assoziiert ist (J. Putaala *et al.*, 2009).

Infarktlokalisierung und -größe sind ihrerseits wichtige Anhaltspunkte für mögliche Beeinträchtigungen nach einem Insult, da jedes Gefäß im Gehirn bestimmte Areale hauptsächlich versorgt und somit bei einer Ischämie diese Areale von Funktionseinschränkungen betroffen sein können, oder es in einem kompletten Ausfall der Regionen resultiert. Dies betrifft motorische, sensible, sensorische, kognitive wie auch neuropsychologische Ausfallerscheinungen (Hacke, 2015, pp. 201-204). Zudem gibt es bestimmte Bereiche, wie die inferomedialen Anteile des Temporallappens, den Gyrus angularis, die medialen Anteile des Frontallappens, den Thalamus, sowie den Hippocampus vor allem wenn eine bilaterale Schädigung vorliegt, die spezifisch mit der Entwicklung von post-infarkt Demenzerkrankungen assoziiert sind (Kalaria, Akinyemi and Ihara, 2016).

Das Auftreten von Gehirnatrophie wird ebenfalls als ein wichtiger Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen angeführt und wirkt sich unabhängig vom Schlaganfall auf die kognitive Leistung aus (Jokinen *et al.*, 2005; Stebbins *et al.*, 2008; Kalaria, Akinyemi and Ihara, 2016).

Aufgrund der Vielzahl dieser möglichen Einflussfaktoren nach einem Schlaganfall und der mangelnden Gewissheit der Bedeutung dieser koexistierenden Gehirnschäden für junge

SchlaganfallpatientInnen, ist es wichtig diese in Bezug auf das Outcome zusätzlich zu erfassen, um sie ihrerseits bewerten zu können.

2.7 Forschungsfragen

In dieser Diplomarbeit sollen folgende Forschungsfragen, in Bezug auf Schlaganfälle bei jungen Erwachsenen, bearbeitet werden:

- 1) Erfassung der Häufigkeit klinischer und neuropsychologischer Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall bei jungen PatientInnen (18-55 Jahre).
- 2) Evaluierung des Verlaufes klinischer und neuropsychologischer Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall bei jungen PatientInnen (18-55 Jahre).
- 3) Untersuchung der Zusammenhänge zwischen klinischer und neuropsychologischer Beeinträchtigung und folgender MRT-Parameter:
 - zerebrale Marklagerveränderung (engl. white matter hyperintensities)
 - zerebrale Atrophie
 - Läsionslokalisation

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit basiert auf einem Projekt der Universitätsklinik für Neurologie. Es wurden, im Rahmen einer prospektiven Studie, mit Beginn im Februar 2016, konsekutiv alle SchlaganfallpatientInnen an der Abteilung für Neurologie am Universitätsklinikum Graz, im Alter zwischen 18 und 55 Jahren (N=278), eingeladen an der Studie teilzunehmen, um eine standardisierte Datenbank junger SchlaganfallpatientInnen aufzubauen.

3.2 Aufklärung

Die PatientInnen wurden ausführlich über den Grund und Nutzen der Datenerfassung informiert und über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Alle PatientInnen unterzeichneten, nach schriftlicher und verbaler Studienaufklärung, eine Einwilligungserklärung (Informed consent).

3.3 Einschluss- und Ausschlussverfahren

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie:

- Behandlung eines Schlaganfalles an der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikum Graz
- Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme zwischen 18 – 55 Jahren
- Nachweis des Schlaganfalles mittels Bildgebung (CT und/oder MRT)
- Unterzeichnung einer schriftlichen Einwilligung über die Datenerhebung nach vorheriger gründlicher Aufklärung

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie:

- PatientInnen mit einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) wurden aufgrund des fehlenden radiologischen Korrelats ausgeschlossen
- PatientInnen, welche aufgrund der ausgeprägten Beeinträchtigungen nicht neuropsychologisch untersucht werden konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen

3.4 Studienablauf und Datenerhebung

3.4.1 Baseline & Follow-up

Nach ihrer Aufnahme an der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Graz, wurden alle PatientInnen, von einem/r Facharzt/Fachärztin für Neurologie, klinisch-neurologisch untersucht (*Baseline, BL*). Zusätzlich absolvierten sie innerhalb ihres stationären Aufenthalts eine neuropsychologische Testung, bei einem/r Psychologen/in, um die Ausgangsbeeinträchtigungen in klinischen, sowie in neuropsychologischen Bereichen zu erfassen.

Klinische Beeinträchtigungen wurden mittels NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) und mRS (*modified Ranking Scale*) erfasst, neuropsychologische Defizite mittels MOCA (*Montreal Cognitive Assessment*), SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*) und CTMT (*Comprehensive Trail Making Test*) um die globale Kognition, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit zu beurteilen.

Zusätzlich wurden, die Schlaganfallart, vorhandene vaskuläre Risikofaktoren, wie auch relevante Vorerkrankungen und Medikationen erfasst. Eine Ultraschalluntersuchung der

Halsgefäße wurde durchgeführt, sowie eine erweiterte kardiologische Untersuchung bei klinischer Indikation, um die Schlaganfallursache zu eruieren.

Ergänzend wurde dokumentiert ob eine intravenöse Lysetherapie oder eine Thrombektomie durchgeführt wurde, ob die PatientInnen auf der Stroke Unit aufgenommen wurden und wie lange sie in stationärer Behandlung waren. Auch der neurologische Zustand der jungen Schlaganfallbetroffenen bei ihrer Entlassung (NIHSS, mRS) wurde erfasst.

Ungefähr drei Monate nach dem Schlaganfallereignis fand eine *Follow-up-Untersuchung (FU)* statt. Die PatientInnen wurden für eine klinische und neuropsychologische Untersuchung einbestellt, um die Entwicklung und den Verlauf möglicher Beeinträchtigungen zu erfassen. Erhoben wurden NIHSS, mRS, sowie der Barthel-Index für die Evaluierung der klinischen Defizite. MOCA, SDMT und CTMT, um den Verlauf der neuropsychologischen Beeinträchtigungen zu untersuchen. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob ein rekurrendes Ereignis oder neu aufgetreten Symptome in der Zwischenzeit eingetreten waren.

3.4.2 Klinische und neuropsychologische Testung

Um die neurologischen und neuropsychologischen Defizite zu erheben wurden klinisch etablierte Skalen und Testverfahren angewendet.

3.4.2.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die „National Institutes of Health Stroke Scale“ ist die am weitesten verbreitete Skala um neurologische Defizite zu erfassen und auch um das Ausmaß eines Schlaganfalles klinisch zu beurteilen. Sie findet Anwendung in der Forschung, wie auch in der klinischen Praxis. Mit der Skala werden die folgenden neurologischen Bereiche erfasst: Bewusstseinslevel, Orientierung und Befolgen von Anweisungen, Okulomotorik, Gesichtsfeld, Gesichtsmotorik, Arm- und Beinmotorik, Ataxie der Extremitäten, Sensibilität, Koordination, Sprache, Sprechen und Neglect (Kwah and Diong, 2014; Lyden, 2017). In jedem Bereich kann, während einer neurologischen Untersuchung, eine gewisse Punktzahl errechnet werden, mit einer Reichweite von 0-42 Punkten. Wobei gilt, je höher die Anzahl der erreichten Punkte, desto schwererer das Beeinträchtigungsmuster (Kwah and Diong, 2014).

3.4.2.2 Modifizierte Ranking Skala (mRS)

Die modifizierte Ranking Skala wird im klinischen Alltag eingesetzt um das Outcome, d.h. den Beeinträchtigungsgrad nach einem Schlaganfall zu beschreiben. Die derzeit angewandte Skala umfasst Zahlenwerte zwischen 0 und 6, mit welchen der Grad der Beeinträchtigung erfasst werden kann: 0 (keine Symptome), 1 (Keine relevante Beeinträchtigung, kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.), 2 (Leichte Beeinträchtigung, kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.), 3 (Mittelschwere Beeinträchtigung, benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.), 4 (Höhergradige Beeinträchtigung, benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.), 5 (Schwere Behinderung, bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe und Aufmerksamkeit.), 6 (Tod) (van Swieten *et al.*, 1988; Broderick, Adeoye and Elm, 2017).

3.4.2.3 Barthel-Index (BI)

Der Barthel-Index ist ein Verfahren zur Beurteilung grundlegender Alltagsfunktionen und Selbstständigkeit, um die Alltagseinschränkungen von PatientInnen mit neuromuskulären und/oder muskuloskeletalen Erkrankungen erfassen zu können. Zusätzlich kann nach mehrmaliger Durchführung der Rehabilitationszwischenstand und -erfolg beurteilt werden, um so den Verlauf zu beobachten. Es werden dafür 10 Tätigkeitsbereiche mit Punkten bewertet: Essen, Selbständigkeit der Bewegung mittels Rollstuhls aus dem Bett und wieder zurück, Toilettenbenutzung, Baden und Körperpflege, An- und Auskleiden, Stuhl- und Urinkontrolle, Mobilität und Treppensteigen. Daraus ergibt sich im besten Fall ein Index von 100 Punkten. Somit kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob ein/e PatientIn die oben angeführten Aufgaben ohne Hilfe meistern kann, nicht jedoch ob er/sie in der Lage ist sein/ihr Leben selbständig und eigenverantwortlich zu führen (Mahoney and Barthel, 1965).

3.4.2.4 Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

Der Montreal Cognitive Assessment Test dient der Erfassung der globalen Kognition und deren Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall. Er ist ein schnell durchzuführendes Screening-Instrument (Dauer ca. 10 Minuten) um leichte bis schwere kognitive Funktionsstörungen zu detektieren. Berücksichtigt werden verschiedene kognitive Domänen, wie Sprache, Exekutivfunktion, visuokonstruktive Eigenschaften Aufmerksamkeit und Konzentration, Gedächtnis, Abstraktion, konzeptuelles Denken,

sowie Rechnen und Orientierung. Die höchste zu erreichende Punktzahl beträgt 30 Punkte, wobei ≥ 26 Punkte als unauffälliges Ergebnis geführt werden (Nasreddine *et al.*, 2005; Cumming *et al.*, 2013).

3.4.2.5 Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Mit dem Symbol Digit Modalities Test kann die Leistung der Verarbeitungsgeschwindigkeit erfasst werden (Benedict *et al.*, 2017). Er ist leicht durchführbar, sowie alters- und bildungsnormiert. Auch leisten zusätzlich zur Verarbeitungsgeschwindigkeit, bei der Bearbeitung des Tests, Aufmerksamkeitsprozesse, visuelle Auffassung und motorische Geschwindigkeit einen Beitrag (Sheridan *et al.*, 2005). Die Getesteten sollen mittels Referenztable, nach einer kurzen mündlichen Einführung, eine Liste von Symbolen mit den dazugehörigen Zahlen vervollständigen. Die Bearbeitungszeit beträgt 90 Sekunden und anschließend werden die richtig bezifferten Symbole im angegeben Zeitraum ausgewertet und nach Alter und Ausbildungsjahren normiert (Smith, 2000).

3.4.2.6 Comprehensive Trail Making Test (CTMT)

In unserer Studie wurden die Subtests Trail 2 und 5 des Comprehensive Trail Making Tests angewandt. Bei dieser Kombination des CTMT spielen unterschiedliche kognitive Domänen eine Rolle, sodass neben Aufmerksamkeit und visuomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit auch exekutive Funktionen eingeschlossen werden (Salthouse, 2011). Beim Subtest Trail 2 (CTMT-2) müssen PatientInnen so schnell wie möglich 25 auf einem Papier verteilte, umkreiste Zahlen mit einer durchgehenden Linie in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Die benötigte Zeit in Sekunden entspricht dem Ausgangswert. Dieser wird anschließend nach Altersgruppen normiert (Tombaugh, 2004). Hier werden überwiegend Aufmerksamkeitsprozesse, neben Verarbeitungsgeschwindigkeit und visueller Auffassungsgabe erfasst, während der zweite Subtest des CTMT (CTMT-5) der Erfassung höherer kognitiver Leistungsfähigkeit, wie Exekutivfunktion und mentale Flexibilität dient (Salthouse, 2011; Reynolds, 2002). Der Subtest 5 des CTMT (CTMT-5) ist in seiner Durchführung dem Subtest 2 sehr ähnlich, mit dem Unterschied, dass die Personen zwischen Zahlen und Buchstaben wechseln müssen (z.B. 1, A, 2, B, 3, C usw.). Auch hier stellt den Ausgangswert die benötigte Zeit in Sekunden da, welcher ebenfalls nach Altersgruppen normiert wird, nicht jedoch nach Bildungsgrad. Dieser scheint sich aber erst ab einem Alter von 54 Jahren auf das Ergebnis auszuwirken (Tombaugh, 2004). Wodurch bei unserer PatientInnenkohorte

mit einem Alter von 18-55 Jahren von einer guten Interpretierbarkeit ausgegangen werden kann. Durchschnittlich beträgt die Bearbeitungsdauer pro Test 2 Minuten.

3.4.3 Zerebrale Bildgebung

Wenn keine Kontraindikation bestand, wurde bei allen PatientInnen, im Rahmen der Baseline, eine zerebrale MRT-Untersuchung am Zentral-Röntgen-Institut der Universitätsklinik für Radiologie durchgeführt. Untersucht wurde mit 1,5 Tesla, sowie 3 Tesla MRT-Geräten.

Je nach Schlaganfallursache (ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, Sinusvenenthrombose) wurden in der zerebralen Bildgebung standardisiert die folgenden Parameter erhoben.

3.4.3.1 Ischämischer Schlaganfall

Beim ischämischen Schlaganfall wurden die Anzahl und Lokalisation der akuten/subakuten, wie auch der alten Läsionen dokumentiert. Akute Ereignisse wurden in der DWI-Sequenz (*diffusion weighted imaging*) und alte Läsionen in T2- oder FLAIR-Sequenzen beurteilt.

Die Lokalisation wurde über das/die betroffene/n Gefäßgebiet/e beschrieben. Eingeteilt wurde in das Gebiet der Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri media, Arteria cerebri posterior, das vertebrobasiläre Gebiet, sowie andere mögliche Gefäßgebiet nicht näher bezeichnet. Zusätzlich wurde die Seite des neu aufgetretenen ischämischen Infarkts dokumentiert und ob die vorhandenen Akutsymptome der PatientInnen durch die betroffenen Gefäßgebiete erklärt werden konnten und somit der klinische und der radiologische Befund übereinstimmend waren.

3.4.3.2 Intrazerebrale Blutung

Die Lokalisation akuter/subakuter intrazerebraler Blutungen wurde eingeteilt in kortiko-subkortikal, weiße Substanz, Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm und Kleinhirn und wurde, wie etwaige abgelaufene, alte intrazerebrale Blutungen mittels Anzahl und betroffenem Gebiet aufgezeichnet. Hierfür wurden SWI-Sequenzen (*susceptibility-weighted imaging*) herangezogen.

3.4.3.3 Sinusvenenthrombose

Bei der Sinusvenenthrombose (SVT) wurde das betroffene venöse Gefäßgebiet erfasst, sowie ob es zu einer Parenchymbeteiligung in Form einer hämorrhagischen Infarzierung gekommen ist.

3.4.3.4 Subarachnoidalblutung

Eine aufgetretene SAB wurden mittels Blutungslokalisation beschrieben und zusätzlich wurde angegeben, ob ein Aneurysma detektiert werden konnte, sowie dessen Lokalisation.

3.4.3.5 Marklagerveränderungen, Atrophie, Mikroblutungen

Zur Erhebung der schlaganfallunabhängigen zerebralen Läsionslast wurde das Vorkommen von zerebralen Marklagerveränderungen, Atrophie, wie auch Mikroblutungen in der MRT beurteilt. Diese Parameter sind Teil des Spektrums der mikroangiopathischen Gehirnveränderungen, auch genannt Small Vessel Disease und somit Risikofaktoren für das Auftreten zerebraler Schlaganfallereignisse, kognitiver Beeinträchtigungen wie auch für ein schlechteres klinisches, als auch neuropsychologisches Outcome nach einem Schlaganfall (Wardlaw *et al.*, 2013; Wardlaw, Valdés Hernández and Muñoz-Maniega, 2015; Wardlaw, Smith and Dichgans, 2019).

Zur Bewertung des Atrophiegrades, wie auch der WMH, wurden FLAIR-Sequenzen herangezogen, Mikroblutungen wurden mittels SWI-Sequenz beurteilt.

Der ventrikuläre und sulkale Atrophiegrad wurde jeweils anhand einer vorgegebenen Vorlage mit Scores von 0 (keine Atrophie) bis 8 (maximale Atrophie) visuell bewertet, entsprechend der Einteilung des Atrophiegrades in der Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study (Rolfs *et al.*, 2011).

Das Vorhandensein von zerebralen Marklagerveränderungen/White matter hyperintensities wurde ebenfalls visuell beurteilt und nach der Fazekas-Skala eingeteilt (Fazekas *et al.*, 1987). Diese Skala umfasst numerische Einteilungsangaben für periventrikuläre Marklagerveränderungen (*pvWHM*), pontine Marklagerveränderungen (*pWMH*), als auch für tiefe, subkortikale Marklagerveränderungen (*dWMH*) mit jeweils vier Schweregraden (0-3).

Mikroblutungen wurden mittels Anzahl dokumentiert.

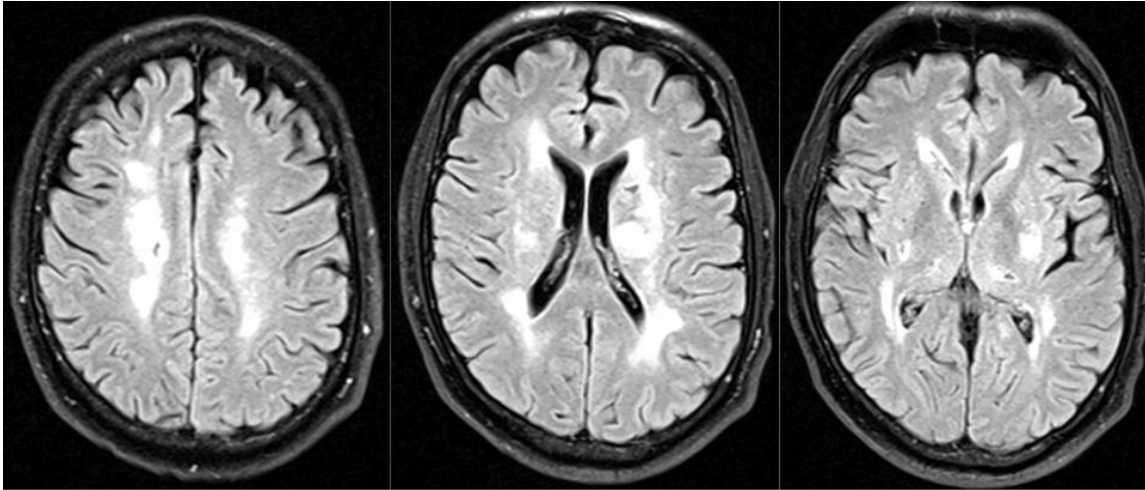


Abbildung 1: Exemplarisches Beispiel anonymisierter PatientInnen Daten für ausgeprägte periventrikuläre (pWMH), sowie subkortikale/tiefe White matter hyperintensities (dWMH).

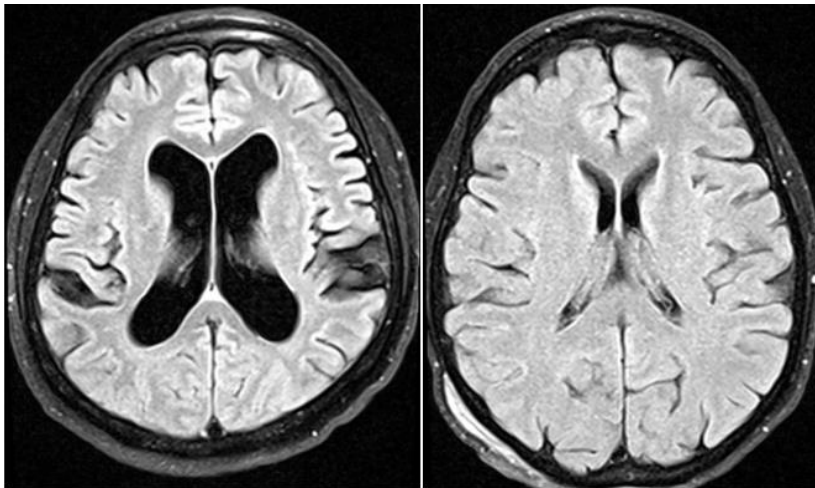


Abbildung 2: Exemplarisches Beispiel anonymisierter PatientInnen Daten für ausgeprägte Atrophie (besonders ventrikulär) im Vergleich zu keiner bestehenden Atrophie.

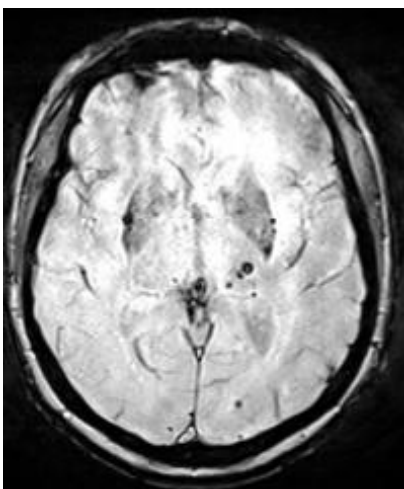


Abbildung 3: Exemplarisches Beispiel anonymisierter PatientInnen Daten für multipel vorhandene Mikroblutungen.

Zusätzlich bekamen PatientInnen, bei denen dies aufgrund der Verlaufsbeurteilung notwendig war, noch eine Follow-up-MRT-Untersuchung. Dokumentiert wurden hier neu aufgetreten Läsionen oder etwaige andere Befundänderungen.

Bei PatientInnen, ohne MRT-Untersuchung, wurde die Schlaganfallursache und die Läsionslokalisierung aus den vorhandenen Computertomographie-Untersuchungsbildern entnommen. Mikroblutungen, Marklagerveränderungen, wie auch die Atrophiegrade konnten somit bei diesem Patientengut nicht erhoben werden, da die zerebrale CT-Untersuchung in diesem Bereich nicht die geeignete Bildgebung darstellt.

3.5 Statistische Auswertung

Die in der Studie erhobenen klinischen Daten wurden aus *MEDOCS* und *PACS (Picture Archiving and Communication System)* in eine elektronische Datenbank (*RDA Research Documentation and Analysis*) übertragen, dort gesammelt und anschließend mit der Statistik- und Analyse-Software SPSS Version 25 ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% angenommen. Als einer der ersten Arbeitsschritte, wurden alle relevanten Variablen auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests, Schiefe und Kurtosis sowie graphischer Beurteilung getestet. Bei Variablen mit einem nicht signifikanten Ergebnis im Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Normalverteilung angenommen. War dieses Kriterium nicht erfüllt, wurden jene Variablen mittels Schiefe und Kurtosis (sollten betragsmäßig kleiner eins sein, zwischen 1 und -1 liegen), sowie graphischer Darstellung der Verteilung (Histogramm) beurteilt und dem zufolge wurde entschieden, ob bei der Berechnung parametrische oder nicht parametrische Tests angewendet werden sollten. Da bei der vorliegenden Stichprobengröße von $N=178$ das Zentrale Grenzwerttheorem zu tragen kommt, könnte grundsätzlich immer mit parametrischen Testverfahren gerechnet werden. Laut Kolmogorov-Smirnov-Test ist der Großteil der Variablen nicht normalverteilt. Jedoch rechtfertigen die Beurteilung der Schiefe und Kurtosis, die graphischen Darstellung der Verteilungen, wie auch das Zentrale Grenzwerttheorem die Anwendung parametrischer Verfahren. Eine Ausnahme stellen die Variablen NIHSS, Barthel Index und die Rohwerte der CTMT-2 und CTMT-5 dar, bei diesen wurden non-parametrische Test angewandt.

Die Berechnungen der statistischen Testverfahren wurden mit, als auch ohne Ausreißer durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse unter Ausschluss der Ausreißer nur

dann angegeben, wenn sich das Ergebnis im Vergleich zum gesamten Datensatz dadurch ändert. Die Ausreißer wurden über graphische Beurteilung der Box-Plots ermittelt und definiert als Extremwerte mit mehr als dem dreifachen Interquartilsabstand.

Statistische Verfahren die zur Auswertung der Ergebnisse Anwendung fanden: t-Test für abhängige Messungen, Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test für 2 abhängige Messungen, Varianzanalyse, Spearman Korrelationen.

Die Voraussetzungen eines t-Tests für abhängige Messungen sind Intervallskalenniveau der abhängigen Variable, abhängige Stichproben, Normalverteilung der Daten. War die Voraussetzung der Normalverteilung der Daten nicht gegeben, wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test für 2 abhängige Messungen gearbeitet.

Als Voraussetzung zur Durchführung der Pearson Korrelation sollten die Merkmale metrisch skaliert sein, der Zusammenhang der Variablen möglichst linear sein, keine starken Ausreißer vorkommen, sowie eine bivariate Normalverteilung vorliegen. War mindesten eine Variable nicht normalverteilt wurde mittels Spearman Korrelation gerechnet. Auch aufgrund der häufig vorkommenden Ausreißer wurde durchwegs der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient herangezogen, da dieser in Bezug auf Ausreißer robuster ist. Korrelationen werden in den folgenden Tabellen über den Korrelationskoeffizienten (r), als auch über das statistische Signifikanzniveau (p) angegeben.

3.6 Hypothesen

Bezüglich der Forschungsfragen erwarten wir uns:

- 1) Eine Verbesserung im Verlauf der klinischen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen von der Baseline zum Zeitpunkt des Follow-up (ca. 3 Monate nach dem Schlaganfallereignis).
- 2) Eine stärkere Ausprägung der klinischen, wie auch neuropsychologischen Beeinträchtigungen, bei vermehrtem Auftreten von relevanten MRT-Veränderungen, insbesondere WMH, Atrophie, Läsionslokalisation.

4 Ergebnisse – Resultate

4.1 Charakterisierung der Kohorte

4.1.1 Demographie

Das Durchschnittsalter der PatientInnenkohorte zum Zeitpunkt des Schlaganfalls liegt bei 43,02 Jahren (SD = 10,10). Das Höchstalter beträgt 55 Jahren und das der jüngsten PatientInnen 18 Jahre. Von den 178 PatientInnen, welche zum Zeitpunkt der Baseline eingeschlossen werden konnten, sind 43,8% weiblich und 56,2% männlich. Der ischämische Schlaganfall ist, mit Abstand, die häufigste Schlaganfallmodalität (74,7%). Innerhalb der Gruppe der ischämischen Schlaganfälle, klassifiziert nach den TOAST-Kriterien (Adams *et al.*, 1993), wurde die Mehrheit in die Rubrik unklare Ätiologie eingeteilt (41,4%), da hier keine genaue Ursache für den Schlaganfall festgestellt werden konnte.

Demographie, vaskuläre Risikofaktoren, sowie weitere Informationen zu den Schlaganfallursachen werden in *Tabelle 1* vorgestellt.

4.1.2 klinisch-neurologische Beeinträchtigungen zur Baseline

Klinisch-neurologisch waren unsere jungen SchlaganfallpatientInnen zum Zeitpunkt der Baseline, mit einem medianen NIHSS von 2 (IQR = 4), relativ milde beeinträchtigt. Beim Großteil der PatientInnen (77,5%) wurde ein NIHSS von 0-4 gemessen, wobei davon 29,2% einen NIHSS von 0 verzeichnen konnten und somit nach dieser Skala symptomfrei waren. Als Hauptsymptome bei einem NIHSS von 0 wurden von den PatientInnen Kopfschmerzen und Schwindel angegeben. 21,3% der SchlaganfallpatientInnen erlitten einen moderaten bis schweren Schlaganfall mit einem NIHSS-Wert von 5-20. Lediglich zwei PatientInnen verzeichneten mit einem NIHSS von > 21 einen schweren Schlaganfall - wobei einer dieser PatientInnen eine ausgeprägte Hirnblutung erlitt und der andere durch einen vorangegangenen epileptischen Anfall bewusstseinseingetrübt war und deshalb einen sehr hohen Wert erreichte.

Ob eine Lysetherapie oder Thrombektomie durchgeführt werden sollte, wurde vom behandelnden Team individuell, interdisziplinär entschieden und dokumentiert.

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde abermals der NIHSS erhoben und man konnte schon eine Verbesserung erkennen, mit 102 (57,3%) nach NIHSS symptomfreien PatientInnen. Weiter Informationen bezüglich der klinischen Beeinträchtigungen sind in *Tabelle 1* zu finden.

Table 1: Demographie und klinisch-neurologische Beeinträchtigungen der PatientInnenkohorte (BL)		
Anzahl der PatientInnen zur Baseline N=178		
Alter zur Baseline (MW, SD)	43,02	10,10
Frauen (N, %)	78	43,8
Männer (N, %)	100	56,2
Schlaganfallart (N, %)		
ISA	133	74,7
TOAST-Klassifikation (N, %)		
makroangiopathisch	14	10,5
kardioembolisch	27	20,3
mikroangiopathisch	24	18,0
andere Ursache	13	9,8
unklare Ursache	55	41,4
ICH	15	8,4
SAB	12	6,7
SVT	18	10,1
6 häufigste Risikofaktoren (N, %)		
Rauchen	76	42,7
Hyperlipidämie	78	43,8
Hypertonus	77	43,3
PFO	30	16,9
Adipositas	20	11,2
Diabetes mellitus	14	7,9
NIHSS zur Baseline gesamt (Median, IQR)	2	4
NIHSS zur Baseline gruppiert (N, %) (Ver Hage et al., 2011)		
0 (keine SA-Symptome)	52	29,2
1-4 (leichter SA)	86	48,3
5-15 (moderater SA)	34	19,1
16-20 (moderat, bis schwerer SA)	4	2,2

21-42 (schwerer SA)	2	1,1
NIHSS bei Entlassung gesamt (Median, IQR)	0	1
NIHSS bei Entlassung gruppiert (N, %)		
0 (keine SA-Symptome)	102	57,3
1-4 (leichter SA)	67	37,6
5-15 (moderater SA)	9	5,1
16-20 (moderat, bis schwerer SA)	0	0
21-42 (schwerer SA)	0	0
mRS bei Entlassung (Median, IQR)	1	2

Tabelle 1: Demographie und klinisch-neurologische Beeinträchtigungen der PatientInnenkohorte (BL)

BL, Baseline; ICH, intrazerebrale Blutung; IQR, Interquartilsabstand; ISA, ischämischer Schlaganfall; mRS, modifizierte Ranking Skala; MW, Mittelwert; N, Anzahl; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PFO, persistierendes Foramen ovale; SA, Schlaganfall; SAB, Subarachnoidalblutung; SD, Standardabweichung; SVT, Sinusvenenthrombose; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

4.1.3 Neuropsychologische Beeinträchtigungen zur Baseline

Innerhalb der ersten 3 Wochen nach Krankenhausaufnahme (im Mittel 6 Tage nach Schlaganfall) zeigten mehr als 40% der jungen SchlaganfallpatientInnen Defizite in der globalen Kognition (MOCA). Beeinträchtigungen in verschiedenen kognitiven Domänen wie Verarbeitungsgeschwindigkeit, Flexibilität, sowie auch Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion waren noch häufiger in unserer jungen Kohorte anzutreffen. Im SDMT und auch im CTMT, welche Großteils diese Bereiche testen, schnitten ebenfalls über 40% der PatientInnen $> 1,5$ SD unter der Norm ab und mehr als die Hälfte aller PatientInnen erzielten ein Ergebnis von > 1 SD unterhalb der Norm.

In *Tabelle 2* sind die Rohwerte und Normen der neuropsychologischen Tests mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. *Tabelle 3* beschreibt die Anzahl der PatientInnen mit unterdurchschnittlichen Ergebnisse in den neuropsychologischen Testungen (>1 SD unter der Norm, $>1,5$ SD unter der Norm).

Tabelle 2: Rohwerte und Normen der neuropsychologischen Tests (BL)

	Rohwerte	Normen
MOCA (MW, (SD))	25 (4)	
SDMT (MW, (SD))	38 (12)	-1,42 (1,16)
CTMT-2 (MW, (SD))	62 (42)	37,13 (11,36)

CTMT-5 ((MW, (SD)))	100 (60)	34,30 (13,24)
---------------------	----------	---------------

Tabelle 2: Rohwerte und Normen der neuropsychologischen Tests (BL)

BL, Baseline; CTMT, Comprehensive Trail Making Test; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

Tabelle 3: Neuropsychologische Beeinträchtigungen, Anzahl der unterdurchschnittlichen Ergebnisse (BL)		
MOCA alle Ergebnisse <26 Punkte sind auffällig (N, %) N=175	71 (40,6)	
	>1 SD unter der Norm (N, %)	> 1,5 SD unter der Norm (N, %)
SDMT N=172	103 (59,9)	71 (41,3)
CTMT-2 N=174	109 (62,6)	74 (42,5)
CTMT-5 N=172	102 (59,3)	82 (47,7)

Tabelle 3: Neuropsychologische Beeinträchtigungen, Anzahl der unterdurchschnittlichen Ergebnisse (BL)

BL, Baseline; CTMT, Comprehensive Trail Making Test; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; N, Anzahl; SD, Standardabweichung; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

4.1.4 Verbesserungen der Beeinträchtigungen von der Baseline zum Follow-up

Zum Zeitpunkt des Follow-up wurde für 67,3% der PatientInnen ein NIHSS-Wert von 0 ermittelt. 30% gaben noch Defizite an und verzeichneten einen NIHSS-Wert von 1-4 und lediglich 4 PatientInnen (2,7%) zeigten noch Symptome eines moderaten Schlaganfalls mit einem NIHSS von 5-15 (siehe *Tabelle 4*).

Somit verbesserten sich, im Laufe der 3 Monate von der Baseline zum Follow-up, die klinisch-neurologischen Defizite unserer jungen SchlaganfallpatientInnen, ermittelt mittels NIHSS, deutlich (BL: Median = 2, IQR = 4, FU: Median = 1, IQR = 0). Der zur Berechnung angewendete Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test für 2 abhängige Messungen hat hierfür einen signifikanten Unterschied gezeigt $Z(N=150) = -8,5, p < 0,001$.

Schon bereits vom Zeitpunkt der Baseline bis zum Zeitpunkt der Entlassung konnte eine signifikante Verbesserung aufgezeigt werden (BL: Median = 2, IQR = 4, ENTL: Median = 1, IQR = 0) ($Z(N=178) = -8,9, p < 0,001$), sowie ebenfalls vom Zeitpunkt der Entlassung

bis zum Zeitpunkte des Follow-up (ENTL: Median = 1, IQR = 0, FU: Median = 1, IQR = 0) ($Z(N=150) = -4,0, p < 0,001$).

Weiters konnte zusätzlich im Bereich der mRS, welche zum Zeitpunkt der Entlassung und zum Zeitpunkt des Follow-up ermittelt wurde (ENTL: Median = 1, IQR = 2, FU: Median = 1, IQR = 1), ein Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben eine signifikante Verbesserung darstellen ($Z(N=150) = -4,34, p < 0,001$).

Innerhalb der Neuropsychologie zeigten sich, in unserer jungen Schlaganfallkohorte, signifikante Verbesserungen in allen getesteten Bereichen vom Zeitpunkt der Baseline bis zum Follow-up.

Ein t-Test für abhängige Messungen hat für alle angewandten neuropsychologischen Testverfahren einen signifikanten Unterschied gezeigt: MOCA ($t(135) = -3,6, p < 0,001$), SDMT Rohwert ($t(133) = -8,2, p < 0,001$), SDMT Norm ($t(133) = -9,2, p < 0,001$), CTMT-2 Norm ($t(133) = -6,0, p < 0,001$), CTMT-5 Norm ($t(131) = -5,7, p < 0,001$). Für die Rohwerte der CTMTs wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test für 2 abhängige Messungen herangezogen, welcher hier beide Male ebenfalls eine signifikante Verbesserung gezeigt hat: CTMT-2 Rohwert ($Z(N=134) = -5,0, p < 0,001$), CTMT-5 Rohwert ($Z(N=132) = -5,5, p < 0,001$). Jedoch verblieben dennoch bei über einem Drittel der PatientInnen kognitive Defizite in den verschiedenen neuropsychologischen Bereichen. In *Tabelle 5* sind die Follow-up-Rohwerte und -Normen der neuropsychologischen Tests einzusehen. *Tabelle 6* zeigt die Anzahl der unterdurchschnittlichen Testergebnisse zum Zeitpunkt des Follow-up.

Tabelle 4: Klinisch-neurologische Beeinträchtigungen der PatientInnenkohorte (FU)		
Anzahl der PatientInnen zum Follow-up N=150		
NIHSS zum Follow-up gesamt (Median, IQR)	0	1
NIHSS zum Follow-up gruppiert (N, %)		
0 (keine SA-Symptome)	101	67,3
1-4 (leichter SA)	45	30,0
5-15 (moderater SA)	4	2,7
16-20 (moderat, bis schwerer SA)	0	0
21-42 (schwerer SA)	0	0

mRS zum Follow-up (Median, IQR)	1	1
Barthel-Index zum Follow-up (Median, IQR)	100	0

Tabelle 4: Klinisch-neurologische Beeinträchtigungen der PatientInnenkohorte (FU)

FU, Follow-up; IQR, Interquartilsabstand; mRS, modifizierte Ranking Skala; N, Anzahl; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SA, Schlaganfall.

Tabelle 5: Rohwerte und Normen der neuropsychologischen Tests (FU)		
Follow-up	Rohwerte	Normen
MOCA (MW, (SD))	27 (3)	
SDMT (MW, (SD))	45 (13)	-0,59 (1,33)
CTMT-2 (MW, (SD))	48 (23)	43 (12)
CTMT-5 (MW, (SD))	79 (42)	39 (12)

Tabelle 5: Rohwerte und Normen der neuropsychologischen Tests (FU)

CTMT, Comprehensive Trail Making Test; FU, Follow-up; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

Tabelle 6: Neuropsychologische Beeinträchtigungen, Anzahl der unterdurchschnittlichen Ergebnisse (FU)		
MOCA alle Ergebnisse <26 Punkte sind auffällig (N, %) N=138	40 (29,0)	
	>1 SD unter der Norm (N, %)	> 1,5 SD unter der Norm (N, %)
SDMT N=138	49 (35,5)	32 (23,2)
CTMT-2 N=137	62 (45,3)	35 (25,5)
CTMT-5 N=136	65 (47,8)	49 (36,0)

Tabelle 6: Neuropsychologische Beeinträchtigungen, Anzahl der unterdurchschnittlichen Ergebnisse (FU)

CTMT, Comprehensive Trail Making Test; FU, Follow-up; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; N, Anzahl; SD, Standardabweichung; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

4.1.5 MRT Charakteristika

Bei 164 PatientInnen wurde im Rahmen der Baseline eine zerebrale MRT-Untersuchung durchgeführt, welche in unserer Studie für die weitere Befundung eingesetzt wurde. Für 11 PatientInnen konnte zum Zeitpunkt der Baseline, lediglich die zerebrale CT als Bildgebung

herangezogen werden und drei MRT Bilder wurden auswärts erstellt und waren deshalb in unserem System nicht zur Befundung zugänglich.

Innerhalb der 133 (74,7%) ischämischen Schlaganfälle war mit 43,6% das am häufigsten betroffene Gefäßgebiet jenes der Arteria cerebri media. 25,6% der ischämischen Infarkte waren dem vertebrobasilären Gebiet zuzuordnen. Danach kam mit 11,3% das Territorium der Arteria cerebri posterior, gefolgt von dem Gefäßgebiet der Arteria cerebri anterior (1,5%) und anderen noch nicht erwähnten Gebieten, die zusammengefasst wurden (1,5%) z.B. Versorgungsgebiete der Arteria carotis interna. Bei 22 (16,5%) der jungen SchlaganfallpatientInnen betraf der ischämischen Insult mehr als ein Gefäßgebiet und bei 18% konnten in der Bildgebung bereits abgelaufene, alte Infarkte nachgewiesen werden. Die Intrazerebrale Hämorrhagie war in 15 Fällen (8,5%) ursächlich für das Auftreten von Schlaganfallsymptomen. Es wurden mehrere Blutungslokalisationen unterschieden (subkortikal, Marklager, Basalganglien, Thalamus, Kleinhirn, Hirnstamm), wobei in 10 Fällen ein spezifisches Gebiet betroffen war und in 5 mehr als eines. 12 PatientInnen (6,7%) erlitten eine Subarachnoidalblutung und 18 (10,1%) eine Sinusvenenthrombose, wobei es in drei Fällen, im Rahmen der Sinusvenenthrombose, zu einer Mitbeteiligung des Hirnparenchyms durch eine hämorrhagische Infarzierung kam.

Bei 50% der PatientInnen unserer jungen Schlaganfallkohorte konnten, in der MRT-Bildgebung des Gehirns, tiefe subkortikale zerebrale Marklagerveränderungen Grad 1 nach der Fazekas Skala (Fazekas *et al.*, 1987) festgestellt werden. Rund 5% erreichten einen Grad 2 Befund. Lediglich bei 2 (1,2%) der jungen PatientInnen konnten dWMH Grad 3 festgestellt werden. Auch periventrikuläre Marklagerveränderungen Grad 1 nach Fazekas konnten zu über 50% in unserer Kohorte nachgewiesen werden. Grad 2 fand sich zu rund 30% und Grad 3 nur in einem/r PatientIn. Pontine Marklagerveränderungen waren mit 6,7% insgesamt (alle 3 Grade) selten anzutreffen.

Die sulkale Atrophie war insgesamt unter den jungen SchlaganfallpatientInnen nicht sehr weit verbreitet, lediglich in 26 Fällen (15,8%) konnte nach der visuellen Rating Skala (Rolfs *et al.*, 2011) ein sulkaler Atrophiegrad ≥ 3 festgestellt werden. Bei über 50% der PatientInnen konnte jedoch ein ventrikulärer Atrophiegrad ≥ 3 dokumentiert werden, somit war die ventrikuläre Atrophie hier schon deutlich häufiger vertreten.

89% der PatientInnen zeigten keine zerebralen Mikroblutungen in der MRT-Bildgebung. Bei rund 5% konnten 1-3 Mikroblutungen und bei lediglich 1,8% >4 Mikroblutungen festgestellt werden.

Weitere Information zu den MRT-Charakteristika sind in *Tabelle 7* zu finden.

Tabelle 7: MRT Charakteristika der PatientInnen (BL)			
Anzahl der PatientInnen mit MRT = 164			
Schlaganfallart			
ISA gesamt (N, %)	133	74,7	
Gefäßgebiete (N, %)			
ACA	2	1,5	
ACM	58	43,6	
ACP	15	11,3	
VTBL	34	25,6	
andere Gebiete	2	1,5	
multiple Gebiete (>1)	22	16,5	
≥ 1 alter ISA (N, %)	24	18,0	
ICH gesamt (N, %)	15	8,4	
Lokalisation (N, %)			
1 Gebiet betroffen	10	66,7	
>1 Gebiet betroffen	5	33,3	
≥ 1 alter ICH (N, %)	0	0	
SAB gesamt (N, %)	12	6,7	
SVT gesamt (N, %)	18	10,1	
Marklagerveränderungen/White matter hyperintensities			
dWMH (N, %)			
0	72	43,9	
1	82	50,0	
2	8	4,9	
3	2	1,2	
pvWMH (N, %)			
0	18	11,0	
1	96	58,5	
2	49	29,9	
3	1	0,6	
pWMH (N, %)			

0	153	93,3	
1	6	3,7	
2	2	1,2	
3	3	1,8	
Zerebrale Atrophie			
Sulkale Atrophie (N, %)			
1	73	44,5	
2	65	39,6	
3	14	8,5	
4	10	6,1	
5	1	0,6	
6	1	0,6	
7	0	0,0	
8	0	0,0	
Ventrikuläre Atrophie (N, %)			
1	47	28,7	
2	32	19,5	
3	28	17,1	
4	32	19,5	
5	16	9,8	
6	7	4,3	
7	0	0,0	
8	2	1,2	
Mikroblutungen (N, %)			
0	146	89,0	
1-3	8	4,9	
≥ 4	3	1,8	
Nicht beurteilbar	7	4,3	

Tabelle 7: MRT Charakteristika der PatientInnen (BL)

ACA, Arteria cerebri anterior; ACM, Arteria cerebri media; ACP, Arteria cerebri posterior; BL, Baseline; dWMH, tiefe/subkortikale White matter hyperintensities; ICH, intrazerebrale Blutung; ISA, ischämischer Schlaganfall; MRT, Magnetresonanztomographie; N, Anzahl; pvWMH, periventrikuläre White matter hyperintensities; pWMH, pontine White matter hyperintensities; SAB, Subarachnoidalblutung; SVT, Sinusvenenthrombose; VTBL, vertebrobasilär.

4.1.6 Neurologische und neuropsychologische Beeinträchtigungen und deren Zusammenhang

Je stärker die neurologische Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Baseline, desto ausgeprägter waren, bei unseren jungen SchlaganfallpatientInnen, auch die neuropsychologischen Defizite.

Sowohl der Baseline-NIHSS als auch der NIHSS und die mRS zum Zeitpunkt der Entlassung korrelieren hoch signifikant negativ mit den neuropsychologischen Beeinträchtigungen zum Messzeitpunkt Baseline (MOCA, SDMT Rohwert, SDMT Norm, CTMT-2 Norm, CTMT-5 Norm). Weitere Informationen diesbezüglich sind in der folgenden *Tabelle 8* zu finden.

Tabelle 8: Zusammenhänge zwischen neurologischen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen (BL), (r, p)			
	NIHSS BL	NIHSS ENTL	mRS ENTL
MOCA	r= -0,22 / p= 0,003 N=175	r= -0,31 / p< 0,001 N=175	r= -0,26 / p< 0,001 N=175
SDMT (RW)	r= -0,25 / p= 0,001 N=172	r= -0,31 / p< 0,001 N=172	r= -0,41 / p< 0,001 N=172
SDMT (Norm)	r= -0,25 / p=0,001 N=172	r= -0,32 / p< 0,001 N=172	r= -0,40 / p< 0,001 N=172
CTMT2 (RW)	r= 0,22 / p= 0,003 N=174	r= 0,38 / p< 0,001 N=174	r= 0,42 / p< 0,001 N=174
CTMT2 (Norm)	r= -0,19 / p= 0,013 N=174	r= -0,34 / p< 0,001 N=174	r= -0,38 / p< 0,001 N=174
CTMT5 (RW)	r= 0,22 / p= 0,004 N=172	r= 0,38 / p< 0,001 N=172	r= 0,34 / p< 0,001 N=172
CTMT5 (Norm)	r= -0,19 / p= 0,014 N=172	r= -0,35 / p< 0,001 N=172	r= -0,31 / p< 0,001 N=172

Tabelle 8: Zusammenhänge zwischen neurologischen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen (BL)

BL, Baseline; CTMT, Comprehensive Trail Making Test; ENTL, Entlassung; FU, Follow-up; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; mRS, modifizierte Ranking Skala; N, Anzahl; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; p, statistisches Signifikanzniveau; r, Korrelationskoeffizient; RW, Rohwert; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

Zum Zeitpunkt des Follow-up korrelieren in unserer Kohorte bis auf den MOCA alle normierten Werte der neuropsychologischen Tests, sowie der Rohwert des SDMT

weiterhin hochsignifikant negativ mit den klinisch-neurologischen Beeinträchtigungen. Die Rohwerte des CTMT-2 und des CTMT-5 zeigen, wie auch im Rahmen der Baseline, einen signifikanten positiv Zusammenhang mit den klinischen Beeinträchtigungen. (Tabelle 9).

Tabelle 9: Zusammenhänge zwischen neurologischen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen (FU), (r, p)		
	NIHSS FU	mRS FU
MOCA	r= -0,13 / p= 0,146 N=137	r= -0,20 / p= 0,017 N=137
SDMT (RW)	r= -0,27 / p= 0,002 N=137	r= -0,34 / p<0,001 N=137
SDMT (Norm)	r= -0,30 / p<0,001 N=137	r= -0,35 / p<0,001 N=137
CTMT2 (RW)	r= 0,35 / p<0,001 N=136	r= 0,4 / p<0,001 N=136
CTMT2 (Norm)	r= -0,30 / p<0,001 N=136	r= -0,34 / p<0,001 N=136
CTMT5 (RW)	r= 0,25 / p=0,003 N=135	r= 0,30 / p<0,001 N = 135
CTMT5 (Norm)	r= -0,23 / p=0,008 N=135	r= -0,27 / p=0,002 N=135

Tabelle 9: Zusammenhänge zwischen neurologischen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen (FU)

FU, Follow-up; CTMT, Comprehensive Trail Making Test; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; mRS, modifizierte Ranking Skala; N, Anzahl; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; p, statistisches Signifikanzniveau; r, Korrelationskoeffizient; RW, Rohwert; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

4.1.7 Zusammenhang neurologisches, als auch neuropsychologisches Outcome und MRT Parameter

Getestet wurden hier die Zusammenhänge zwischen dem klinischen (NIHSS, mRS) und dem neuropsychologischen Outcome (MOCA, SDMT, CTMT-2, CTMT-5) zum Zeitpunkt der Baseline und des Follow-up, sowie den erhobenen Baseline-MRT-Parametern (Marklagerveränderungen, Atrophie, Mikroblutungen).

Zur Baseline kann für den NIHSS, bis auf den sulkalen Atrophiegrad welcher signifikant positiv mit dem NIHSS-BL korreliert, kein weiterer signifikanter Zusammenhang mit den genannten MRT-Parametern festgestellt werden. Zusätzlich zeigt sich für den sulkalen

Atrophiegrad ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang mit den Baseline-Rohwerten des SDMT, als auch ein signifikanter positiver Zusammenhang mit den Baseline-Rohwerten des CTMT-2, sowie des CTMT-5. Der ventrikuläre Atrophiegrad, welcher in unserer jungen Schlaganfallkohorte etwas stärker ausgeprägt war, zeigt neben einer negativen Korrelation mit den Baseline-Rohwert, sowie dem Baseline-Normwert des SDMT und einer positiven Korrelation mit den Baseline-Rohwerten des CTMT-2 und des CTMT-5, auch einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang mit den Baseline-Normwert des CTMT-5.

Unter den verschiedenen Marklagerveränderungen (dWMH, pvWMH, pWMH) lässt sich für die tiefen Marklagerveränderungen ein signifikanter negativer Zusammenhang mit den Baseline-Rohwerten des SDMT darstellen, sowie ein positiver Zusammenhang für die Baseline-Rohwerte des CTMT-2 und auch des CTMT-5. Pontine Marklagerveränderungen korrelieren lediglich positiv mit der mRS zum Zeitpunkt der Entlassung und für die periventrikulären Marklagerveränderungen können keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden.

In *Tabelle 10* und *Tabelle 11* sind diese geprüften Zusammenhänge zwischen den neurologischen, wie auch den neuropsychologischen Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt der Baseline und des Follow-up, sowie den erhobenen Baseline-MRT-Parametern einzusehen.

Zum Zeitpunkt des Follow-up lässt sich, wie auch zur Baseline, für den NIHSS, bis auf eine positive Korrelation mit dem sulkalen Atrophiegrad, kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den erwähnte MRT-Parametern finden. Der sulkalen Atrophiegrad, korreliert auch zum Follow-up signifikant positiv mit den klinisch-neurologischen Beeinträchtigungen (NIHSS, mRS), sowie mit einigen neuropsychologischen Testergebnissen wie den Follow-up-Rohwerten des CTMT-2 und CTMT-5. Statistisch signifikante negative Zusammenhänge ergeben sich für den sulkalen Atrophiegrad mit den Follow-up-Daten des SDMT (Rohwert, Norm), sowie für das normierte Follow-up-Ergebnis des CTMT-2. Auch der ventrikuläre Atrophiegrad korreliert hier signifikant negativ mit dem neuropsychologischen Outcome zum Messzeitpunkt Follow-up (SDMT Rohwert, SDMT Norm, CTMT-2 Norm, CTMT-5 Norm), wie auch positiv mit den Rohwerten des CTMT-2 und des CTMT-5. Eine weitere signifikante negative Korrelationen kann zusätzlich für die tiefen Marklagerveränderungen und den Follow-up-

Rohwert des SDMT dargestellt werden, dem hinzu lässt sich für Erstere und den Rohwert des CTMT-5 ein positiver Zusammenhang finden.

Für den MRT-Parameter Mikroblutungen kann in unserer Kohorte kein Zusammenhang mit dem Outcome ermittelt werden.

Nähere Informationen diesbezüglich sind in *Tabelle 10* und *Tabelle 11* zu finden.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen neurologischen, wie auch den neuropsychologischen Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt der BL, sowie den erhobenen BL-MRT-Parametern, (r, p)						
	dWMH	pvWMH	pWMH	sulkale Atrophie	ventrikuläre Atrophie	Mikroblutungen
NIHSS BL	r= -0,07/ p= 0,386 N=164	r= -0,07/ p= 0,363 N=164	r= 0,10/ p= 0,203 N=164	r= 0,17/ p=0,032 N=164	r= 0,09/ p=0,281 N=164	r=0,04 / p=0,590 N=157
MOCA BL	r= -0,07/ p=0,355 N=162	r= -0,02/ p= 0,774 N=162	r= 0,01/ p= 0,879 N=162	r= -0,15/ p =0,065 N=162	r= -0,15/ p= 0,061 N=162	r= -0,13/ p= 0,112 N=155
SDMT (RW) BL	r= -0,19/ p= 0,016 N=158	r= -0,09/ p= 0,242 N=158	r= -0,06/ p= 0,467 N=158	r= -0,24/ p= 0,003 N=158	r= -0,22/ p= 0,005 N=158	r= -0,12/ p= 0,128 N=151
SDMT (Norm) BL	r= -0,07/ p= 0,367 N=158	r= -0,04/ p= 0,593 N=158	r= -0,03/ p= 0,705 N=158	r= -0,13/ p= 0,115 N=158	r= -0,19/ p= 0,019 N=158	r= -0,12/ p= 0,131 N=151
CTMT2 (RW) BL	r= 0,16/ p=0,045 N=160	r= -0,02/ p= 0,811 N=160	r= 0,08/ p= 0,301 N=160	r= 0,18/ p= 0,021 N=160	r= 0,17/ p= 0,030 N=160	r= 0,08/ p= 0,325 N=153
CTMT2 (Norm) BL	r= -0,04/ p= 0,621 N=160	r= 0,08/ p= 0,325 N=160	r= -0,05/ p= 0,505 N=160	r= -0,06/ p= 0,438 N=160	r= -0,14/ p= 0,078 N=160	r= -0,09/ p= 0,286 N=153
CTMT5 (RW) BL	r= 0,19/ p=0,015 N=158	r= 0,09/ p= 0,270 N=158	r= 0,11/ p= 0,175 N=158	p= 0,18/ p= 0,022 N=158	r= 0,22/ p= 0,006 N=158	r= 0,12/ p= 0,193 N=151
CTMT5 (Norm)	r= -0,11/ p= 0,186	r= -0,06/ p= 0,476	r= -0,08/ p=0,293	r= -0,09/ p= 0,267	r= -0,19/ p= 0,018	r= -0,11/ p= 0,172

BL	N=158	N=158	N=158	N=158	N=158	N=151
NIHSS	r= 0,06/ p= 0,425 N=164	r= 0,05/ p= 0,500 N=164	r= 0,10/ p= 0,186 N=164	r= 0,11/ p= 0,170 N=164	r= 0,14/ p= 0,073 N=164	r= 0,01/ p= 0,914 N=157
mRS	r= 0,02/ p= 0,825 N=164	r= 0,07/ p= 0,408 N=164	r= 0,17/ p= 0,030 N=164	r=0,09/ p= 0,276 N=164	r= 0,07/ p= 0,276 N=164	r= 0,05/ p= 0,546 N=157

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen neurologischen, wie auch neuropsychologischen Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt der BL, sowie den erhobenen BL-MRT-Parametern

BL, Baseline; CTMT, Comprehensive Trail Making Test; dWMH, tiefe/subkortikale White matter hyperintensities; Entl, Entlassung; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; mRS, modifizierte Ranking Skala; N, Anzahl; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; p, statistisches Signifikanzniveau; pvWHM, periventriculäre White matter hyperintensities; pWMH, pontine White matter hyperintensities; r, Korrelationskoeffizient; RW, Rohwert; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen neurologischen, wie auch den neuropsychologischen Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt des FU, sowie den erhobenen BL-MRT-Parametern, (r, p)

	dWMH	pvWMH	pWMH	sulkale Atrophie	ventrikuläre Atrophie	Mikroblutungen
NIHSS	r=0,001/ p= 0,99 N=141	r= -0,01/ p= 0,909 N=141	r= 0,08/ p= 0,339 N=141	r= 0,17/ p= 0,040 N=141	r= 0,10/ p= 0,23 N=141	r= 0,04/ p= 0,635 N=133
mRS	r= 0,06/ p= 0,460 N=141	r= 0,01/ p= 0,952 N=141	r= 0,09/ p= 0,275 N=141	r= 0,19/ p= 0,026 N=141	r= 0,05/ p= 0,522 N=141	r= -0,01/ p= 0,943 N=133
Barthel Index	r= 0,03/ p= 0,700 N=141	r= 0,12/ p= 0,166 N=141	r= -0,05/ p=0,547 N=141	r= -0,01/ p= 0,912 N=141	r= -0,02/ p= 0,863 N=141	r= -0,06/ p= 0,523 N=133
MOCA	r= -0,10/ p= 0,239 N=130	r= -0,14/ p= 0,102 N=130	r= 0,02/ p= 0,787 N=130	r= -0,10/ p= 0,243 N=130	r= -0,15/ p= 0,098 N=130	r= -0,15/ p= 0,106 N=122
SDMT (RW)	r= -0,26/ p=0,003 N=130	r= -0,05/ p= 0,613 N=130	r= -0,16/ p= 0,069 N=130	r= -0,29/ p= 0,001 N=130	r= -0,24/ p= 0,006* N=130	r= -0,09/ p= 0,322 N=122
SDMT (Norm)	r= -0,17/ p= 0,053	r= -0,01/ p= 0,898	r= -0,15/ p= 0,088	r= -0,19/ p= 0,030	r= -0,17/ p= 0,047	r= -0,10/ p= 0,279

FU	N=130	N=130	N=130	N=130	N=130	N=122
CTMT2 (RW)	r= 0,16/ p= 0,078	r= -0,06/ p= 0,492	r= 0,04 /p= 0,694	r= 0,35/ p<0,001	r= 0,25/ p= 0,004	r= 0,10/ p= 0,300
FU	N=129	N=129	N=129	N=129	N=129	N=121
CTMT2 (Norm)	r= -0,03/ p= 0,713	r= 0,09/ p= 0,287	r= 0,01/ p= 0,907	r= -0,24/ p= 0,006	r= -0,21/ p= 0,015	r= -0,04/ p= 0,653
FU	N=129	N=129	N=129	N=129	N=129	N=121
CTMT5 (RW)	r= 0,18/ p=0,045	r= -0,04/ p= 0,693	r= 0,10/ p= 0,232	r= 0,21/ p= 0,016	r= 0,21/ p= 0,017	r= 0,04/ p= 0,702
FU	N=129	N=129	N=129	N=129	N=129	N=121
CTMT5 (Norm)	r= -0,07/ p= 0,423	r= 0,07/ p= 0,442	r= -0,08/ p= 0,397	r= -0,09/ p= 0,290	r= -0,19/ p= 0,032	r= -0,01/ p= 0,930
FU	N=129	N=129	N=129	N=129	N=129	N=121

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen neurologischen, wie auch neuropsychologischen Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt des FU, sowie den erhobenen BL-MRT-Parametern

CTMT, Comprehensive Trail Making Test; dWMH, tiefe/subkortikale White matter hyperintensities; FU, Follow-up; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; mRS, modifizierte Ranking Skala; N, Anzahl; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; p, statistisches Signifikanzniveau; pvWHM, periventriculäre White matter hyperintensities; pWMH, pontine White matter hyperintensities; r, Korrelationskoeffizient; RW, Rohwert; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

Ebenfalls interessant für unsere Kohorte ist es, ob Unterschiede zwischen den betroffenen Gefäßgebieten und der klinischen und/oder neuropsychologischen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Baseline, als auch zum Follow-up bestehen. Herangezogen hierfür wurden die ischämischen Schlaganfälle, da diese unter unseren jungen PatientInnen die größte Gruppe innerhalb der Schlaganfallursachen darstellen. In die Berechnung eingeschlossen und somit verglichen wurden die Gebiete der Arteria cerebri media, Arteria cerebri posterior und das vertebrobasiläre Gefäßgebiet. Das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri anterior, wie auch die Rubrik andere betroffene Gebiete gingen aufgrund der niedrigen Fallanzahl (jeweils N=2) nicht in die Berechnungen ein.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde eine Varianzanalyse gerechnet. NIHSS und die Rohwerte der CTMTs wurden zusätzlich, da die Normalverteilung hier nicht gegeben war, mittels nicht parametrischem Verfahren - Kruskal Wallis Test überprüft. Falls sich ein Unterschied zwischen den einzelnen Gefäßgebieten zeigte, wurde folgend mittels Posttest ermittelt zwischen welchen Territorien der Unterschied genau zu finden war.

Es konnte für keinen der neuropsychologischen Tests, weder zur Baseline noch zum Follow-up, ein Unterschied zwischen Beeinträchtigungsschwere hinsichtlich betroffenem

Gefäßgebiet festgestellt werden, dasselbe gilt für die Ergebnisse der mRS. Jedoch konnte für den Baseline-NIHSS ein Unterschied in der Schwere der Beeinträchtigung zwischen dem Gefäßgebiet der Arteria cerebri media und dem vertebrobasilären Gefäßgebiet festgestellt werden ($F(1,3)=4,66$; $p=0,004$). PatientInnen die einen Mediainfarkt erlitten hatten, waren signifikant stärker beeinträchtigt als jene, bei denen das vertebrobasiläre Gebiet betroffen war (M: 4,84(4,77) vs V: 1,68(2,04); $p=0,002$). Kein Unterschied solcherart konnte für den NIHSS zum Zeitpunkt der Entlassung und auch zum Zeitpunkt des Follow-up nachgewiesen werden.

4.1.8 Zusammenhänge zwischen den einzelnen MRT-Parameter

In *Tabelle 12* sind die Korrelationen der einzelnen erhobenen MRT-Parameter untereinander angegeben. Zu sehen ist hier deutlich, dass die verschiedenen Arten der Marklagerveränderungen miteinander im positiven Zusammenhang stehen. Auch der ventrikuläre Atrophiegrad korreliert seinerseits positiv mit dem sulkalen Atrophiegrad, aber auch mit den tiefen und den pontinen Marklagerveränderungen besteht ein signifikanter positiver Zusammenhang. Mikroblutungen, wenn sie aufgetreten sind, was in unserer jungen Kohorte eher selten der Fall war ($N=11$), standen mit allen übrigen MRT-Parameter in positivem Zusammenhang.

Tabelle 12: Zusammenhänge zwischen den einzelnen MRT-Parametern, (r, p)						
	dWMH	pvWMH	pWMH	sulkale Atrophie	ventrikuläre Atrophie	Mikroblutungen
dWMH	r=1	r=0,23 / p=0,003	r=0,26 / p=0,001	r=0,15 / p=0,053	r=0,25 / p=0,001	r=0,29 / p=0,000
pvWMH		r=1	r=0,18 / p=0,023	r=-0,01 / p=0,917	r=-0,02 / p=0,851	r=0,25 / p=0,002
pWMH			r=1	r=0,14 / p=0,073	r=0,20 / p=0,010	r=0,42 / p=0,000
sulkale Atrophie				r=1	r=0,58 / p=0,000	r=0,23 / p=0,004
ventrikuläre Atrophie					r=1	r=0,21 / p=0,008
Mikroblutungen						r=1

Tabelle 12: Zusammenhänge zwischen den einzelnen MRT-Parametern

dWMH, tiefe/subkortikale White matter hyperintensities; p, statistisches Signifikanzniveau; pvWMH, periventrikuläre White matter hyperintensities; pWMH, pontine White matter hyperintensities; r, Korrelationskoeffizient.

5 Diskussion

Ziele der vorliegenden Studie waren die Häufigkeit neurologischer, wie auch neuropsychologischer Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall in einer Kohorte von jungen Erwachsenen zwischen 18 und 55 Jahren zu erfassen. Des Weiteren wurde der Verlauf der Beeinträchtigungen innerhalb eines Zeitraums von 3 Monaten untersucht, sowie mögliche Zusammenhänge zwischen dem neurologischen, als auch dem neuropsychologischen Outcome und relevanten MRT-Parametern erforscht.

Die Ergebnisse der Studie sollen genauere Informationen bezüglich bestehender Beeinträchtigungen im klinischen, wie auch neuropsychologischen Bereich nach einem Schlaganfall im jungen Erwachsenenalter, sowie über noch verbleibende Defizite 3 Monate nach dem Schlaganfall liefern, um somit Erkenntnisse über mögliche Rehabilitationspotentiale zu gewinnen. Zusätzlich sollen potentielle Einflussfaktoren vorbestehend vorhandener MRT-Parameter, wie WMH und Atrophie, auf das Outcome erforscht werden.

5.1 Demographische Daten

Der ischämische Schlaganfall ist in unserer jungen PatientInnenkohorte, wie auch in ähnlichen Arbeiten (Marini, Russo and Felzani, 2011; Rolfs *et al.*, 2013), die am häufigsten vorkommende Schlaganfallmodalität (74,7%). Innerhalb unserer Gruppe der ischämischen Insulte in jungen Jahren ist die TOAST-Kategorie 5, unklare Ursache mit 41,4% am stärksten vertreten, was ebenfalls mit der Literatur übereinstimmt, vor allem in den jüngsten Altersgruppen zeigt sich ein hoher Prozentsatz an kryptogenen Schlaganfällen (Rolfs *et al.*, 2013; Yesilot Barlas *et al.*, 2013; Smajlović, 2015; Putaala, 2016).

Männer (56,2%) waren in unserer Gesamtkohorte häufiger von einem Schlaganfall betroffen als Frauen (43,8%). Mit einem Durchschnittsalter unserer Gesamtkohorte von 43 Jahren, befand sich der Großteil der jungen SchlaganfallpatientInnen bei ihrem Ereignis eher innerhalb der oberen Hälfte der Altersgrenze (18-55 Jahre). Wie in einer multizentrischen Studie von Putaala, Yesilot, et al gezeigt, erhöht sich, ab einem Alter von über 34 Jahren, unter welchem vermehrt Frauen einen Insult erleiden, das Männer-zu-Frauen-Verhältnis linear und ab einem Alter von zirka 35-39 Jahren sind Männer deutlich häufiger von einem Schlaganfallereignis betroffen (Putaala, Yesilot, *et al.*, 2012). Diese Ergebnisse stimmen auch mit unserer Altersstruktur überein. Dieser Trend wird vermutlich

durch die steigende Prävalenz klassischer vaskulärer Risikofaktoren bei Männern erklärt (Putala, Yesilot, *et al.*, 2012).

Auch das Risikofaktorenprofil unserer jungen PatientInnenkohorte gestaltet sich ähnlich dem in der Literatur beschriebenen, mit Hypertonus (43,2%), Hyperlipidämie (43,8%) und Rauchen (42,7%) als die 3 häufigsten Risikofaktoren, gefolgt von Diabetes mellitus (7,9%), Adipositas (11,2%) und PFO (16,9%) (Putala, Yesilot, *et al.*, 2012; von Sarnowski *et al.*, 2013; Putala, 2016). Da dies nicht das Hauptaugenmerk dieser Studie ist, wurden die Risikofaktoren über die gesamte Kohorte erhoben und nicht des Weiteren nach Geschlecht und Altersverteilung gruppiert.

5.2 Beeinträchtigungen

5.2.1 Klinisch-neurologische Beeinträchtigungen

Klinisch-neurologisch war unsere junge Kohorte mit einem medianen NIHSS von 2 bei Aufnahme relativ mild beeinträchtigt. 30% der PatientInnen konnten sogar einen NIHSS von 0 verzeichnen und waren somit nach dieser Skala symptomfrei. Was jedoch nicht der Fall war, da die häufigsten Symptome, der laut NIHSS „symptomlosen“ Schlaganfälle, Kopfschmerzen, sowie Schwindel waren. In der Literatur schwankt der mediane NIHSS bei Aufnahme innerhalb junger PatientInnenkohorten zwischen 3-5 (Nedeltshev *et al.*, 2005; Jukka Putala, Curtze, *et al.*, 2009; Rutten-Jacobs *et al.*, 2013; Schaapsmeeders *et al.*, 2013; Aarnio *et al.*, 2014, 2018; Goeggel Simonetti *et al.*, 2015). Wobei die meisten dieser europäischen Studien lediglich ischämische Schlaganfälle innerhalb junger PatientInnenkohorten untersucht haben.

Unserer Kohorte besteht jedoch ebenfalls zum Großteil aus ischämischen Schlaganfällen und kann durchaus diesbezüglich verglichen werden.

Möglicherweise ist ein Aspekt, warum unsere jungen PatientInnen im Mittel bei Aufnahme geringer beeinträchtigt waren, dass auch SVT, welche meist mit geringerer Symptomatik vorstellig werden, eingeschlossen wurden. Des Weiteren sinkt für PatientInnen mit stärkerer Beeinträchtigung die Wahrscheinlichkeit der Studienteilnahme aufgrund eingeschränkter Einverständnissfähigkeit bzw. Testbarkeit.

Rund 80% verzeichneten in unserer Kohorte einen Schlaganfall mit milden Symptomen (NIHSS 0-4), dies stimmt auch mit den Ergebnissen ähnlicher Studien überein, bei denen ebenfalls der Großteil der PatientInnen (> 70%) milde Symptome bei der Aufnahme zeigte (Jukka Putala, Curtze, *et al.*, 2009; Aarnio *et al.*, 2014, 2018).

Der NIHSS bei Aufnahme wird als ein unabhängiger Prädiktor für das weitere Outcome, sowie für das Überleben nach einem Schlaganfall gesehen (Nedeltchev *et al.*, 2005; Kwakkel and Kollen, 2013; Goeggel Simonetti *et al.*, 2015). Folgend impliziert dieser Umstand, dass in unserer Kohorte, im Mittel, mit einem vorteilhaften Outcome gerechnet werden kann.

Das funktionelle Outcome wird überwiegend mittels modifizierter Ranking Skala erfasst und bewertet. Ein gutes funktionelles Outcome wird, in ähnlichen Arbeiten, bei einem Wert der mRS von 0-1 angenommen (Nedeltchev *et al.*, 2005; Goeggel Simonetti *et al.*, 2015). In unserer Kohorte wurde ein medianer mRS Wert von 1, mit einer Interquartilsrange von 2 bei Entlassung erhoben. Was im Durchschnitt mit einem guten klinischen Outcome bei Entlassung zu vereinbaren ist. In einem Review von Maaijwee *et al.* wird die Aussagekraft der mRS als valider Parameter für das klinische Outcome bei jungen Schlaganfallbetroffenen kritisch beurteilt. Hier wird vor allem das rein motorische Outcome mittels selbständigem Ausführen von Alltagsaktivitäten bewertet und weniger Rücksicht auf komplexere Alltagsaufgaben (z.B. Versorgung der Familie), das soziale Leben, sowie die Arbeitsfähigkeit gelegt, was für jüngere PatientInnen bei der Bewertung des funktionellen Outcomes, im Vergleich zu älteren Betroffenen, vermehrt von enormer Wichtigkeit ist (Maaijwee *et al.*, 2014). Dies sollte zum Nachdenken anregen einen geeigneteren Parameter zur Erfassung des Outcomes für junge PatientInnen auszuarbeiten.

Auch zu diskutieren ist hierbei, ob der NIHSS eine valides Tool ist, um die Beeinträchtigungen junger PatientInnen nach einem Insult zu erfassen, da er blind gegenüber leichter Symptome, wie zum Beispiel Schwindel und Kopfschmerz ist, welche, innerhalb der jungen Altersgruppe, oft auch als einzige Symptome vorliegend sind.

Patienten mit einem ischämischen Mediainfarkt waren bei Aufnahme, im Vergleich zu Betroffenen mit Infarkten im vertebrobasilären Gebiet signifikant stärker klinisch beeinträchtigt. Zwischen den weiteren Gefäßgebieten konnte kein solcher Unterschied festgestellt werden. Auch war der Unterschied bei Entlassung und Follow-up nicht mehr zu erheben. Dieses Ergebnis basiert höchstwahrscheinlich darauf, dass die jungen PatientInnen in unserer Kohorte, welche einen infratentoriellen Infarkt erlitten, überwiegend mildere Symptome, im Vergleich zu den Mediainfarkten aufwiesen, wie Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen, Doppelbilder.

Wohingegen Mediainfarkte häufig mit brachiofazial betonter, sensomotorischer Hemiparesen, Sprachstörungen, als auch Neglect-Symptomatik vorstellig wurden.

5.2.2 Neuropsychologische Beeinträchtigungen

Unsere Studie zeigt, dass mit > 40% eine bedeutende Anzahl junger Schlaganfallbetroffener (< 55 Jahre) bei Aufnahme (neuropsychologische-Testung im Mittel 6 Tage nach Schlaganfall) beträchtliche Defizite in Bereichen der globalen Kognition, wie auch in verschiedenen kognitiven Domänen wie Flexibilität, Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweist (SDMT, CTMT erzielten > 40% ein Ergebnis > 1,5 SD unter der Norm). Über die Hälfte der PatientInnen schnitten in diesen Testungen > 1 SD unterhalb der Norm ab. Somit sind im Grunde über die Hälfte der jungen Testpersonen von kognitiven Einschränkungen in den Tagen nach der Aufnahme betroffen.

Maaijwee, et al. betonen in ihrem Review, dass die Wichtigkeit kognitiver Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall nicht unterschätzt werden darf, vor allem in jungen Jahren, auch wenn das neurologische Outcome, meist gemessen mittels NIHSS oder mRS, im Verlauf deutlich besser bis zu beschwerdefrei ausfällt (*Maaijwee et al., 2014*).

Sogenannte neuropsychologische Beeinträchtigungen können, wenn diese nicht erkannt und somit auch nicht gefördert werden, lebensverändernde Konsequenzen für junge Erwachsene nach sich ziehen, indem sie z.B. Probleme haben, aufgrund von Konzentrations- oder Aufmerksamkeitsstörungen, an ihren Arbeitsplatz zurückzukehren oder einen neuen Job zu finden (*Maaijwee et al., 2014*). Natürlich spielt ebenfalls das klinisch-neurologische Outcome (z.B. Extremitäten-Paresen) eine wichtige Rolle bei der Rückkehr in den Arbeitsalltag (*Aarnio et al., 2018*). Jedoch sind die motorischen Defizite deutlich leichter zu erkennen, nachzuvollziehen und deshalb ist motorische Rehabilitation häufig zugänglicher, als kognitive.

Die meiste Literatur bezieht sich auf das kognitive Langzeit-Outcome nach einem Insult. Jedoch ist es vorrangig so schnell wie möglich eine neuropsychologische Testung durchzuführen, um festzustellen ob Defizite vorliegen, welche dementsprechend eine frühestmögliche Rehabilitation notwendig machen, um die maximale Wiederherstellung der kognitiven Funktionen zu erreichen, da die stärkste Verbesserung erreicht werden kann

wenn mit dem Training möglichst rasch, innerhalb der ersten Wochen nach einem Schlaganfall, gestartet wird (Langhorne, Bernhardt and Kwakkel, 2011).

5.2.3 Verbesserungen der Beeinträchtigungen von der Baseline zum Follow-up

Unsere Arbeit beschreibt ein gutes klinisches Kurzzeit-Outcome nach einem Schlaganfall im jungen Erwachsenenalter. Die neurologischen Defizite verbesserten sich signifikant innerhalb des 3-monatigen Intervalls von der Baseline bis zum Follow-up. In 67,3% der Fälle konnte ein NIHSS-Wert von 0 erhoben werden, somit waren diese PatientInnen, 3 Monate nach ihrem Insult, laut unserer standardisierten Skala beschwerdefrei. Lediglich 30% verzeichneten noch, definiert über einen NIHSS-Wert von 1-4, leichte Defizite nach dem Schlaganfall. Dieses Ergebnis kommt im Einklang mit vorhandenen Daten, welche ein gutes klinisch-neurologisches Langzeit-Outcome nach ischämischen Schlaganfällen im jungen Erwachsenenalter, vor allem im Vergleich zu höheren Altersgruppen, beschreiben und bis zu 90% der Betroffenen in Langzeit-Beobachtungen in allen Bereichen des täglichen Lebens selbständig sind (Varona, 2011).

Einigen Arbeiten beschrieben, dass, unabhängig mit welchen Tools gemessen wird, die stärksten Verbesserungen im Outcome in den ersten 3 Monaten nach einem Schlaganfall zu verzeichnen sind (Kwakkel and Kollen, 2013). Somit ist ein 3-monatiges Beobachtungsintervall zur Erhebung der kräftigsten Fortschritte nach einem zerebralen Insult durchaus gut gewählt.

Die modifizierte Ranking Skala ist eine der beliebtesten Werkzeuge, um die Konsequenzen nach einem Schlaganfall zu erfassen. Innerhalb junger PatientInnenkohorten erreicht ein hoher Prozentsatz (> 60%) ein gutes Kurzzeit, sowie Langzeit-Outcome definiert über eine mRS von 0-1 oder 0-2 (differenziert je nach Literatur) (Nedeltchev *et al.*, 2005; Varona, 2011; Goeggel Simonetti *et al.*, 2015). Wir haben in unserer Studie mehr Augenmerk auf den NIHSS zur Messung des Outcomes gelegt, jedoch, auch in unserer Kohorte, konnte die modifizierte Ranking Skala im Mittel über die gesamte Kohorte, von der BL bis zum FU, eine signifikante Verbesserung verzeichnen.

Eine Arbeit von Karoliina Aarnio, et al., welche sich mit der Rückkehr in die Arbeitswelt nach einem ischämischen Schlaganfall bei jungen PatientInnen beschäftigt, zeigt auf, dass innerhalb der Gruppe der PatientInnen welche nach einem Jahr wieder in ihren Arbeitsalltag zurückkehren konnten, > 90 % einen NIHSS-Wert von 0-5 bei Entlassung

aufwiesen (Aarnio *et al.*, 2018). Die Rückkehr in die Arbeitswelt ist ein ausschlaggebender Punkt, wenn es um das Outcome und die Lebensqualität nach einem Schlaganfall geht. Unsere jungen Schlaganfallbetroffenen wiesen bei Entlassung zu rund 95% einen NIHSS-Wert von 0-4 auf. Natürlich gehört zur Arbeitsfähigkeit weit mehr als nur das motorische Outcome.

Betreffend der neuropsychologischen Beeinträchtigungen konnten, innerhalb unserer jungen PatientInnen, im Vergleich von der Baseline-Testung bis zum Follow-up signifikante Verbesserung in allen getesteten neuropsychologischen Bereichen, wie globale Kognition, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Flexibilität, Exekutivfunktion aufgezeigt werden. Jedoch verblieben in unserer Kohorte, nach einem Follow-up Intervall von 3 Monaten, bei bis zu 30% der jungen Betroffenen deutliche, in den Testungen erkennbare, kognitive Defizite ($> 1,5$ SD unter der Norm) in den oben genannten Domänen. Für rund 50% der Getesteten wurde ein verbleibendes Ergebnis von > 1 SD unter der Norm ermittelt. Dieses Resultat unterstreicht deutlich, die in der Literatur beschriebenen weitverbreiteten kognitiv-neuropsychologischen Beeinträchtigungen mit welchen junge Schlaganfallbetroffene häufig noch nach Jahren zu kämpfen haben (Schaapsmeeders *et al.*, 2013; de Bruijn *et al.*, 2014; Maaijwee *et al.*, 2014).

Pauline Schaapsmeeders, *et al.*, präsentieren in ihrer Studie, welche sich mit dem kognitiven Outcome junger ischämischer SchlaganfallpatientInnen über einen Beobachtungszeitraum von 11 Jahren beschäftigte, dass bei bis zu 50% der Betroffenen, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, eine unterdurchschnittliche Leistung oder kognitive Beeinträchtigung ermittelt werden konnte. Defizite im Bereich der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit waren am häufigsten anzutreffen (Schaapsmeeders *et al.*, 2013).

Die überwiegende Literatur bezieht sich auf das kognitive Langzeit-Outcome nach einem Insult.

In unserer Arbeit wurde das Augenmerk auf das Kurzzeit-Outcome (Intervall von 3 Monaten zwischen den Testungen) gelegt. Von großem Interesse wäre zusätzlich eine weitere Nachverfolgung unserer getesteten PatientInnen und eine Reevaluierung des Outcomes nach einer Dauer von mehreren Jahren.

Aus den dargestellten Fakten impliziert sich durchaus die enorme Wichtigkeit solcher durchgeführter neuropsychologischer Testungen, um neben den klinisch-neurologischen auch die bestehenden kognitiven Defizite zu erkennen und diese dementsprechend frühestmöglich im Rahmen gezielter Rehabilitationsprogramme fördern zu können. Damit die sich daraus ergebenden Nachteile, welche mit einer Verringerung der Lebensqualität einhergehen, wie z.B. Arbeitslosigkeit, Verlust der körperlichen und sozialen Integrität, sozialer Abstieg, Selbstbewusstseinsverlust, Antriebslosigkeit, Vereinsamung, Depressionen und Frustration reduziert werden können (Morris, 2011; Cumming, Marshall and Lazar, 2013; Maaijwee *et al.*, 2014).

Klinisch-neurologische, wie auch neuropsychologische Defizite gehen in unserer Arbeit durchwegs, wie erwartet Hand in Hand einher. PatientInnen welche zur BL, wie auch zum FU stärker klinisch beeinträchtigt waren, schnitten ebenfalls neuropsychologisch vermehrt unterdurchschnittliche ab. Somit kann die Aussage getroffen werden, dass Betroffene mit klinischen Schlaganfallsymptomen, ebenfalls von einer kognitiven Testung und Rehabilitation profitieren könnten. Kognitive Defizite, können auch bei einem vergleichbar gutem neurologischen Outcome bestehen (Morris, 2011).

5.3 Zusammenhang des neurologischen/neuropsychologischen Outcomes und der MRT-Parameter

Daten welche koexistierend auftretende zerebrale Veränderungen bei jungen SchlaganfallpatientInnen beschreiben sind nur vereinzelt vorhanden. Das Auftreten von Marklagerläsionen, wie auch zerebraler Atrophie wird meist mit fortgeschrittenem Alter assoziiert und somit vermehrt innerhalb älterer PatientInnenkohorten erforscht und dokumentiert (Jokinen *et al.*, 2005; Stebbins *et al.*, 2008; Wardlaw, Valdés Hernández and Muñoz-Maniega, 2015). Diese Veränderungen können jedoch durchaus schon in früheren Jahren auftreten und von großer Relevanz für das weitere Outcome, nach einem intrazerebralen Ereignis, sein.

Einige Studien belegen signifikante Zusammenhänge zwischen dem kognitivem Outcome nach einem Schlaganfall und ausgeprägten WMHs, sowie zerebraler Atrophie. Besonders betroffen waren die Bereiche Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit (Burton *et al.*, 2003; Jokinen *et al.*, 2005). Weiteres wird das Auftreten von WMH, nicht nur mit Defiziten in kognitiven Domänen, sondern auch

mit einem generellen schlechteren Outcome nach einem Insult assoziiert. Diese Studien beziehen sich doch, wie bereits erwähnt, vorwiegend auf ältere Betroffene (Liou *et al.*, 2010; Hicks *et al.*, 2018; Jeong *et al.*, 2018; Zerna *et al.*, 2018).

In unserer Kohorte konnte gezeigt werden, dass auch junge PatientInnen häufig diese intrazerebralen Veränderungen aufweisen, wenn auch in geringem bzw. moderaten Ausmaß. Bei knapp über 50% der PatientInnen konnten dWMH und bei bis zu 90% pvWMH festgestellt werden. Das Vorkommen der dWMH stand in einem signifikanten Zusammenhang mit dem unterdurchschnittlichen Abschneiden in den Baseline-Rohwerten des SDMT, sowie des CTMT-2 und CTMT-5. Auch zum Zeitpunkt des Follow-up war diese Assoziation mit den Rohwerten des SDMT und des CTMT-5 gegeben. Nach Normierung der neuropsychologischen Testergebnisse nach Alter und Bildungsgrad konnte kein signifikanter Zusammenhang mehr festgestellt werden. White matter hyperintensities waren in unserer jungen Kohorte somit häufig vorhanden, jedoch konnte keine signifikante Assoziation, nach Normierung der Testergebnisse, mit einem schlechteren Outcome, wie dies in manchen älteren PatientInnenkohorten der Fall ist, erhoben werden (Burton *et al.*, 2003; Debette and Markus, 2010).

Für das klinische Outcome konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit dem Vorkommen von dWMH, sowie pvWMH, weder zur Baseline noch zum Zeitpunkt des Follow-up beobachtet werden.

Mögliche Erklärungen für das Ausbleiben eines Zusammenhanges sind, dass diese Marklagerveränderungen innerhalb Studien mit älteren Betroffenen gravierender ausfielen (Debette and Markus, 2010; Jeong *et al.*, 2018), hingegen die meisten unserer PatientInnen lediglich dWMH, sowie pvWMH Grad I aufwiesen. Klinische Beeinträchtigungen waren zur Baseline, wie auch zum Follow-up generell gering ausgeprägt. Zusätzlich könnte in Betracht gezogen werden, dass das Gehirn junger PatientInnen in der Lage ist, solche beginnenden Schädigungen besser zu kompensieren.

Zwischen dem sulkalen, sowie ventrikulären Atrophiegrad und dem klinischen, wie auch neuropsychologischen Outcome konnten signifikante Zusammenhänge festgestellt werden. Eine ausgeprägte sulcale Atrophie ging mit signifikant stärkeren klinischen Beeinträchtigungen zur Baseline, wie auch verbleibend nach 3 Monaten, einher. Zugleich stand ebenfalls das kognitiven Outcome in einem signifikanten Zusammenhang mit dem sulkalen Atrophiegrad. Besonders zum Zeitpunkt des Follow-up schnitten die PatientInnen,

auch nach Normierung der Testergebnisse, im SDMT und CTMT-2 signifikant schlechter ab. Der ventrikuläre Atrophiegrad, welcher innerhalb unserer Kohorte ausgeprägter vertreten war, korrelierte ebenfalls signifikant mit dem neuropsychologischen Outcome zur Baseline, wie zum Follow-up. Bei letzterem fielen die Ergebnisse noch deutlicher aus. Vor allem in den Bereichen der Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktion, visuelles Erfassungsvermögen und mentale Flexibilität, getestet mittels SDMT, CTMT-2, sowie CTMT-5, konnte, auch nach Normierung der Testergebnisse, ein Zusammenhang mit einem unterdurchschnittlichem Ergebnis ermittelt werden.

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen Reduktion der grauen Substanz und vermehrten kognitiven Beeinträchtigungen nach einem Insult bei älteren PatientInnen beschrieben (Burton *et al.*, 2003; Stebbins *et al.*, 2008). In einer aktuellen Studie von Satoshi Suda, et al., welche Einfluss-Faktoren des Outcomes nach einem „Minor ischemic stroke“ untersuchte, war eine präexistierende Temporalhorn-Atrophie unabhängig vom Schlaganfall mit frühzeitigen kognitiven Defiziten assoziiert, nicht jedoch „Small Vessel Disease“-Marker wie WMH (Suda *et al.*, 2020).

Lediglich limitierte Datenlage existiert jedoch in diesem Bereich für junge PatientInnenkohorten was Inspiration für kommende Arbeiten darstellen könnte.

Somit ist das Auftreten von zerebraler Atrophie in unserer Kohorte ein deutlicher Risikofaktor für ein schlechteres klinisches und allem voran kognitives Kurzzeit-Outcome nach einem Insult in jungen Jahren. Wohingegen WMH in unserer Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome darstellen. Dies liegt höchstwahrscheinlich an den geringen vorkommenden intrazerebralen Veränderungen in diesem Bereich.

Zusätzlich konnte in unserer Arbeit gezeigt werden, dass das Vorhandensein verschiedener Arten zerebraler Marklagerveränderungen miteinander einhergeht. Auch weisen PatientInnen mit ventrikulärer Atrophie zugleich einen höheren Grad sulkaler Atrophie auf. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen bestehender ventrikulären Atrophie als auch tiefen, sowie pontinen Marklagerveränderungen konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Intrazerebrale Mikroblutungen, welche lediglich 11 PatientInnen in der MRT-Untersuchung auswiesen, korrelierten zudem durchwegs positiv mit den weiteren MRT-Parametern. Diese Veränderungen gehen, als Spektrum der zerebralen Kleingefäßerkrankung („Small Vessel Disease“), durchaus häufig miteinander einher (Wardlaw *et al.*, 2013).

Weitere Studien auf diesem Gebiet wären von großem Interesse, um mögliche zusätzliche Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome nach einem Insult frühzeitig erkennen zu können.

5.4 Limitationen

Folgende Limitationen sollten bei der Interpretation unserer Ergebnisse bedacht werden. Erstens repräsentiert unserer Kohorte nicht alle jungen SchlaganfallpatientInnen, da bei Betroffenen mit sehr ausgeprägten Symptomen zur Baseline kein Einverständnis eingeholt werden konnte bzw. kein neuropsychologisches Assessment durchführbar war und diese PatientInnen deshalb ausgeschlossen wurden.

Zweitens absolvierten von 178 PatientInnen, welche zur Baseline inkludiert wurden, nicht alle die klinische als auch kognitive Follow-up-Untersuchung. Mögliche Gründe dafür waren zu gravierende Beeinträchtigungen nach dem Schlaganfall, wie auch keine verbliebenen Symptome. Dem hinzu wurden manche PatientInnen, aufgrund der Entfernung der Universitätsklinik Graz zum Wohnort, an auswärtigen Krankenhäusern nachbehandelt.

Drittens wurden die MRT-Untersuchungen mit 1,5 Tesla, sowie mit 3 Tesla Geräten durchgeführt, was die Vergleichbarkeit der visuellen Ratings der WMH etwas erschwert hat. Auch könnten, für eine noch bessere Vergleichbarkeit in kommenden Studien, die WMH-Belastung, als auch die Atrophie mittels genaueren Messmethoden bestimmt werden.

Viertens mussten 11 PatientInnen aus der Bewertung der visuellen Ratings ausgeschlossen werden, da bei diesen kein MRT-Bild zugänglich war, weil auswärts durchgeführt, oder lediglich eine CT-Untersuchung angefertigt wurde, welche in dieser Fragestellung keine Vergleichbarkeit mit der MRT aufweist.

Fünftens war die Fallzahl nicht ischämischer Schlaganfälle zu gering, um einen Vergleich des Outcomes, sowie der MRT-Parameter klassifiziert nach Subgruppen der Ätiologien durchzuführen. Diesbezüglich sind weitere Arbeiten mit größeren Fallzahlen notwendig und von enormen Interesse.

6 Konklusion und Ausblick

Zusammenfassend verbesserten sich die Beeinträchtigungen im klinischen, als auch neuropsychologischen Bereich innerhalb der 3 Monate deutlich. Jedoch zeigten sich bei rund 30% der PatientInnen verbleibende Defizite in spezifischen kognitiven Domänen. Was eine umfassende neuropsychologische Testung, in der klinischen Routine, nach einem Insult enorm wichtig erscheinen lässt, um auch in Abwesenheit von äußerlich sichtbaren neurologischen Symptomen, die bestehenden kognitiven Defizite zu erfassen.

Das Auftreten von zerebraler Atrophie stellt in unserer Kohorte einen Risikofaktor für ein schlechteres klinisches und allem voran kognitives Kurzzeit-Outcome nach einem Insult in jungen Jahren dar. Wohingegen WMH in unserer Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome hatten. Dies liegt höchstwahrscheinlich an den durchwegs geringen vorkommenden intrazerebralen Veränderungen, in diesem Bereich.

Um mögliche Auswirkungen der beschriebenen MRT-Parameter auf die Beeinträchtigungen, bei jungen SchlaganfallpatientInnen, noch genauer zu erfassen sind weitere, größere, sowie länger andauernde Studien auf diesem Gebiet notwendig. Besonders auf die kognitiven Defizite ist ein großes Augenmerk zu legen, da auch junge Betroffene doch deutliche Einschränkungen in spezifischen neuropsychologischen Bereichen aufweisen.

Abschließend ist zu sagen, dass ein erweitertes Wissen auf diesem Gebiet in der Rehabilitation eine große Rolle spielen würde, da es von enormer Wichtigkeit ist Defizite sobald als möglich zu fördern und angepasst Rehabilitationsprogramme an die speziellen Bedürfnisse der Betroffenen zu entwickeln und diese frühestmöglich einzuleiten. Um so Regenerationspotential maximal ausschöpfen zu können und den PatientInnen eine bestmögliche Rückkehr in ihr „altes Leben“ zu ermöglichen.

7 Literaturverzeichnis

- Aarnio, K. *et al.* (2014) ‘Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults’, *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 45(9), pp. 2670–2676. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005648.
- Aarnio, K. *et al.* (2018) ‘Return to work after ischemic stroke in young adults a registry-based follow-up study’, *Neurology*, 91(20), pp. E1909–E1917. doi: 10.1212/WNL.00000000000006510.
- Adams, H. . *et al.* (1993) ‘Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke’, *Stroke*, 23(1), pp. 35–41. doi: 10.1161/01.STR.24.1.35.
- Arntz, R. M. *et al.* (2016) ‘Accelerated development of cerebral small vessel disease in young stroke patients’, *Neurology*, 87(12), pp. 1212–1219. doi: 10.1212/WNL.00000000000003123.
- Auriat, A. M. *et al.* (2019) ‘The Impact of Covert Lacunar Infarcts and White Matter Hyperintensities on Cognitive and Motor Outcomes After Stroke’, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. Elsevier Inc., 28(2), pp. 381–388. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.009.
- Béjot, Y. *et al.* (2014) ‘Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: The dijon stroke registry’, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(5), pp. 509–513. doi: 10.1136/jnnp-2013-306203.
- Béjot, Y. *et al.* (2016) ‘Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century’, *Presse Medicale*. Elsevier Masson SAS, 45(12), pp. e391–e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.
- Benedict, R. H. *et al.* (2017) ‘Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis’, *Multiple Sclerosis Journal*, 23(5), pp. 721–733. doi: 10.1177/1352458517690821.
- Broderick, J. P., Adeoye, O. and Elm, J. (2017) ‘Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials’, *Stroke*, 48(7), pp. 2007–2012. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017866.
- de Bruijn, M. A. A. M. *et al.* (2014) ‘Long-Term Cognitive Outcome of Ischaemic Stroke in Young Adults’, *Cerebrovascular Diseases*, 37(5), pp. 376–381. doi: 10.1159/000362592.
- Burton, E. *et al.* (2003) ‘Hyperintensities and fronto-subcortical atrophy on MRI are substrates of mild cognitive deficits after stroke’, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16(2), pp. 113–118. doi: 10.1159/000070684.

- Coutinho, J. M. *et al.* (2012) ‘The incidence of cerebral venous thrombosis: A cross-sectional study’, *Stroke*, 43(12), pp. 3375–3377. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671453.
- Cumming, T. B. *et al.* (2013) ‘Montreal cognitive assessment and mini-mental state examination are both valid cognitive tools in stroke’, *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(2), pp. 122–129. doi: 10.1111/ane.12084.
- Cumming, T. B., Marshall, R. S. and Lazar, R. M. (2013) ‘Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: Still an incomplete picture’, *International Journal of Stroke*, 8(1), pp. 38–45. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x.
- Debette, S. and Markus, H. S. (2010) ‘The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis’, *Bmj*, 341(jul26 1), pp. c3666–c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
- Fazekas, F. *et al.* (1987) ‘MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s Dementia and Normal Aging deficiency’, *AJR. American journal of Roentgenology*, 149(August), pp. 351–56. doi: 10.2214/ajr.149.2.351.
- Fazekas, F. *et al.* (2013) ‘MRI in acute cerebral ischemia of the young the stroke in young fabry patients (sifap1) study’, *Neurology*, 81(22), pp. 1914–1921. doi: 10.1212/01.wnl.0000436611.28210.ec.
- Goeggel Simonetti, B. *et al.* (2015) ‘Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS)’, *Journal of Neurology*. Springer Berlin Heidelberg, 262(9), pp. 2025–2032. doi: 10.1007/s00415-015-7805-5.
- Gunes, H. N. *et al.* (2016) ‘Clinical associations, biological risk factors and outcomes of cerebral venous sinus thrombosis’, *Journal of International Medical Research*, 44(6), pp. 1454–1461. doi: 10.1177/0300060516664807.
- Hacke, W. (2015) *Neurologie*. 14th edn. Heidelberg: Springer Verlag.
- Hicks, J. M. *et al.* (2018) ‘Relation of white matter hyperintensities and motor deficits in chronic stroke’, *Restorative Neurology and Neuroscience*, 36(3), pp. 349–357. doi: 10.3233/RNN-170746.
- Jeong, S. H. *et al.* (2018) ‘Impact of white matter hyperintensities on the prognosis of cryptogenic stroke patients’, *PLoS ONE*, 13(4), pp. 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0196014.
- Jokinen, H. *et al.* (2005) ‘White matter hyperintensities as a predictor of neuropsychological deficits post-stroke’, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(9), pp. 1229–1233. doi: 10.1136/jnnp.2004.055657.
- Kalaria, R. N., Akinyemi, R. and Ihara, M. (2016) ‘Stroke injury, cognitive impairment

- and vascular dementia', *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. The Authors, 1862(5), pp. 915–925. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.01.015.
- Kissela, B. M. *et al.* (2012) 'Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population', *Neurology*, 79(17), pp. 1781–1787. doi: 10.1212/WNL.0b013e318270401d.
- Kwah, L. K. and Diong, J. (2014) 'National Institutes of Health Stroke Scale', *Journal of Physiotherapy*. Korea Institute of Oriental Medicine, 49(12), pp. 3057–3059. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022517.
- Kwakkel, G. and Kollen, B. J. (2013) 'Predicting activities after stroke: What is clinically relevant?', *International Journal of Stroke*, 8(1), pp. 25–32. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00967.x.
- Langhorne, P., Bernhardt, J. and Kwakkel, G. (2011) 'Stroke rehabilitation', *The Lancet*. Elsevier Ltd, 377(9778), pp. 1693–1702. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60325-5.
- Lappin, J. M., Darke, S. and Farrell, M. (2017) 'Stroke and methamphetamine use in young adults: A review', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 88(12), pp. 1079–1091. doi: 10.1136/jnnp-2017-316071.
- Lee, S., Shafe, A. C. E. and Cowie, M. R. (2011) 'UK stroke incidence, mortality and cardiovascular risk management 1999-2008: time-trend analysis from the General Practice Research Database', *BMJ Open*, 1(2), pp. e000269–e000269. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000269.
- Liou, L.-M. *et al.* (2010) 'Cerebral White Matter Hyperintensities Predict Functional Stroke Outcome', *Cerebrovascular Diseases*, 29(1), pp. 22–27. doi: 10.1159/000255970.
- Lyden, P. (2017) 'Using the National Institutes of Health Stroke Scale', *Stroke*, 48(2), pp. 513–519. doi: 10.1161/strokeaha.116.015434.
- Maaijwee, N. A. M. M. *et al.* (2014) 'Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences', *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group, 10(6), pp. 315–325. doi: 10.1038/nrneurol.2014.72.
- Mahoney, F. I. and Barthel, D. W. (1965) 'Functional evaluation: the Barthel Index: A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill', *Maryland State Medical Journal*, 14, pp. 61–65.
- Marini, C., Russo, T. and Felzani, G. (2011) 'Incidence of stroke in young adults: A review', *Stroke Research and Treatment*, 2011. doi: 10.4061/2011/535672.
- Morris, R. (2011) 'The psychology of stroke in young adults: The roles of service provision and return to work', *Stroke Research and Treatment*, 2011. doi:

10.4061/2011/534812.

Nasreddine, Z. S. *et al.* (2005) 'The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment', *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), pp. 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

Nedeltchev, K. *et al.* (2005) 'Ischaemic stroke in young adults: Predictors of outcome and recurrence', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(2), pp. 191–195. doi: 10.1136/jnnp.2004.040543.

Putala, Jukka, Metso, A. J., *et al.* (2009) 'Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry', *Stroke*, 40(4), pp. 1195–1203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.

Putala, Jukka, Curtze, S., *et al.* (2009) 'Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: The Helsinki young stroke registry', *Stroke*, 40(8), pp. 2698–2703. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.554998.

Putala, J. *et al.* (2009) 'Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke', *Neurology*, 72(21), pp. 1823–1829. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a711df.

Putala, J., Yesilot, N., *et al.* (2012) 'Demographic and geographic vascular risk factor differences in european young adults with ischemic stroke: The 15 cities young stroke study', *Stroke*, 43(10), pp. 2624–2630. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.662866.

Putala, J., Haapaniemi, E., *et al.* (2012) 'How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke?', *Stroke*, 43(2), pp. 356–361. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.635276.

Putala, J. (2016) 'Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis', *European Stroke Journal*, 1(1), pp. 28–40. doi: 10.1177/2396987316629860.

Reynolds, C. R. (2002). *Comprehensive trail making test (CTMT)*. Austin, TX: Pro-Ed.

Rolfs, A. *et al.* (2011) 'Protocol and methodology of the stroke in young fabry patients (sifap1) study: A prospective multicenter european study of 5,024 young stroke patients aged 18-55 years', *Cerebrovascular Diseases*, 31(3), pp. 253–262. doi: 10.1159/000322153.

Rolfs, A. *et al.* (2013) 'Acute cerebrovascular disease in the young: The stroke in young fabry patients study', *Stroke*, 44(2), pp. 340–349. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663708.

Rosengren, A. *et al.* (2013) 'Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010', *Stroke*, 44(9), pp. 2388–2393. doi:

10.1161/STROKEAHA.113.001170.

Rutten-Jacobs, L. C. A. *et al.* (2013) 'Long-term Mortality After Stroke Among Adults Aged 18 to 50 Years', *Journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2013.842.

Salthouse, T. A. (2011) 'What cognitive abilities are involved in trail-making performance?', *Intelligence*. Elsevier Inc., 39(4), pp. 222–232. doi: 10.1016/j.intell.2011.03.001.

von Sarnowski, B. *et al.* (2013) 'Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the stroke in young fabry patients study', *Stroke*, 44(1), pp. 119–125. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665190.

Schaapsmeeders, P. *et al.* (2013) 'Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults', *Stroke*, 44(6), pp. 1621–1628. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000792.

Sheridan, L. K. *et al.* (2005) 'Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample', *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), pp. 23–28. doi: 10.1016/j.acn.2005.07.003.

Smajlović, D. (2015) 'Strokes in young adults: Epidemiology and prevention', *Vascular Health and Risk Management*, 11, pp. 157–164. doi: 10.2147/VHRM.S53203.

Smith, A. (2000). Symbol digit modalities test: SDMT. Los Angeles, CA: Testzentrale.

Stebbins, G. T. *et al.* (2008) 'Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment', *Stroke*, 39(3), pp. 785–793. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.507392.

Suda, S. *et al.* (2020) 'Early Cognitive Impairment after Minor Stroke: Associated Factors and Functional Outcome', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. Elsevier Inc., 29(5), p. 104749. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104749.

van Swieten, J. C. *et al.* (1988) 'Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.', *Stroke*, 19(5), pp. 604–607. doi: 10.1161/01.str.19.5.604.

The European Registers of Stroke (EROS) Investigators (2009) 'Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century', *Stroke*, 40(5), pp. 1557–1563. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.535088.

Tombaugh, T. N. (2004) 'Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education', *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), pp. 203–214. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8.

Varona, J. F. (2011) 'Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults', *Journal of*

Neurology, 251(12), pp. 1507–1514. doi: 10.4061/2011/879817.

Ver Hage et al. (2011). The NIH stroke scale: A window into neurological status.

Nurse.com. *Nursing Spectrum*; 24:44-49.

Wardlaw, J. M. *et al.* (2013) ‘Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration.’, *The Lancet. Neurology*. Elsevier Ltd, 12(8), pp. 822–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

Wardlaw, J. M., Smith, C. and Dichgans, M. (2019) ‘Small vessel disease: mechanisms and clinical implications’, *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd, 4422(19), pp. 1–13. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1.

Wardlaw, J. M., Valdés Hernández, M. C. and Muñoz-Maniega, S. (2015) ‘What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment’, *Journal of the American Heart Association*, 4(6), p. 001140. doi: 10.1161/JAHA.114.001140.

Westover, A. N., McBride, S. and Haley, R. W. (2007) ‘Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: A population-based study of hospitalized patients’, *Archives of General Psychiatry*. doi: 10.1001/archpsyc.64.4.495.

Yesilot Barlas, N. *et al.* (2013) ‘Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: The 15 cities young stroke study’, *European Journal of Neurology*, 20(11), pp. 1431–1439. doi: 10.1111/ene.12228.

Zerna, C. *et al.* (2018) ‘Association of white matter hyperintensities with short-term outcomes in patients with minor cerebrovascular events’, *Stroke*, 49(4), pp. 919–923. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017429.

