

Diplomarbeit

**Langzeitoutcome von Patient*innen nach
dekompressiver Hemikraniektomie bei malignem
Mediainfarkt**

eingereicht von

Natalie Berger

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

**Dr. Markus Kneihsl/ Dr.ⁱⁿ Anna Brunner
Assoz.-Prof. PD DDr. Thomas Gattringer**

Graz, am 29. Juni 2022

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 29. Juni 2022

Natalie Berger eh.

DANKSAGUNGEN

Hinsichtlich dieser Arbeit möchte ich mich in erster Linie bei Dr. Markus Kneihsl bedanken, der mir nicht nur mit seinem ausgezeichneten fachlichen Wissen zur Seite stand, sondern auch bei allen anderwärtigen Fragen jederzeit erreichbar war. Durch sein scheinbar grenzenloses Engagement und die Unterstützung, die er mir zukommen ließ, wuchs ich in diesem Arbeitsprozess über mich hinaus.

Ein großer Dank gilt Assoz.-Prof. PD DDr. Thomas Gattringer, der mir in erster Linie das Vertrauen entgegenbrachte, mich mit dieser umfangreichen und komplexen Arbeit zu betreuen und anschließend auch bei jeglichen Anliegen mit seiner Expertise zur Verfügung stand.

Ich möchte mich bei Dr.ⁱⁿ Anna Brunner für die Betreuung von Seiten der Neurochirurgie bedanken, wodurch ein multidisziplinäres Konzept umgesetzt werden konnte. Ebenso Danke ich allen weiteren Beteiligten, die durch ihr Mitwirken die Studie in dieser Form ermöglicht haben.

Es war mir eine Freude und Ehre mit einem so erstklassigen Team zusammengearbeitet zu haben, das durch enormes Engagement und Begeisterung an der wissenschaftlichen Arbeit glänzt und seinesgleichen sucht. Durch diese ausgezeichnete sowie hochkompetente Betreuung, wurde es trotz der herausfordernden Zeiten möglich, die Arbeit in dieser Form und Qualität zu verfassen.

Zuletzt möchte ich mich auf diesem Weg noch bei meinen Eltern bedanken, die es mir erst ermöglicht haben, an diesem Punkt angekommen zu sein. Vielen Dank für eure Unterstützung in so vielerlei Hinsicht, auf die ich jederzeit vertrauen konnte.

INHALTSVERZEICHNIS

Danksagungen	III
Glossar und Abkürzungen	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Zusammenfassung	IX
Abstract	X
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	3
2.1 Der Schlaganfall	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Epidemiologie	3
2.1.3 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalles und Klassifikation	4
2.1.4 Pathophysiologie	7
2.1.5 Risikofaktoren	7
2.1.6 Symptome und deren Relevanz	8
2.1.7 Management und Diagnostik	11
2.1.8 Therapie des ischämischen Schlaganfalles	12
2.1.8.1 Systemische Thrombolyse	12
2.1.8.2 Mechanische Thrombektomie	13
2.2 Spezialfall maligner Mediainfarkt	14
2.2.1 Definition	14
2.2.2 Epidemiologie	14
2.2.3 Ätiologie	16
2.2.4 Risikofaktoren	17
2.2.5 Initiale Versorgung und Therapie	18
2.2.6 Outcome	20
2.2.7 Ziel der Studie	22
3 Methodik	23
3.1 Studiendesign und Datenerhebung	23
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.1.2 Erhobene Daten	25
3.1.3 Telefonumfrage	28
3.2 Klassifikation/Einteilung der Untergruppen	31
3.3 Ethikvotum	31
3.4 Statistische Analyse	32
4 Ergebnisse	34
4.1 Deskriptive Statistik Studienkollektiv	34
4.1.1 Demographie und Risikofaktoren	34
4.1.2 Initiale klinische Präsentation und Verlauf	37
4.1.3 Dekompressive Hemikraniektomie	40

4.1.4	Entwicklung von Mortalität und Behinderung nach dekompressiver Hemikraniektomie	43
4.2	Subgruppenvergleich	45
4.3	Rehabilitation	47
4.4	Lebensqualität	48
5	<i>Diskussion</i>	50
	<i>Literaturverzeichnis</i>	56

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

ACI.....	<i>Arteria carotis interna</i>
ACM.....	<i>Arteria cerebri media</i>
ASPECTS.....	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
COVID-19.....	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CT.....	<i>Computertomographie</i>
ESO	<i>European Stroke Organisation</i>
EVD.....	<i>Externe Ventrikendrainage</i>
FAST-Test.....	<i>Face-Arm-Speech-Time Test</i>
FU.....	<i>Follow-up</i>
HADS.....	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HI.....	<i>Hemorrhage Infarction</i>
IBM SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
ICP.....	<i>Intracranial Pressure</i>
ICU.....	<i>Intensive Care Unit</i>
IVT	<i>Intravenöse Thrombolyse</i>
mRS.....	<i>Modified Rankin Scale</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MT.....	<i>Mechanische Thrombektomie</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
openMEDOCS	<i>Medical documentation and communications system</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PH.....	<i>Parenchymal Hematoma</i>
SD.....	<i>Standardabweichung</i>
SHT	<i>Schädel-Hirn-Trauma</i>
TOAST.....	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
VHFA.....	<i>Vorhofflimmerarrhythmie</i>
VP-Shunt	<i>Ventrikulo-peritonealer Shunt</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: FAST-Test ^[46]	11
Abbildung 2: mRS-Vergleich abhängig von jeweiliger initialer Therapie ein Jahr nach Schlaganfall ^[94]	21
Abbildung 3: Flowchart der Studienkohorte	34
Abbildung 4: Summe der Risikofaktoren pro Patient*in	37
Abbildung 5: Daten zur Rekanalisierung	39
Abbildung 6: Ursachen des Schlaganfalles in der Kohorte.....	40
Abbildung 7: Repräsentative zerebrale Bildgebungen.....	42
Abbildung 8: Vergleich von mRS-Werte der Patient*innen, zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten	44
Abbildung 9: Durchschnitt der subjektiven Bewertung der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen, der telefonisch erreichbaren Patient*innen	48
Abbildung 10: Umfrageergebnisse der HADS von den telefonisch erreichbaren Patient*innen.....	49

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Definition der TOAST-Klassen ^[31]	6
Tabelle 2: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ^[44]	10
Tabelle 3: Modifizierte Rankin-Skala ^[63]	15
Tabelle 4: Heidelberg Bleeding Classification	27
Tabelle 5: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ^[100]	30
Tabelle 6: Deskriptive Statistik zu Risikofaktoren, früheren vaskulären Ereignissen und Medikation zum Zeitpunkt des Schlaganfalles	36
Tabelle 7: Daten zur initialen klinischen Präsentation und initialen Bildgebung	38
Tabelle 8: Daten zur Operation und assoziierten Komplikationen	41
Tabelle 9: Todesursachen Gesamtkohorte	43
Tabelle 10: Statistische Auswertung des klinischen Outcomes überlebender Patient*innen nach Follow-up-Zeitpunkt	43
Tabelle 11: mRS-Verbesserung der Patient*innen in verschiedenen Zeiträumen	44
Tabelle 12: Subgruppenvergleich hinsichtlich mRS-Verbesserung im Zeitraum 6 Monate bis letztes Follow-up	47

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die dekompressive Hemikraniektomie stellt eine lebensrettende Maßnahme bei Patient*innen mit malignem Mediainfarkt dar. Die berichtete Rate an höhergradiger bleibender Behinderung nach der Operation ist jedoch hoch, wobei eine mögliche Überschätzung durch kurze Follow-up-Zeiten in bisherigen Studien (3–6 Monate) vorliegen könnte. Dies veranlasste uns zu prüfen, wie sich der Behinderungsgrad in diesem Szenario im Langzeitverlauf entwickelt und ob die Dauer der Rehabilitation darauf Einfluss nimmt.

Methoden: Es wurden sämtliche Patient*innen analysiert, die von 2006 bis 2018 am LKH-Universitätsklinikum Graz aufgrund eines malignen Mediainfarktes mittels dekompressiver Hemikraniektomie behandelt wurden. Wir erfassten demographische und klinische Daten sowie Behinderungsgrade 3 und 6 Monate nach Schlaganfall (mittels modifizierter Rankin-Skala; mRS). Als Langzeit-Follow-up definierten wir einen Zeitraum ≥ 3 Jahre nach dem Ereignis. Die entsprechenden Daten eruierten wir mittels Telefonumfrage und analysierten anschließend die Entwicklung des Behinderungsgrades über den Follow-up-Zeitraum, den Einfluss der Rehabilitationsdauer und mögliche prädiktive Faktoren für funktionelle Verbesserungen. Ebenso wurden Parameter der Lebensqualität erfragt und analysiert.

Resultate: Von 40 eingeschlossenen Betroffenen (mittleres Alter: 48 Jahre; 40 % Frauen) verstarben 14 (35 %) innerhalb von 6 Monaten nach dem Index-Ereignis. Im Langzeitverlauf (6 Monate–letztes Follow-up; im Mittel 7,7 Jahre nach Schlaganfall) zeigten 13 der 26 Überlebenden eine weitere mRS-Verbesserung um ≥ 1 Punkt (50 %). 17 Patient*innen erreichten ein gutes funktionelles Langzeit-Outcome (mRS ≤ 3 : 65 % versus 35 % nach 6 Monaten; $p = 0,008$). Die mittlere Rehabilitationsdauer lag im Langzeit-Follow-up bei 19 ± 5 Wochen und war assoziiert mit mRS-Verbesserungen im Langzeitverlauf ($p = 0,043$).

Diskussion: Schlaganfallpatient*innen, die aufgrund eines malignen Mediainfarktes mittels dekompressiver Hemikraniektomie an unserem Zentrum behandelt wurden, zeigten im Langzeitverlauf signifikante Verbesserungen ihrer funktionellen neurologischen Einschränkungen. Eine forcierte Rehabilitation ist auch nach 6 Monaten nach Schlaganfall mit funktionellen Verbesserungen assoziiert.

ABSTRACT

Background: Decompressive hemicraniectomy is a lifesaving treatment strategy for patients with malignant middle cerebral artery infarction. The reported rate of patients with high-grade permanent disability after surgery is still high, although it may be exaggerated by the short follow-up times in most previous studies (3–6 months). This prompted us to examine how the grade of disability in this scenario develops in the long term and whether duration of rehabilitation has an influence on the outcome.

Methods: All patients between 2006 and 2018 treated at the University Hospital Graz who underwent decompressive hemicraniectomy after malignant middle cerebral artery infarction were included. We gathered demographic and clinical data as well as the grade of disability at 3 and 6 months after stroke (through modified Rankin Scale; mRS). We defined long-term follow-up as the time ≥ 3 years after stroke. We determined the respective data by telephone survey and then analyzed the evolution of the grade of disability, the impact of rehabilitation duration and influencing factors on functional neurological improvements. We also determined and analyzed quality of life parameters.

Results: Of 40 included patients (average age: 48 years; 40 % female), 14 died (35 %) within 6 months after the malignant middle cerebral artery infarction. In the long-term course (6 months–last follow-up; in average 7.7 years after stroke), 13 of the initially surviving 26 stroke patients showed further improvement of the mRS ≥ 1 point (50 %). 17 patients reached good functional long-term outcome (mRS ≤ 3 : 68 % versus 35 % after 6 months; $p = 0.008$). Duration of rehabilitation in the long-term follow-up were 19 ± 5 weeks and related to the mRS improvement in the long-term course ($p = 0.043$).

Conclusion: Stroke patients, who were treated with decompressive hemicraniectomy after malignant middle cerebral artery infarction at our center, showed significant improvements of their functional neurological impairment in the long-term course. Intensified rehabilitation even after 6 months after stroke is associated with functional improvement.

1 EINLEITUNG

In Industrieländern wie Österreich ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache und darüber hinaus weltweit die häufigste Ursache für bleibende Behinderung.^{[1][2]}

In den letzten 30 Jahren konnten große Fortschritte hinsichtlich präklinischer und klinischer Versorgung von Schlaganfallpatient*innen erzielt werden, wodurch die Behandlung und auch die Rehabilitation stetig verbessert wurden.^[3] Als Resultat lässt sich eine deutliche Reduktion der altersstandardisierten Mortalität, trotz stetig steigender absoluter Anzahl an jährlichen Schlaganfällen, verzeichnen.^{[4][5]}

Diese Erfolge sind auf eine verbesserte Infrastruktur und eine verbesserte Koordination in der Versorgung von Schlaganfallpatient*innen zurückzuführen. Zu den Meilensteinen in der Schlaganfallbehandlung zählen einerseits die 1994 eingeführten „Stroke Units“, welche auf die bestmögliche Versorgung von Patient*innen mit Hirninfarkten ausgelegt sind, und andererseits die routinemäßige Therapie mittels intravenöser Thrombolyse (IVT) und die Etablierung der mechanischen Thrombektomie (MT). Letztere kann speziell bei Großgefäßverschlüssen, wie jenen der Arteria carotis interna (ACI) oder der Arteria cerebri media (ACM), zur erfolgreichen Rekanalisierung führen.^[6-11]

Leider sind diese hocheffizienten Methoden nicht bei allen Patient*innen ausreichend oder anwendbar.^{[12][13]} Bleibt im Zuge eines Großgefäßverschlusses, trotz Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten, das betroffene Gefäß verschlossen, kann daraus ein sogenannter maligner Infarkt resultieren. Gekennzeichnet ist dieser durch die Ausbildung eines raumfordernden Hirnödems mit konsekutiver massiver intrakranieller Druckerhöhung mit potenziell letalem Ausgang.^[14-16]

Für diese schwerste Form des Schlaganfalles gibt es ebenso eine therapeutische Methode, die *dekompressive Hemikraniektomie*. Durch diesen Eingriff kann die erschreckend hohe Mortalität von bis zu 80 Prozent, bei konservativem Vorgehen, auf 20 bis 30 Prozent gesenkt werden. Es handelt sich dabei um einen neurochirurgischen Eingriff, bei dem ein Teil der knöchernen Schädeldecke entfernt wird, um damit mehr Raum für das expandierende, geschwollene und infarzierte Hirngewebe zu schaffen. Somit wird der intrakranielle Druck effektiv gesenkt und noch vitales neuronales Gewebe geschützt und im besten Fall erhalten.^[14] Allerdings beschreiben bisherige Studien, selbst bei operativer Therapie, bei den

überlebenden Patient*innen einen Anteil von über 50 Prozent mit schwerster Behinderung, definiert über einen Wert von 4 bis 5 auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS).^{[15][17]}

Die meisten bisherigen Studien beurteilten das Outcome nach dem hochinvasiven Eingriff nach sechs beziehungsweise spätestens zwölf Monaten. Klinisch praktische Beobachtungen legen allerdings nahe, dass es nach diesem Zeitraum weiterhin zu einer Verbesserung kommen kann und rehabilitative Fortschritte erzielt werden können.^{[14][16]}

Ziele dieser Studie sind daher die Evaluation des Langzeit-Outcomes der Patient*innen nach dem Ereignis und die Identifikation von Faktoren, die das Langzeit-Outcome beeinflussen. Zusätzlich werden die Auswirkungen des Schlaganfalls auf die Lebensqualität der Betroffenen im Allgemeinen und auf die unterschiedlichen Bereiche der Lebensqualität erhoben.

2 GRUNDLAGEN

2.1 DER SCHLAGANFALL

2.1.1 DEFINITION

Der Schlaganfall ist definiert als neurologische Dysfunktion, verursacht durch fokalen Gewebsuntergang, auf Grund eines vaskulären Ereignisses im zentralen Nervensystem.^{[18][19]}

Der akute Zelltod wird entweder durch den Verschluss einer Arterie und der daraus resultierenden Minderperfusion, des zu versorgenden Hirnareales, oder durch eine intrazerebrale Blutung verursacht.^[18]

Der ischämische Schlaganfall ist jedoch die mit Abstand häufigste Form, mit einem globalen Anteil von 68 Prozent.^[20] Da allerdings die Anzahl an hämorrhagischen Infarkten in Ländern mit niedrigem Grundeinkommen deutlich höher ist, kann man im deutschsprachigen Raum mit einem Anteil von 80 bis 85 Prozent an ischämischen Infarkten rechnen.^[21–23]

2.1.2 EPIDEMIOLOGIE

In Österreich erleiden jährlich etwa 25 000 Menschen einen Schlaganfall.^[24] Im Jahr 2020 sind in Österreich 4734 Menschen auf Grund eines zerebrovaskulären Ereignisses verstorben. Damit liegt der Schlaganfall, abgesehen von bösartigen Neubildungen im allgemeinen und anderen Herzkrankheiten, auf Platz drei der häufigsten Todesursachen in diesem Jahr, direkt nach ischämischen Herzkrankheiten und Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).^[25] Darüber hinaus gaben 2019 1,5 Prozent der österreichischen Bevölkerung, was rund 133 000 Betroffenen entspricht, an, in den letzten zwölf Monaten einen Schlaganfall erlitten zu haben oder an chronischen Beschwerden, aufgrund eines Schlaganfalles, zu leiden.^[26]

Das erste Follow-up (FU) nach dem initialen Ereignis erfolgt meist nach drei Monaten, wobei die Mortalität zu diesem Zeitpunkt bei knapp zwölf Prozent liegt und 40 Prozent der Patient*innen eine mäßige bis ausgeprägte Behinderung aufweisen.^[27]

Trotz sukzessiver Reduktion der schlaganfallassozierten Mortalität, nimmt die absolute Anzahl an Hirninfarkten, die Anzahl an Schlaganfall-Überlebenden sowie die Anzahl an behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALY) stetig zu.^{[4][5]} Lag das Lebenszeitrisiko

einen Schlaganfall zu erleiden 1990 noch bei 22,8 Prozent, kam es bis 2016 zu einem Anstieg auf 24,9 Prozent. Experten prognostizieren eine weitere Zunahme. Diese Entwicklung ist allerdings wenig erstaunlich und als Resultat der zunehmend älter werdenden Bevölkerung, und der damit einhergehenden Akkumulation von Risikofaktoren zu betrachten.^[28]

Im Zuge einer standardisierten, internationalen Fall-Kontroll-Studie, in der Daten aus 32 Ländern analysiert wurden, kam man zu dem Ergebnis, dass nur zehn modifizierbare Risikofaktoren mit etwa 90 Prozent der Schlaganfälle assoziiert sind, wobei regionale Unterschiede hinsichtlich der relativen Bedeutung der diversen Risikofaktoren festgestellt werden konnten.^[29] Das höchste Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, haben demnach Menschen, die in Ostasien, Zentral- oder Osteuropa leben.^[5]

Aus diesem Grund konzentriert man sich im Hinblick auf die Prävention zunehmend auf die Motivation von Risikopatient*innen zur Lebensstilmodifikation.^[30]

2.1.3 ÄTIOLOGIE DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLES UND KLASSIFIKATION

Die Ätiologie ist nicht nur ein relevanter Faktor bezüglich Prognose und Outcome, sondern beeinflusst auch maßgeblich das individuelle Management der Patient*innen.^[31] Davon lässt sich ableiten, dass eine adäquate Identifikation des zugrundeliegenden Pathomechanismus, wegweisend für eine optimale Behandlung ist.

Der Schlaganfall ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Obwohl bisher mehr als 150 Ursachen für die Entwicklung eines Schlaganfalles bekannt sind, werden immer noch bis zu 40 Prozent als sogenannte kryptogene Schlaganfälle bezeichnet, bei denen keine eindeutige Ursache festgestellt werden kann.^[32]

Eine häufig zugrundeliegende Pathologie ist die Atherosklerose. Dabei kann es durch Veränderungen an den Gefäßwänden zur Störung des Blutflusses und in weiterer Folge zur Thrombusbildung kommen. Dieser verschließt entweder direkt das betroffene Gefäß oder gelangt mit dem Blutstrom in weiter distal gelegene Gefäße und verschließt diese dort. Eine weitere, verbreitete Ursache stellen Mikroangiopathien, also lokalisierte Schädigungen der Endstrombahnen, dar, die zu lakunären Infarkten und subkortikalen Enzephalopathien führen können.^[32] Zusätzliche, seltenere vaskuläre Ursachen des ischämischen Schlaganfalles sind arterielle Dissektion, die eher bei jüngeren Patient*innen auftritt, zerebrale Manifestation einer Vaskulitis oder das Moya-Moya-Syndrom.^[32]

Die dritte große Untergruppe sind kardiale Ursachen. Die Entstehung von Thromben im Herzen kann durch diverse Krankheitsbilder begünstigt werden. Als häufigste zugrundeliegende Pathologie, ist dabei das Vorhofflimmern zu nennen. Dabei kommt es durch Arrhythmien zu turbulenten Strömungen im Herzen, wodurch die Thrombusbildung begünstigt wird. In einer Studie aus dem Jahr 2018 konnte aufgezeigt werden, dass insgesamt einer von drei ischämischen Schlaganfällen mit Vorhofflimmern assoziiert ist.^[33] Ebenso steigt die Wahrscheinlichkeit eines kardioembolischen Schlaganfalles bei Herzinsuffizienz oder rezemtem Myokardinfarkt. Dabei ist der gemeinsame Pathomechanismus, der bei beiden Krankheitsbildern die Entstehung des Thrombus begünstigt, eine Wandbewegungsstörung. Eine untergeordnete Rolle nimmt das Persistierende Foramen ovale ein, welches bei fast 25 Prozent der Bevölkerung vorkommt und sehr selten eine zerebrale, paradoxe Embolie ermöglichen kann. Ätiologisch relevant ist das Persistierende Foramen ovale vor allem beim juvenilen Schlaganfall. Seltener Ursachen sind zudem künstliche Herzklappen, Endokarditis oder kardiale Neoplasien.^{[32][34]}

Abschließend zu den kardialen Emboliequellen ist noch zu erwähnen, dass die Vorhofflimmerarrhythmie immer mehr an Bedeutung und Aufmerksamkeit in der Schlaganfallforschung, speziell in der Klärung von zuvor als kryptogen klassifizierten Schlaganfällen, gewinnt. In einer 2014 durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass nach zwölf Monaten Langzeitmonitoring mittels implantierbarem Loop-Recorder, von zuvor als kryptogen klassifizierten Schlaganfallpatient*innen, immerhin bei 12,4 Prozent eine Episode von Vorhofflimmern nachgewiesen werden konnte.^[35]

Seltener, aber dennoch relevante, weitere mögliche Ursachen sind hämatologische Erkrankungen, die mit einer Hyperkoagulabilität einhergehen und dadurch die Thrombusbildung begünstigen. Zu diesen Krankheiten zählen beispielsweise die Polycythaemia vera, das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom oder auch Malignome.^{[31][32]}

Um Schlaganfälle bestmöglich einer Ätiologie zuzuordnen zu können, haben sich, speziell in den letzten 20 Jahren, verschiedenste Klassifizierungssysteme entwickelt, die mit unterschiedlichen Ansätzen arbeiten. Da es sich um ein multifaktorielles Krankheitsbild handelt, bei dem nicht nur diverse Risikofaktoren, sondern auch die Umwelt, Regionalität oder Genetik eine Rolle spielen, ist es häufig trotzdem schwierig, die Ätiologie korrekt zu bestimmen. Weitere Forschung wird notwendig sein, um die Reliabilität und Validität von

Klassifikationssystemen weiter zu verbessern, und eine standardisierte Methode zur Klassierung zu etablieren.^[23]

Das am häufigsten verwendete System ist die „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) Klassifikation, die bereits 1993 erstellt wurde. Es werden fünf große Untergruppen unterschieden. Die Zuordnung zu einer Gruppe erfolgt anhand klinischer Untersuchungen und Tests, die eine zerebrale Bildgebung (Computer- oder Magnetresonanztomographie), eine neurovaskuläre Bildgebung (Duplexsonographie), eine kardiale Untersuchung (Echokardiographie) und eine Laboruntersuchung umfassen. Auf Grundlage dieser Untersuchungsergebnisse erfolgt im Anschluss die ätiologische Zuordnung in Makroangiopathien, kardiale Embolien, Mikroangiopathien, andere Ursachen oder, wenn auf keine Ätiologie geschlossen werden kann, unklare Ursache (Tabelle 1).^[31]

DEFINITION DER KATEGORIEN

MAKROANGIOPATHIEN	<p><i>gekennzeichnet durch eine Stenose von >50 Prozent oder Okklusion eines großen, hirnversorgenden Gefäßes, was sowohl klinisch als auch mittels Bildgebung verifiziert wurde</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - kortikale oder zerebelläre Dysfunktion - kortikaler, zerebellärer, subkortikaler oder Hirnstamminfarkt >1,5cm - Stenose eines extrakraniellen Gefäßes
KARDIALE EMBOLIEN	<p><i>der Schlaganfall wurde vermutlich durch einen Embolus kardialer Genese ausgelöst, es muss mindestens eine potenzielle kardiale Emboliequelle festgestellt werden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - kortikale oder zerebelläre Dysfunktion - kortikaler, zerebellärer, subkortikaler oder Hirnstamminfarkt >1,5cm - eine kardiale Pathologie mit hohem oder mittlerem Risiko als Emboliequelle (mechanische Herzklappe, Vorhofflimmern, Kardiomyopathien etc.)
MIKROANGIOPATHIEN	<p><i>werden oft als lakunäre Infarkte bezeichnet, es treten klassische klinische Symptome ohne kortikale Beteiligung auf, zusätzlich sollten andere Ätiologien ausgeschlossen werden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - lakunäres Syndrom - subkortikaler oder Hirnstamminfarkt <1,5 cm - Diabetes Mellitus und/oder Hypertonie unterstützen die Diagnose
ANDERE URSACHEN	<p><i>umfassen seltenere Gründe, wie bestimmte Vaskulopathien oder hämatologische Krankheiten</i></p> <p><i>Dazu zählen alle nicht atherosklerotischen Gefäßerkrankungen (z.B. Vaskulitiden), Hyperkoagulopathien oder primär hämatologische Erkrankungen (z.B. Sichelzellanämie)</i></p>

Tabelle 1: Definition der TOAST-Klassen ^[31]

2.1.4 PATHOPHYSIOLOGIE

Trotz unterschiedlicher Ätiologien des Schlaganfalles resultiert daraus einheitlich eine Minderversorgung von Hirngewebe mit Sauerstoff. Kommt es im Gehirn zu einem verminderten Blutfluss und sinkt dieser unter ein kritisches Level, so kommt es im betroffenen Gebiet zur Störung der Funktion von Neuronen. Diese benötigen für die Aufrechterhaltung des Membranpotentials, sowie zur Erzeugung und Weiterleitung elektrischer Signale, Energie in Form von Adenosintriphosphat, für dessen Produktion wiederum Sauerstoff und Glukose vorhanden sein muss. Ist diese Zufuhr nun unterbrochen, kommt es in den entsprechenden Bereichen in weiterer Folge zu neurologischen Ausfällen, die sich klinisch ebenfalls, je nach Lokalisation der Ischämie, beispielsweise im Sinne motorischer oder sensibler Ausfälle äußern können.^[36]

Persistiert die Minderversorgung, kommt es durch weitere molekulare Prozesse innerhalb von wenigen Minuten zur Freisetzung freier Radikale und nach etwa fünf bis zehn Minuten zur Einleitung des programmierten Zelltodes, der Apoptose, was einen irreversiblen Zustand darstellt.^[36]

Meistens ist nicht das gesamte Versorgungsgebiet der verschlossenen Arterie betroffen, da es zahlreiche Kollateralen gibt, welche die Minderversorgung zumindest teilweise kompensieren können. Diesen Teil des Infarktes nennt man Penumbra.^[36] Wie bereits zuvor erwähnt, geht man von einer bestimmten Schwelle für den Blutfluss aus, bei deren Unterschreitung es zu schweren Folgen kommt. Dieses niedrige Level an Blutzufuhr gilt es in der Penumbra zu erhalten, um einen weiteren Verlust an Hirngewebe zu verhindern.

2.1.5 RISIKOFAKTOREN

Wie schon in Kapitel 2.1.2 erwähnt, wurden in der 2010 publizierte INTERSTROKE Studie diverse Risikofaktoren hinsichtlich der Assoziation mit Schlaganfällen untersucht. Dabei stellte man fest, dass fünf modifizierbare Risikofaktoren mit 80 Prozent der Schlaganfälle im untersuchten Kollektiv assoziiert werden konnten. Erweiterte man die Untersuchung auf zehn Risikofaktoren, so bestand die Korrelation in 90 Prozent der Fälle. Der stärkste Zusammenhang wurde dabei für die arterielle Hypertonie festgestellt, wobei diese definiert wurde, als anamnestisch erhobene Hypertonie oder einen gemessenen systolischen Blutdruck von >160 mmHg. Eine Korrelation wurde auch für aktuell bestehenden Nikotinabusus beschrieben, wobei es zu einer sukzessiven Zunahme des

Risikos kam, je mehr Zigaretten pro Tag geraucht wurden, und zu einer Abnahme, bei längerfristiger Abstinenz.^[29]

Anthropometrisch konnte ein Zusammenhang mit der „Waist-to-Hip-Ratio“ festgestellt werden, nicht aber mit dem „Body-Mass-Index“. Im Rahmen der Studie wurden auch die Ernährungsgewohnheiten, sowie das Ausmaß des Alkoholkonsums erhoben und ein „Diet-Risk-Score“ erstellt. Es zeigte sich, dass ein übermäßiger Konsum von Fleisch, Fertiggerichten und Alkohol, definiert als über 30 alkoholhaltige Getränke pro Monat, mit einem erhöhten Risiko verbunden ist. Weitere Faktoren sind das Ausmaß regelmäßiger körperlicher Bewegung, das Ausmaß des psychosozialen Stresses, das Vorhandensein einer Depression, das Bestehen einer Vorhofflimmerarrhythmie und das Plasmalipidprofil.^[29]

Als die fünf wichtigsten Faktoren wurden arterielle Hypertonie, mit einer Odds Ratio (OR) von bis zu 2,73, bestehender Nikotinabusus (OR = 2,4), abdominelles Übergewicht (OR = 1,92), schlechte Ernährung (OR = 1,77) und mangelnde Bewegung (OR = 0,51) ermittelt.^[29]

2.1.6 SYMPTOME UND DEREN RELEVANZ

Im klinischen Alltag kann sich die Diagnostizierung eines Schlaganfalles schwierig gestalten. Mohd Nor et al. konnten in einer Studie zeigen, dass bei über 30 Prozent der Patient*innen, die mit Verdacht auf Schlaganfall in ein Akutspital aufgenommen wurden, ein anderes Krankheitsbild die Symptome verursachte.^[37] Begründet sind diese am öftesten durch Pathologien wie Epilepsie, Hirntumore, Migräne, Sepsis oder Intoxikation. Wobei es sich bei eben angeführten Krankheitsbildern um sogenannte „Stroke Mimics“ handelt, da in diesen Fällen die Symptome jenen eines Schlaganfalles ähneln können.^{[37][38]}

Klassische Symptome des ischämischen Schlaganfalles sind ein plötzlicher Beginn, eine Halbseitenschwäche, eine Sprach- beziehungsweise Sprechstörungen und eine Facialispause. Typisch für den Schlaganfall ist auch das streng halbseitige Auftreten der Symptome, kontralateral zur betroffenen Hemisphäre. Diese Symptome sind in der „Recognition of Stroke in the Emergency Room“ (ROSIER) Skala, als wegweisend für die Diagnose des Schlaganfalles, im Vergleich zu anderen Krankheitsbildern, definiert. Weitere häufige Symptome sind Parästhesien in Armen und Beinen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Pupillenphänomene und Bewusstseins Einschränkungen bis hin zum Bewusstseinsverlust bei schwereren Formen. Die Art und Ausprägung der Symptome hängen dabei von der Lokalisation und dem Ausmaß der Ischämie ab.^{[37][39]}

Um einen Schlaganfall hinsichtlich des Schweregrades besser kategorisieren zu können und im weiteren Verlauf eine Objektivierung der Symptomatik zu ermöglichen, wird zur Dokumentation der klinischen Symptomatik die „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) verwendet (*Tabelle 2*). In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass der ermittelte NIHSS sowohl mit der Größe des Infarktareals als auch mit dem klinischen Outcome der Patient*innen sehr gut korreliert. So liegt bei einem initialen NIHSS Score von ≥ 16 eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine bleibende Behinderung vor, während Werte von ≤ 6 mit einem guten Outcome assoziiert werden können.^[40–42]

Der NIHSS-Score ist eine einfache Methode, um Symptome standardisiert zu erfassen und kann innerhalb von etwa fünf Minuten bestimmt werden. Die Skala umfasst 15 Unterpunkte, für die jeweils unterschiedliche Funktionen überprüft beziehungsweise bewertet werden. Die erreichten Punkte werden summiert und das Ergebnis kann von 0, was sehr diskreter, bis hin zu keiner Ausfallssymptomatik entspricht, bis maximal 42, was einem Koma entspricht, reichen.^{[40][43]}

Item	Symptom	0	1	2	3	4
1a	Vigilanz (0–3)	wach	somnolent	soporös	komatös	
b	Orientierung (0–2)	beantwortet 2 Fragen richtig	nur eine der beiden	keine der beiden		
c	Kooperation (0–2)	befolgt 2 Aufforderungen	nur eine der beiden	keine der beiden		
2	Blickbewegung (0–2)	normal	partielle Blickparese	komplette Blickparese		
3	Gesichtsfeld (0–3)	unauffällig	partielle Hemianopsie	komplette Hemianopsie	blind	
4	Facialisparese (0–3)	keine	diskret	partiell	komplett	
5	Motorik - linker Arm (0–4)	kein Absinken	Absinken	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Heben gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
	Motorik - rechter Arm (0–4)	kein Absinken	Absinken	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Heben gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
6	Motorik - linkes Bein (0–4)	kein Absinken	Absinken	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Heben gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
	Motorik - rechtes Bein (0–4)	kein Absinken	Absinken	kein Halten gegen die Schwerkraft	kein Heben gegen die Schwerkraft	keine Bewegung
7	Ataxie (0–2)	keine	in einer Extremität	in zwei Extremitäten		
8	Sensibilität (0–2)	normal	partieller/ subjektiver Seitenunterschied	kompletter Ausfall		
9	Aphasie (0–3)	keine	leicht	schwer	komplett	
10	Dysarthrie (0–2)	keine	Leichtmäßig	nicht verständlich		
11	Neglect (0–2)	keiner	partiell	komplett		

Tabelle 2: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ^[44]

2.1.7 MANAGEMENT UND DIAGNOSTIK

Besteht der Verdacht auf einen Schlaganfall, sollte so schnell wie möglich medizinische Hilfe in Anspruch genommen werden, um die bestmögliche Versorgung zu gewährleisten. Von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird als prähospitalen „Screening-Tool“ beispielsweise der „Face-Arm-Speech-Time“-Test (FAST-Test) angeführt (Abbildung 1), um neu aufgetretene neurologische Symptome, in Bezug auf einen Schlaganfall, einordnen zu können. Kleindorfer et al. zeigten, dass bereits durch ein so simples Schema wie dem FAST beinahe 90 Prozent der Schlaganfälle detektiert werden können.^{[45][46]}



Abbildung 1: FAST-Test ^[46]

Die rasche Identifikation von klinischen Zeichen eines möglichen Hirninfarktes ist wichtig, um eine optimale Therapie zu ermöglichen. Besteht der Verdacht auf einen Schlaganfall, ist ein ehestmöglicher Transport in das nächste Spital mit vorhandener „Stroke Unit“ anzustreben.^[47]

Die ersten Schritte im Akutspital umfassen eine standardisierte Untersuchung nach dem ABCDE-Schema. Dieses inkludiert falls notwendig, eine kardiorespiratorische Stabilisierung und ein detailliertes neurologisches Assessment, als Hilfsmittel steht hier beispielsweise die NIHSS für die Erhebung der wichtigsten anamnestischen Daten zur Verfügung. Spätestens im Spital sollte, falls noch nicht vorhanden, ein venöser Zugang

gelegt werden. Ein venöser Zugang ist obligat, um eine potenzielle Medikamentengabe zu vereinfachen, und Blutwerte, wie Gerinnungsparameter und Blutzucker, bestimmen zu können. Zusätzlich sollte eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter, mit besonderem Augenmerk auf den Blutdruck, erfolgen, um gegebenenfalls Interventionen setzen zu können.^{[47][48]}

An dieser Stelle sei angemerkt, dass eine Messung des Blutdruckes zwar in jedem Fall angezeigt ist, bislang aber kein optimales Blutdruckniveau beim Schlaganfall festgelegt werden konnte. Nach dem Akutereignis des Schlaganfalles sind erhöhte Werte physiologisch und sollten grundsätzlich, um die Durchblutung des Hirngewebes nicht zu gefährden, nicht gesenkt werden. Bei geplanter Intervention zur Rekanalisierung (siehe 2.1.8), sollte der Blutdruck jedoch zumindest $\leq 185/110$ mmHg betragen. Ist keine Rekanalisation vorgesehen, so werden Werte bis zu 220/120 mmHg toleriert, darüber hinaus ist die vorsichtige Senkung empfohlen. Eine medikamentöse Senkung des Blutdruckes ist in jedem Fall sehr bedacht durchzuführen und rasche Abfälle sind unbedingt zu vermeiden.^[48]

Die Priorität, nach Eintreffen im Akutspital, liegt bei der ehest möglichen zerebralen Bildgebung, die noch vor Einleitung einer spezifischen Therapie zu erfolgen hat. Bildgebend kann das Vorliegen einer etwaigen intrakraniellen Blutung, eines akuten Gefäßverschlusses, eines demarkierten Infarktkernes oder das Ausmaß der Penumbra nachgewiesen werden. Welche bildgebende Diagnostik, ob Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), dafür zum Einsatz kommt, hängt von den diagnostischen Möglichkeiten der jeweiligen Akutaufnahme ab. Grundsätzlich lassen sich mit beiden Methoden die relevanten Fragestellungen beantworten. Zusätzlich sollte bei Patient*innen, bei denen eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie möglich wäre, auch unmittelbar eine nicht-invasive Darstellung der intra- sowie extrakraniellen Gefäße erfolgen.^{[45][48-50]}

2.1.8 THERAPIE DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLES

2.1.8.1 SYSTEMISCHE THROMBOLYSE

Im Dezember 1995 wurde mit der Veröffentlichung der Studiendaten der NINDS Study Group, in denen die Verwendung eines rekombinanten Gewebsplasminogenaktivators für die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalles beschrieben wird, der Grundstein für die Etablierung der systemischen Thrombolyse gelegt.^{[45][51]}

Heutzutage ist die IVT immer noch fixer Bestandteil der Leitlinien zur Versorgung ischämischer Schlaganfälle. Durch die thrombolytische Therapie wird sowohl die Mortalität, als auch die Anzahl an höhergradig behinderten Schlaganfallpatient*innen deutlich gesenkt.^[45] Empfohlen wird die Gabe des Wirkstoffes Alteplase, in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht in einer Maximaldosierung von 90 mg über 60 Minuten, wobei initial ein Bolus von zehn Prozent der berechneten Gesamtdosis gegeben werden soll.^{[45][51]} Da der Effekt zeitabhängig ist, wird in internationalen Leitlinien die Einhaltung eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn, für die Einleitung der Therapie empfohlen.^[52]

Campbell et al. konnten 2019 in einer Meta-Analyse zeigen, dass Patient*innen auch bei Ausweitung des Zeitfensters auf neun Stunden, von einer systemischen Thrombolyse profitieren können. In den Einschlusskriterien wurde allerdings definiert, dass beim Untersuchungskollektiv eine initiale Perfusionsbildgebung vorhanden sein muss, in welcher noch zu rettendes Gewebe abgegrenzt werden kann.^[53] In den Leitlinien wurde diese Empfehlung übernommen, mit der Anmerkung, dass ohne erkennbares „Mismatch“ zwischen Infarktkern und rettbarem Hirngewebe, die Ausweitung des Zeitfensters für die IVT nicht empfohlen wird.^[45] Die Thrombolysetherapie bleibt also im Zeitfenster >4,5 Stunden eine Einzelfallentscheidung, bei der klinische und erweitert bildgebende Informationen hinzugezogen werden müssen.

2.1.8.2 MECHANISCHE THROMBEKTOMIE

Eine zweite therapeutische Möglichkeit ist die mechanische Thrombektomie, diese verbessert mit hoher Evidenz das Outcome von Schlaganfallpatient*innen, bei denen ein Großgefäßverschluss vorliegt.^[54] Somit kommt diese therapeutische Methode für etwa vier bis zehn Prozent aller Schlaganfallpatient*innen in Frage.^[55] Erst 2015 konnte durch fünf unabhängige Studien die Überlegenheit einer endovaskulären Schlaganfalltherapie, die in den meisten Fällen in Kombination mit einer IVT durchgeführt wurde, im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie, gezeigt werden.^[10]

Das Zeitfenster für die MT wurde initial mit sechs Stunden festgelegt. Bei Ausweitung des Zeitfensters auf zumindest 16 Stunden, bei im Vorhinein mittels Bildgebung festgestelltem „Mismatch“, kann durch eine MT eine Verbesserung des Outcomes erzielt werden.^[56] Zusätzlich zur MT sollten Patient*innen immer auch die bestmögliche medizinische

Behandlung erhalten, was bei der Schlaganfallversorgung die Einleitung einer IVT (falls indiziert) umfasst.^{[45][48][53]}

2.2 SPEZIALFALL MALIGNER MEDIAINFARKT

Aus Großgefäßverschlüssen, wie bei Verschlüssen der ACM oder der ACI, können große hemisphärielle Infarkte resultieren. In weiterer Folge kann dies, durch ein konsekutives Hirnödem, zu einem massiven Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) führen, was ohne adäquate Behandlung, rasch in einem lebensbedrohlichen Zustand gipfelt.^{[13][57]}

2.2.1 DEFINITION

Der maligne Mediainfarkt ist charakterisiert durch einen großen Infarktkern, welcher in der Regel zumindest zwei Drittel des Versorgungsgebietes der ACM einnimmt. Innerhalb der ersten ein bis fünf Tage kommt es zur Bildung eines raumfordernden Hirnödems, was in einer intrakraniellen Drucksteigerung resultiert. Mögliche Folgen sind transtentorielle Herniation bis hin zur Hirnstammkompression und Exitus letalis.^{[13][14][57-60]}

2.2.2 EPIDEMIOLOGIE

Ein bis zehn Prozent der ischämischen Schlaganfälle können als maligne klassifiziert werden.^[59] Auf die österreichische Bevölkerung hochgerechnet, ergeben sich somit 200 bis 2000 maligne Hirninfarkte pro Jahr.

Die Symptome sind initial nicht von denen eines „gewöhnlichen“ Schlaganfalles zu unterscheiden: Sie umfassen Paresen, Gesichtsfeldeinschränkungen und Einschränkungen höherer kortikaler Funktionen. Mit dem Anstieg des ICP kommen zu den klassischen Symptomen Hirndruckzeichen hinzu. Diese umfassen initial Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie anschließend Symptome der Hirnstammdysfunktion wie Pupillendilatation und eine Reduktion des Bewusstseins bis hin zum Koma und zentralem Herzkreislaufversagen.^{[57][61]}

Erfolgt keine rasche Intervention, kommt es durch die mechanische Kompression zu einem sekundären Absterben von weiterem Hirngewebe. Trotz bestmöglicher intensivmedizinischer Versorgung liegt die Mortalität ohne operative Intervention bei bis zu

80 Prozent. Alexander et al. analysierten in einer Meta-Analyse Daten zum Outcome von Patient*innen mit malignem Mediainfarkt. Nach zwölf Monaten waren unter konservativem Vorgehen 69 Prozent (n = 120) verstorben. Das Outcome beziehungsweise der Grad der Behinderung wurde mittels mRS quantifiziert (Tabelle 3). Dabei wiesen 17 Prozent (n = 29) eine höhergradige Behinderung auf, definiert durch einen mRS Wert von 4 bis 5, und nur 14 Prozent (n = 24) erreichten einen mRS von 2 bis 3.^[62]

0	keine Symptome
1	keine relevante Beeinträchtigung: Kann trotz gering vorhandener Symptomatik jegliche 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: Benötigt ständige pflegerische Hilfe, bettlägerig, inkontinent
6	Tod infolge des Schlaganfalles

Tabelle 3: Modifizierte Rankin-Skala ^[63]

Generell sind jüngere Patient*innen gefährdeter für die Entwicklung eines malignen Hirninfarktes. Im Durchschnitt sind die Betroffenen $56 \pm 9,4$ Jahre alt.^[64] Zurückzuführen ist dies auf die Tatsache, dass bei älteren Menschen meistens bereits eine gewisse Hirnatrophie besteht und somit mehr Raum für das sich ausdehnende Hirngewebe zur Verfügung steht.^[61] Auf Grundlage der bereits in 2.1.2 angeführten Daten, ist auch für den Spezialfall des malignen Mediainfarktes, trotz Verbesserung der interventionellen therapeutischen Möglichkeiten, in weiterer Zukunft mit einer nicht unerheblichen Anzahl an Betroffenen zu rechnen.^{[4][5]}

2.2.3 ÄTIOLOGIE

In den ersten Stunden nach Verschluss einer hirnversorgenden Arterie, vergrößert sich der Infarktkern kontinuierlich. Hirngewebe in umliegenden Arealen, in denen der Blutfluss initial noch zu einem gewissen Grad durch Kollateralen aufrechterhalten werden konnte, sterben sukzessive ab. Die untere Toleranzgrenze für das akute Absterben von Zellen ist mit einem Restfluss von etwa 20 Prozent des Ursprungsvolumens beschrieben. Kann in weiterer Folge die ausreichende Versorgung nicht wiederhergestellt werden, kommt es in den meisten Fällen, innerhalb von sechs Stunden, auch zum Untergang von Randbereichen, bei denen der Fluss auf 25–35 Prozent des präokkludierten Gefäßes limitiert ist.^[57]

Bei Verschluss eines großen Gefäßes, wie der ACM, kann durch eine gering ausgeprägte Kollateralisierung oder einer, aus diversen Gründen gescheiterten, Rekanalisation ein großer Infarktkern entstehen.

Ab einer Limitation des Blutflusses auf etwa 30 Prozent wird der anaerobe Metabolismus zur Energiegewinnung aktiviert. Mit dieser Umstellung geht allerdings eine Zunahme der Osmolarität des Hirngewebes einher und es folgt ein Anschwellen der Zellen. Resultiert aus der verminderten Sauerstoffzufuhr der Zelltod, wird durch weitere zelluläre Mechanismen der osmotische Gradient zusätzlich verstärkt. Darüber hinaus kommt es zum Versagen der Blut-Hirn-Schranke, wodurch Serumproteine ins Hirngewebe übertreten und es auch zu einer extrazellulären Volumenzunahme kommt. In Kombination kann es somit innerhalb der ersten Tage nach dem Schlaganfall, zu einer Zunahme des Wassergehaltes des Hirngewebes um 100 Prozent kommen.^[57]

Die Problematik dieser Tatsache wird deutlich, wenn man die anatomischen Gegebenheiten betrachtet. Durch den protektiven knöchernen Schädel ist das intrakranielle Volumen limitiert. Die Entwicklung eines massiven Ödems führt deshalb zu einem Anstieg des Hirndrucks. Dieser bewirkt neben einer mechanischen Kompression von sensiblem, bis dato vitalem Gewebe einen Kollaps der Kapillaren, wodurch die Blutversorgung weiter limitiert wird. In Folge entstehen weitere ischämische Bezirke, die wiederum die Ödembildung fördern.^{[57][65]}

Die Folgen reichen von massiver kognitiver und funktioneller Einschränkung, die mit dem weiteren Gewebsuntergang einhergeht, bis hin zur transtentoriellen Herniation, die in Folge in einer Hirnstammeinklemmung gipfeln, und letal enden kann.^[65]

Dieser Pathomechanismus beginnt beim ischämischen Schlaganfall in der Regel innerhalb der ersten drei bis sechs Tage nach dem initialen Ereignis und ist für einen großen Teil der schlaganfallassoziierten Todesfälle verantwortlich.^{[66][67]}

2.2.4 RISIKOFAKTOREN

Die allgemeinen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Schlaganfalles wurden bereits in Kapitel 2.1.5 beschrieben, weshalb hier der Fokus auf prädestinierende Faktoren hinsichtlich der Entstehung des malignen Hirnödems liegen soll.

In einer rezenten Meta-Analyse wurden 36 Faktoren gefunden, die signifikant ($p < 0,05$) im Zusammenhang mit der Entwicklung eines malignen Ödems beim Schlaganfall stehen.^[68] Zu teils ähnlichen Ergebnissen kamen ein Jahr zuvor auch Wu et al.^[69]

Ein Infarktvolume $>145 \text{ cm}^3$, gemessen mittels diffusionsgewichteter Bildgebung innerhalb von 14 Stunden nach Symptombeginn, wurde als aussagekräftigster Prädiktor definiert.^[69-71] Auch eine Hypodensität von über 50 Prozent des Medialstromgebietes im weiteren Verlauf (sechs bis 40 Stunden nach Symptombeginn), sowie ein Verschluss weiterer hirnversorgender Arterien, stehen in signifikantem Zusammenhang mit der Entwicklung eines malignen Ödems.^[68-70]

Der Schweregrad an klinischer Symptomatik kann ebenfalls als prädiktiver Marker herangezogen werden. Im Vergleich erleiden Patient*innen mit initial höherem NIHSS häufiger einen malignen Hirninfarkt als jene, mit niedrigeren Werten, wobei hier kein klarer „Cut-Off“-Wert festgelegt werden konnte.^[69] Patient*innen mit Hirndruckzeichen wie Bewusstseinsminderung, Blickdeviation, Mydriasis, Übelkeit oder Erbrechen entwickeln ebenfalls eher ein malignes Hirnödem.^{[68][69]}

Ebenso ein wichtiger Risikofaktor ist ein niedrigeres Alter. Begründet wird dies durch die weniger ausgeprägte Hirnatrophie. Ist weniger Hirnsubstanz vorhanden, besteht mehr Raum für das ödematös anschwellende Gewebe. Eine bestimmte Altersgrenze, die mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines malignen Hirnödems einhergeht, ist in der Literatur nicht beschrieben.^[69] Eine initial höhere Körpertemperatur, um etwa 0,3 Grad Celsius, scheint ebenfalls die Entstehung eines zerebralen Ödems zu begünstigen.^{[68][70]}

Protektiv wirkt hingegen eine erfolgreiche Revaskularisation innerhalb von 24 Stunden nach initialem Gefäßverschluss (OR = 0,37).^[69]

2.2.5 INITIALE VERSORGUNG UND THERAPIE

Ist aufgrund eines massiven Infarktkernes ein raumforderndes Hirnödem entstanden, kann dieser Zustand lebensbedrohlich werden. Einerseits durch weiteren Gewebsuntergang, induziert durch mechanische Kompression, andererseits durch die Folgen der generellen Hirndrucksteigerung. In solchen Fällen ist die Versorgung an einer „Intensive Care Unit“ (ICU) oder einer „Stroke Unit“ unumgänglich.^[72]

Die Basisversorgung beinhaltet in erster Linie die Überprüfung des Bewusstseinszustandes und der Vitalparameter. Da der Schlaganfall vor allem in der akuten Phase mit einem erhöhten Risiko für Aspiration, oberer Atemwegsobstruktion und Hypoventilation assoziiert ist, müssen die Atemwege und die Oxygenierung gesichert werden. Dabei reichen die Interventionen von nichtinvasiver Sauerstoffapplikation bis hin zur Intubation. Diese Maßnahmen sind grundlegend relevant, um eine weitere Ausdehnung des infarzierten Areales, auf Grund von Hypoxämie, zu vermeiden.^[48]

Die Blutdruckmessung, siehe 2.1.7, sowie die Messung der Blutglukose und gegebenenfalls deren Korrektur, gehört ebenfalls zur Grundversorgung. Die Hypoglykämie kann einerseits einen Schlaganfall imitieren, andererseits selbst neurologische Schäden verursachen.^[48] Eine Hyperglykämie ist bei Schlaganfällen häufig zu finden, mit einem signifikant schlechterem Outcome verbunden und sollte daher therapiert werden.^{[73][74]} Etwaiges Fieber bei Erstvorstellung sollte gesenkt werden. Obwohl eine Hyperthermie eher als Folge einer Infektion als stressinduziert auftritt, ist es beim Schlaganfall mit einem schlechteren Outcome assoziiert.^[15] Schwab et al. konnten in zwei Studien belegen, dass eine induzierte Hypothermie auf mindestens 33 Grad Celsius, zu einer signifikanten Senkung des ICP bei Patient*innen mit MCA Infarkten führt.^{[75][76]} Dennoch spricht sich die European Stroke Organisation (ESO) gegen den Einsatz routinemäßiger Hypothermie bei raumfordernden Ödemen aus, da keine Evidenz für ein verbessertes Outcome oder die Reduktion der Mortalität besteht.^[72] Eine Normothermie sollte jedenfalls angestrebt werden.^[15]

Bezüglich der Lagerung gibt es keine klare Empfehlung. Eine Oberkörperhochlagerung um 30 Grad wird für Patient*innen in der akuten Phase des malignen Schlaganfalles empfohlen, um eine bessere Oxygenierung zu erreichen, und das Risiko einer Aspiration zu

vermindern.^[77] Die gleiche Position kann jedoch im weiteren Verlauf zu einer verminderten Durchblutung führen. Eine zunehmende Oberkörperhochlagerung bewirkt nicht nur eine Senkung des Hirndruckes, sondern auch des zerebralen Perfusionsdruckes. Schwarz et al. zeigten in einer Studie, dass der ICP bei Lagerung von 0 Grad auf 30 Grad im Mittel lediglich von 13 mmHg auf 11,4 mmHg sank, während sich der zerebrale Perfusionsdruck von durchschnittlich 77 mmHg auf 64 mmHg reduzierte.^[78] Daraus lässt sich schließen, dass Patient*innen mit akutem Schlaganfall von einer flacheren Lagerung profitieren könnten und die optimale Position individuell entschieden werden sollte.^[79]

Grundsätzlich gibt es verschiedene Behandlungsansätze, um das maligne Ödem sowie dessen Folgen zu therapieren. Der Einsatz von Analgesie und Sedierung wird vor allem in der Akutphase empfohlen, wenn bei Betroffenen Schmerzen, Angst oder Agitiertheit auftreten. Allerdings sollte ein exzessiver Gebrauch vermieden werden, da es zu schädlichen Effekten wie Hypotension, Immunsuppression, thrombembolischen Ereignissen sowie zu verlängertem Koma und invasiver Beatmung kommen kann.^{[80][81]} Daher sollte analgesierende sowie insbesondere sedierende Medikation im Fall von malignen Hirninfarkten so gering wie möglich dosiert werden, um potenziell schädliche Effekte weitestgehend zu verhindern.^[82]

Als zumindest temporäre Behandlungsoptionen für ein raumforderndes Ödem stehen verschiedene, osmotisch wirksame Substanzen zur Verfügung. Gezeigt werden konnte die Wirksamkeit von hypertoner Kochsalzlösung oder Mannitol. In Studien konnte mittels beider Substanzen der ICP zumindest temporär deutlich gesenkt werden, allerdings konnte kein verbessertes Outcome der Patient*innen unter Behandlung nachgewiesen werden.^{[15][83-85]} Daher wird in der Literatur empfohlen, diese Möglichkeiten lediglich als temporäre Überbrückungsmaßnahmen einzusetzen.^[15]

Eine moderate Hypokapnie mit PaCO₂ Zielwerten von 30–35 mmHg kann ebenfalls zu einer kurzfristigen Senkung des ICP eingesetzt werden.^[48] Physiologisch führt eine Hypokapnie zu einer zerebralen Vasokonstriktion. Da als Konsequenz der Gefäßwiderstand gesteigert wird, nimmt der zerebrale Zufluss an Blut ab, was bei gleichbleibendem Abfluss, zu einer Abnahme des ICP führt. In Studien zum Schädel-Hirn-Trauma (SHT) konnte eine zumindest kurzfristige Senkung des ICP durch, mittels Hyperventilation induzierter, Hypokapnie nachgewiesen werden. Bei gleichbleibenden CO₂-Partialdrücken hatten sich nach etwa vier Stunden die Gefäßwiderstände allerdings wieder auf das Ausgangsniveau eingestellt.^{[86][87]}

Verschiedene Studien haben belegt, dass als primäre Behandlungsstrategie die Durchführung einer dekompressiven Hemikraniektomie angestrebt werden sollte.^{[15][88-93]} Dabei wird auf der infarzierten Seite operativ ein großer Teil der Schädeldecke entfernt, sowie die Dura inzidiert. Der entfernte Knochendeckel sollte dabei im Durchmesser mindestens zwölf Zentimeter groß sein, um eine adäquate Drucksenkung zu erzielen.^{[15][88][90][92]} Mittels dieser Operationstechnik kann das Überleben, sowie ein günstiges Outcome, bei betroffenen Patient*innen, im Vergleich zur rein konservativer Behandlung, erreicht werden. Besonders hohe Evidenz weisen Patient*innen unter 60 Jahren auf, bei denen die Operation innerhalb von 48 Stunden nach Infarktgeschehen durchgeführt wird. Das Relative Risiko zu versterben, liegt im Vergleich zur medikamentösen Therapie, bei 0,36 ($p = 0,001$), das Relative Risiko für ein schlechtes Outcomes bei 0,79 ($p = 0,04$). Für Personen, die über 60 Jahre alt sind, wird durch die operative Therapie zwar ebenso die Mortalität nach malignem Mediainfarkt vermindert, das Risiko eines schlechten Outcomes konnte jedoch nicht signifikant gesenkt werden.^[72]

Es existiert keine klare Studienlage, ob eine Operation, über 48 Stunden nach Einsetzen der Schlaganfallsymptome, noch zu einer Verbesserung des Outcomes führt. Allerdings wird von Expertenseite empfohlen, den Eingriff dennoch durchzuführen, wenn eine Herniation wahrscheinlich erscheint.^[72]

2.2.6 OUTCOME

Konservative Therapiemethoden für die Behandlung des malignen Mediainfarktes können zwar zu einer, zumindest kurzfristigen, Senkung des ICP führen, bewirkten allerdings oft nur eine geringe bis keine signifikante Verbesserung hinsichtlich Mortalität oder Outcome. In diesem Kontext empfehlen auch die aktuellen ESO-Guidelines die Verwendung von osmotischer Therapie oder Hyperventilation lediglich als kurzfristige „Rescue“-Maßnahmen.^[72]

Bereits 2007 konnte in einer Arbeit, in der Daten aus drei kontrollierten randomisierten Studien verglichen wurden,^{[15][88][89]} gezeigt werden, dass mittels dekompressiver Hemikraniektomie bei malignen Infarkten, ein deutlich besseres Outcome erzielt werden kann, als mit rein konservativen Methoden. 93 Patient*innen wurden inkludiert, wobei durch operative Intervention 78 Prozent überlebten, während in der Vergleichsgruppe, bei konservativer Behandlung, nur 29 Prozent überlebten.^[89]

2021 erschien von Reinink et al. eine neue Metaanalyse, in welche vier weitere Studien [90–93] inkludiert wurden und somit ein weitaus umfassenderes Kollektiv von 488 Patient*innen untersucht werden konnte. In der statistischen Analyse konnte eine deutliche Reduktion der Mortalität für die Gruppe mit operativer Intervention (OR 0,16) gezeigt werden. Im Vergleich zur konservativen Therapie wird durch eine dekompressive Hemikraniektomie häufiger ein gutes Outcome, definiert durch einen mRS ≤ 3 , erzielt (OR 2,95). Untersucht wurden die mRS Werte jeweils nach sechs Monaten und einem Jahr nach dem Ereignis. In *Abbildung 2* sind die erhobenen mRS Werte der beiden Gruppen nach einem Jahr gegenübergestellt.^[94]

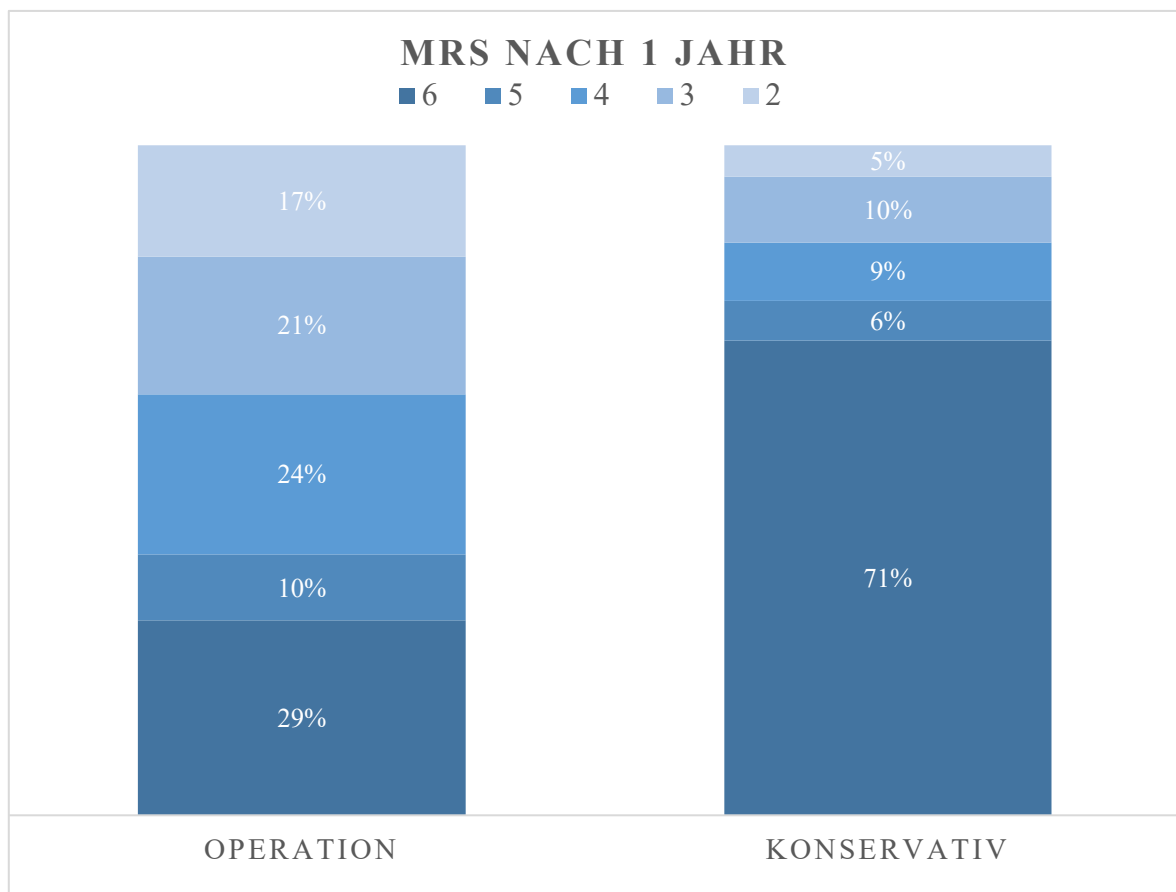


Abbildung 2: mRS-Vergleich abhängig von jeweiliger initialer Therapie ein Jahr nach Schlaganfall^[94]

Grundsätzlich beschränken sich die finalen Follow-up-Daten zum Outcome allerdings in den meisten Studien auf sechs beziehungsweise zwölf Monate nach initialem Ereignis. Lediglich Geurts et al. führten im Rahmen der HAMLET Studie ein weiteres Follow-up drei Jahre

nach Schlaganfall durch. Dabei konnte eine weitere Verbesserung hinsichtlich mRS gezeigt werden und die Lebensqualität nahm in der mittels Operation behandelten Gruppe zu.^[95]

2.2.7 ZIEL DER STUDIE

Als primäres Ziel der Studie soll untersucht werden, ob sich im erweiterten Langzeitoutcome der Grad der Behinderung von Patient*innen, bei denen eine dekompressive Hemikraniektomie durchgeführt wurde, weiter verbessert.

Im Falle des malignen Mediainfarktes wird die Operation häufig eher zurückhaltend als therapeutisches Mittel genutzt, da bei Überleben die Einschränkungen massiv sein können. Nicht nur körperlich kann es zu weitreichenden Defiziten kommen, die bis zur Bettlägerigkeit und 24-Stunden-Betreuung führen können, auch kognitiv können die Betroffenen nach dem Schlaganfall stark eingeschränkt sein.

Bisherige Studien weisen einen großen Teil an höhergradig behinderten Patient*innen, definiert durch einen mRS >3, im Outcome auf. Bei Geurts et al. verbesserte sich dieser Anteil selbst nach drei Jahren nicht, es war lediglich eine Verminderung der mit mRS 5 beurteilten Gruppe nachweisbar.^[95] In dieser Studie soll der nächste Schritt gewagt werden, und das Outcome bis zu 14 Jahre nach dem initialen Schlaganfall und folgender dekompressiver Hemikraniektomie beurteilt werden, um etwaige Verbesserungen in den folgenden Jahren zu dokumentieren.

Als sekundäres Ziel soll beurteilt werden, von welchen Faktoren ein positives Outcome abhängt, beziehungsweise ob es Faktoren gibt, die eine Verbesserung im Langzeitverlauf beeinflussen. Je nach Resultaten, die sich im Verlauf der Datenaufarbeitung zeigen, sollen Subgruppen gebildet werden und diese hinsichtlich initial erhobener Faktoren verglichen und untersucht werden.

3 METHODIK

3.1 STUDIENDESIGN UND DATENERHEBUNG

Die Ausgangsdaten dieser Arbeit wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse erhoben. Es erfolgte anschließend eine Erweiterung der Daten durch einen telefonisch ermittelten, im Vorhinein ausgearbeiteten Fragebogen. In die Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, die im Zeitraum von September 2006 bis April 2019 an der Universitätsklinik für Neurologie am LKH-Universitätsklinikum Graz, auf Grund eines malignen Mediainfarktes, mittels dekompressive Hemikraniektomie behandelt worden sind.

Unter Mithilfe des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Information des LKH-Universitätsklinikums Graz wurde eine Vorselektion von Patient*innen für die Studie getroffen. Das Studienkollektiv wurde mittels Suchabfrage im Krankenhausinformationssystem openMEDOCS (Medizinisches Dokumentations- und Kommunikationssystem) der Steirermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. (KAGes) ermittelt. Die primäre Suche wurde über den international gültigen Diagnosecode der „World Health Organisation“ (WHO), dem „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD-10), durchgeführt. Gesucht wurde nach Resultaten für die Codierung I-63, womit ischämische Schlaganfälle bezeichnet werden, oder I-64, welche per Definition „Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet“ umfasst.

An dieser Kohorte wurden nachfolgend Zusatzkriterien angewandt, um alle Patient*innen, die im Untersuchungszeitraum einer dekompressiven Hemikraniektomie unterzogen wurden, identifizieren zu können. Einerseits wurde die Suchanfrage, um die Codierung für den chirurgischen Eingriff der osteoklastischen Entlastungskraniotomie (= AD030), ergänzt. Dieser stammt aus dem Katalog medizinischer Einzelleistungen (MEL-Katalog), welcher dem Leistungsorientierten Krankenhausfinanzierungs-Modell Österreichs entspringt. Dieses besagt, dass operative Leistungen, als sogenannte medizinische Einzelleistungen, zu erfassen sind.

Zudem wurden alle Arztbriefe der genannten Patient*innen auf das Schlagwort „Hemikraniektomie“ untersucht und interne Aufzeichnungen der Rehabilitationsabteilung der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Universitätsklinikums Graz genutzt.

Nach Durchsicht der Daten und Prüfung der Diagnosen für jeden einzelnen Fall entstand somit ein Studienkollektiv von 64 Patient*innen.

Ein Großteil der weiteren Daten wurde ebenfalls über openMEDOCS akquiriert. Wesentliche Dokumente, welche für die Erhebung eingesehen wurden, umfassten Notfallprotokolle, Strokeprotokolle, Arztbriefe, Dokumente der ICU sowie Operationsprotokolle und radiologische Befunde. In die initiale Datenerhebung inkludiert wurden auch diverse Laborparameter sowie Daten über Konstitution oder Lebensstil, welche teilweise über Einsicht in Pflegeprotokolle ermittelt werden konnten.

Im zweiten Teil der Studie wurden die überlebenden Patient*innen telefonisch kontaktiert, um einen zuvor ausgearbeiteten Fragebogen zu beantworten. Die Entscheidung dafür, die Befragung telefonisch durchzuführen, lag einerseits in der teils starken körperlichen Beeinträchtigung mancher Studienteilnehmer*innen begründet, die eine persönliche, ambulante Vor-Ort-Konsultierung für die Befragung unzumutbar oder zumindest unverhältnismäßig erschienen ließ; andererseits sollten die Patient*innen, unter Berücksichtigung der COVID19 Pandemie, keinem unnötigen Infektionsrisiko ausgesetzt werden.

Die Kontaktdaten wurden über openMEDOCS ermittelt und die Einwilligung im Zuge des Anrufes erhoben. Nicht immer war es möglich, direkten Kontakt zu den Betroffenen herzustellen. In einigen Fällen erfolgte die Kontaktaufnahme daher über Verwandte oder Pflegepersonal. Sieben Patient*innen waren leider nicht erreichbar. Bei einem Patienten lag ein rezenter Arztbrief vor, aus welchem der mRS ermittelt werden konnte, bei einem anderen war die Durchführung des Fragebogens nicht möglich und es konnte telefonisch lediglich der mRS ermittelt werden. Bei den restlichen, telefonisch erreichbaren Personen wurde der aktuelle mRS, sowie Daten zur Lebensqualität und zur psychischen Verfassung, hinsichtlich Angststörung oder Depression, ermittelt.

Einige Patient*innen sind nach wie vor schwer betroffen oder leiden an einer Aphasie. In diesen Fällen haben die pflegenden Angehörigen die Beantwortung der Fragen übernommen.

3.1.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Eingeschlossen in die Studie wurden volljährige Patient*innen, bei denen die Diagnose eines malignen Mediainfarktes gestellt wurde und welche im Zuge dessen, mittels dekompressiver Hemikraniektomie an den Universitätskliniken für Neurologie und Neurochirurgie am LKH-Universitätsklinikum Graz, behandelt wurden.

Bestätigt wurden die Diagnosen und Eingriffe durch Einsichtnahme in die jeweiligen Arztbriefe sowie die entsprechenden Operationsprotokolle. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, bei denen Kodierungsfehler nachgewiesen wurden, sowie Patient*innen, bei denen kein maligner Mediainfarkt vorlag (n = 17).

Bei zwei Patient*innen wurde die Dekompression auf Grund eines SHT durchgeführt, bei zehn Patient*innen erfolgte die Dekompression der hinteren Schädelgrube bei Kleinhirninfarkt und bei fünf weiteren Patient*innen wurde die osteoplastische Kraniotomie im Rahmen eines Aneurysmaclippings fehlerhaft als dekompressive Hemikraniektomie codiert.

Insgesamt ergab sich so eine finale Studienkohorte von 47 Patient*innen.

3.1.2 ERHOBENE DATEN

In der initialen Datenerhebung wurden pro Fall über 170 Parameter erhoben und im Laufe der statistischen Aufarbeitung noch weitere berechnet. Neben grundlegenden demographischen Daten wie Geschlecht und Alter bei Initialereignis, wurden vaskuläre Risikofaktoren, die Hypertonie, Diabetes Mellitus, Übergewicht, Hyperlipidämie, Nikotin- sowie Alkoholabusus umfassten, erhoben. Dabei wurde Übergewicht über einen „Body-Mass-Index“ von ≥ 25 definiert und die geltenden Grenzwerte für moderates Risiko der Hyperlipidämie, entsprechend LDL Werten < 100 mg/dl, als Referenzen verwendet. Daten zu Alkohol- und Nikotinabusus wurden teilweise über Einsicht in Pflegeprotokolle ermittelt oder wenn möglich im Zuge der telefonischen Kontaktierung erfragt.

Aus bestehenden Arztbriefen wurden definierte Vorerkrankungen ermittelt, diese umfassten periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Vorhofflimmern (VHFA), bekannte Stenosen der Arteria carotis interna oder communis, aktive Krebserkrankung und Niereninsuffizienz. Wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes auf Grund des Schlaganfalles einer der eben genannten Risikofaktoren erstdiagnostiziert, wurde dieser

ebenso unter den Vorerkrankungen angeführt. Frühere vaskuläre Ereignisse wurden unter den Kategorien „Schlaganfall“, „Myokardinfarkt“ oder „Sonstige“ dokumentiert. Ebenfalls wurde die laufende Medikation zum Zeitpunkt des Schlaganfalles erhoben, was auch zur Detektion von nicht dokumentierten Vorerkrankungen oder Risikofaktoren hilfreich war und dementsprechend abgeglichen und ergänzt wurde.

Erhobene Daten betreffend die Erstaufnahme im Akutspital waren, sofern eruierbar, Uhrzeit und Datum des Eintretens der Schlaganfallsymptome, bei Fällen eines „Unknown Onset“ wurde der Zeitpunkt des „Last-Seen-Well“ herangezogen. Uhrzeit und Datum der Krankenhausaufnahme und einer etwaigen Rekanalisation wurden dokumentiert, zudem wurden die jeweiligen, dazwischenliegenden Zeitspannen, beziehungsweise die jeweils verstrichene Zeit bis zur Operation, berechnet.

Daten zum Aufnahmezustand umfassten mRS, NIHSS sowie diverse Laborparameter, inklusive Entzündungs- und Gerinnungsparameter, Blutzucker, Hämoglobin, Natrium und Leberparameter. Da der NIHSS nicht bei allen Patient*innen bei Aufnahme dokumentiert wurde, ermittelten wir diesen bei Fehlen im Nachhinein, auf Basis der dokumentierten Symptome.

In Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Radiologie des LKH-Universitätsklinikums Graz erfolgte die Aufarbeitung relevanter radiologischer Befunde. So wurden durch einen neuroradiologischen Experten die gespeicherten CT/MRT-Bilder unter anderem hinsichtlich des Vorhandenseins von Infarktfrühzeichen in der initialen Bildgebung und der Lokalisation des Gefäßverschlusses untersucht. Die Größe des ischämischen Bereiches, erfasst mittels Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), wurde final bestimmt. Es wurde zudem die finale Größe des Schlaganfalles in Mediadrittel erfasst und diese ebenso in Millilitern berechnet. Postinterventionelle Bildgebungen, sowohl nach Rekanalisationsversuchen als auch nach dekompressiver Hemikraniektomie, wurden auf das Vorliegen einer intrazerebralen Blutung, welche mittels „Heidelberg Bleeding Classification“ (*Tabelle 4*) quantifiziert wurde, untersucht. Als klinisch relevant wurden dabei Blutungen ab einer Klassierung von mindestens PH1 definiert. Darüber hinaus wurden die postinterventionellen Bildgebungen radiologisch auf Ischämiezeichen in Versorgungsgebieten anderer Arterien als der ACM, auf Zeichen einer Liquorabflussstörung sowie quantitative und qualitative auf das Vorliegen eines Mittellinienshiftes untersucht. Bei Letzterem erfolgte die Unterteilung in \leq und >4 mm.

HEIDELBERG BLEEDING CLASSIFICATION

1 HÄMORRHAGISCHE TRANSFORMATION DES INFARKTAREALES	
Hämorrhagische Infarzierung (HI)	
1a	HI1 kleine Petechien im infarzierten Areal
1b	HI2 konfluierende Petechien im Infarktareal
Parenchymatöses Hämatom (PH)	
1c	PH1 Hämatom in <30 % des Infarktareals; ohne relevanten Masseneffekt
2 INTRAZEREBRALE BLUTUNG ÜBER DAS INFARKTAREAL HINAUS	
PH2 Hämatom in >30 % des Infarktareals; mit relevantem Masseneffekt	
3 INTRAZEREBRALE BLUTUNG AUßERHALB DES INFARKTAREALS/INTRAKRANIELLE EXTRAZEREBRALE BLUTUNG	
3a	Parenchymblutung außerhalb des Hirninfarktes
3b	Intraventrikuläre Blutung
3c	Subarachnoidalblutung
3d	Subduralhämatom

Tabelle 4: Heidelberg Bleeding Classification

Wurde eine rekanalisierende Therapie eingeleitet, wurden auch Daten dazu dokumentiert. Es wurde die Art der Intervention vermerkt, die genaue Uhrzeit und ob diese erfolgreich war. Der Grad der erreichten Reperfusion wurde bei MT mittels „Thrombolysis in Cerebral Infarction“ (TICI) Skala gemessen und ein Score von mindestens 2b als erfolgreich gewertet. Wurde keine Intervention zur Reperfusion durchgeführt, wurde nach den Gründen dafür gesucht und diese vermerkt.

Erhobene Daten betreffend die Operation umfassen das Vorhandensein präoperativer Hirndruck- und Infektionszeichen, die Dauer der Operation und das Ausmaß des entnommenen Knochendeckels, was sowohl quantitativ in cm² als auch qualitativ, eingeteilt in <12 cm oder ≥12 cm Durchmesser, ermittelt wurde. Letzteres wurde erneut mit Unterstützung der Universitätsklinik für Radiologie des LKH-Universitätsklinikums Graz erfasst. Daten betreffend die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) wurden ebenso erhoben wie die Lagedauer und spezifische Komplikationen derselben. Zudem wurde dokumentiert, ob die Anlage eines Ventrikulo-peritonealen Shunts (VP-Shunt) erfolgte, ebenso das Datum einer etwaigen Entfernung und ob VP-Shunt assoziierte Infektionen auftraten.

Erhobene peri- und postoperative Komplikationen umfassen Blutungen, Thrombosen, Herniation, Dysphagie, Depression, Wundheilungsstörungen sowie Fieber, Pneumonie oder sonstige Infektionen. Unter Blutungen wurden in diesem Zusammenhang perioperativ beschriebene größere Blutungen, oberflächliche Blutungen und Hämatome im Bereich der Kraniektomiewunde oder dem Sondenbohrloch zusammengefasst. Um postoperative Komplikationen sowie die Dauer des ICU-Aufenthaltes erheben zu können, wurde in die Dokumentationen der Station Einsicht genommen.

Abschließend wurde die Gesamtdauer des Aufenthaltes, die Infarkursache, der mRS sowie NIHSS bei Entlassung und, im Falle des Versterbens, der Todeszeitpunkt sowie die Todesursache dokumentiert, welche in den meisten Fällen mittels Obduktion gesichert wurde. Daten zu Folgeereignissen oder neuerlichen Operationen in Zusammenhang mit dem initialen Schlaganfall oder der Operation wurden dokumentiert. Anhand verschiedenster Aufzeichnungen und Dokumente wurde der mRS und NIHSS, jeweils nach drei, sechs und zwölf Monaten nach Initialereignis, entweder übernommen oder ermittelt. Die vollständige Ermittlung der Daten zu Rehabilitationsaufenthalten, waren rein auf Grundlage der im openMEDOCS zur Verfügung stehenden Dokumente nicht möglich, weshalb diese im Anschluss telefonisch erhoben wurden.

3.1.3 TELEFONUMFRAGE

Für die finalen Follow-up-Daten wurde im Vorhinein von unserer Seite ein Fragebogen zusammengestellt, um für die Studie relevante Faktoren zu ermitteln. Die Fragen für die Erhebung der Lebensqualität wurden in Absprache mit einer Expertin für Neuropsychologie erstellt.

Primär wurde der mRS telefonisch erhoben. Dabei ist anzumerken, dass bereits mehrere Studien belegt haben, dass der telefonisch erhobene mRS gut mit dem im klinischen Setting erhobenen übereinstimmt.^[96-98] Danach wurde erfragt, ob es subjektiv, seit dem Initialereignis, zu einer Veränderung der Lebensqualität gekommen ist, ob es derzeit möglich ist, für sich selbst zu sorgen, und ob Schmerzen bestehen. Die letzten beiden Punkte wurden auch für den Zeitraum vor dem Schlaganfall erfragt.

Der nächste Teil des Fragebogens wurde, basierend auf der Definition von Lebensqualität der WHO, sowie den im „The World Health Organization Quality of Life

assessment“ (WHOQOL) beschriebenen Bereichen, über welche sich die Lebensqualität ableiten lässt, erstellt.^[99]

Die Patient*innen wurden gebeten, sechs vordefinierte Bereiche der Lebensqualität, für die Zeit vor und nach dem Schlaganfall, subjektiv mit Punkten von 1–10, zu bewerten. Diese Bereiche umfassten:

- **Beruf** (Zufriedenheit mit Job, Interaktion mit Kolleg*innen, Möglichkeit der Ausübung, „Work-Life-Balance“)
- **Sozialleben** (Unternehmungen, Teilnahme am öffentlichen Leben, Interaktion im Freundschafts-/Bekanntenkreis beziehungsweise innerhalb der Familie)
- **Wohnsituation** (Veränderungen hinsichtlich Barrierefreiheit und Pflegestufe)
- **Gesundheit** (Eigene Wahrnehmung, Körperwahrnehmung)
- **Mobilität** (Nutzung von KFZ, Nutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln, Flexibilität, selbstbestimmtes Fortbewegen)
- **Psychisches Wohlbefinden** (Selbstbewusstsein, Zufriedenheit, Selbstwertgefühl, Akzeptanz)

Anschließend wurden die Patient*innen noch gebeten, die Fragen der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) zu beantworten, um auf eine potenzielle Angststörung oder Depression schließen zu können (*Tabelle 5*). Die Skala umfasst 14 Fragen, wobei für jede vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung stehen und diese abwechselnd auf die Detektion einer Angst- oder Depressionssymptomatik hinweisen sollen. Für jede Antwort werden null bis drei Punkte vergeben, die am Ende separat summiert werden und somit ein Wert für die Angstskala und einer für die Depressionsskala entsteht. Ab einer erreichten Punkteanzahl von sieben auf einer Skala, gilt dies als auffällig.^[100]

HADS- SCALE

Ich fühle mich angespannt oder überreizt.	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.	<input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht
Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.	<input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.	<input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.	<input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie
Ich fühle mich glücklich.	<input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens
Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.	<input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.	<input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.	<input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft
Ich habe das Interesse an meiner äußerlichen Erscheinung verloren.	<input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer
Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.	<input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich blicke mit Freude in die Zukunft.	<input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht
Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.	<input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen.	<input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten

Tabelle 5: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ^[100]

3.2 KLASSIFIKATION/EINTEILUNG DER UNTERGRUPPEN

Um herauszufinden, von welchen Faktoren ein gutes Langzeitoutcome beziehungsweise eine Verbesserung des mRS im Langzeitverlauf abhängt, wurden im Zuge der statistischen Aufarbeitung zwei Subgruppen definiert. Anschließend konnten zwischen diesen Gruppen Vergleiche, hinsichtlich diverser Parameter, erstellt werden.

Bei der Definition der Variablen zur Gruppeneinteilung wurde darauf geachtet, annähernd gleichviele Patient*innen den jeweiligen Subgruppen zuordnen zu können. Vordefinierte Messzeitpunkte des mRS waren nach drei, sechs und zwölf Monaten sowie final zum Zeitpunkt der Telefonumfrage, welche im Mittel 7,7 Jahre nach Schlaganfall durchgeführt wurde.

Leider waren einzelne dokumentierte Follow-ups lückenhaft, wodurch nicht bei allen Patient*innen zu allen Zeitpunkten die Werte erhoben werden konnten. Auf Grund des Umfangs der vorhandenen Daten sowie der potenziellen Gruppengröße wurde die Entscheidung getroffen, mRS Werte nach sechs Monaten, mit denen des letzten telefonisch durchgeführten Follow-ups zu vergleichen. Danach wurde das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem, ob es im Zeitraum zu einer Verbesserung des mRS um mindestens einen Score-Punkt gekommen ist oder nicht.

3.3 ETHIKVOTUM

Vor Beginn der Datenerhebung, wurde ein Antrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, für die Genehmigung der Durchführung der Arbeit in der beschriebenen Weise gestellt. Unter anderem wurden der Ethikkommission das Konzeptformular, das „Case Report Form“, welches alle erhobenen Parameter enthält, und das „Informed Consent Form“ zugesendet. In Letzterem wurden die Informationen angeführt, welche die telefonisch kontaktierten Patient*innen am Beginn des Gespräches, hinsichtlich Datenschutz sowie Inhalt des Fragebogens, erhalten haben.

Das Datum des Erstvotums war der 26. August 2020, am 30. August 2021 erfolgte die Verlängerung der Gültigkeit bis 26. August 2022.

3.4 STATISTISCHE ANALYSE

Die initiale Dokumentation der Daten fand über das Programm „Microsoft Excel“ für Mac statt. Anschließend wurden die Daten in das Computerprogramm „IBM SPSS“ (Statistical Package for the Social Sciences) übertragen und entsprechend transformiert. Die statistische Analyse sowie die Berechnung einiger weiterer Parameter fand ebenfalls über SPSS statt. Für die Bearbeitung der Daten dieser Arbeit konnte die Programmversion 27.0 genutzt werden.

Für die Beschreibung des Studienkollektives wurden in der deskriptiven Statistik vor allem nominal und ordinal skalierte Werte verwendet. In beiden Fällen wurden die absoluten Häufigkeiten ermittelt und in Folge die resultierenden relativen Häufigkeiten in Prozent angegeben. Dargestellt wurden genannte Werte mit der Hilfe von Kreis- oder Balkendiagrammen. Die Beschreibung metrischer Daten erfolgte über die Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (SD) bei stetigen, beziehungsweise Median und Quartilen für diskrete Werte. Als graphische Hilfsmittel zur Darstellung wurden Boxplots und Histogramme verwendet.

Bei der statistischen Analyse stetiger Variablen wurde zuerst deren Normalverteilung überprüft. Dies erfolgte einerseits optisch mittels Erstellung eines Q-Q- sowie Balkendiagrammes, anschließend wurden die Ergebnisse durch einen durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigt. Bestand eine Normalverteilung für zwei Stichproben, so konnten die Werte mittels t-Test für zwei unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht werden. Mittels der Erstellung eines Levene-Tests wurden die Werte noch auf Varianzgleichheit geprüft und, je nach Ausgang, die dementsprechenden Ergebnisse beurteilt. Lag keine Normalverteilung vor, wurde, je nach Anzahl der zu untersuchenden unabhängigen Gruppen, bei zwei der Mann-Whitney-U-Test oder bei mehr als zwei die Kruskal-Wallis- Varianzanalyse verwendet. Für den Fall von zwei verbundenen Stichproben quantitativer Zielgrößen, bei denen keine Normalverteilung nachweisbar war, konnte für die Berechnung signifikanter Unterschiede der Wilcoxon-Vorzeichen Rangsummentest verwendet werden.

Waren die Werte für die Subgruppen nominal skaliert, so konnte der Chi-Quadrat Test nach Pearson für zwei unabhängige Stichproben verwendet werden beziehungsweise der McNemar Test angewendet werden, wenn es sich um verbundene Stichproben handelt. Wenn die erwartete Zelhäufigkeit, für die Beschreibung zweier unabhängiger qualitativer

Stichproben < 5 war, und somit die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat Test nicht erfüllt wurden, so wurde für die Berechnung der Fishers exact Test für die 2x2 Tafel verwendet.

Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von $< 0,05$ gewertet.

4 ERGEBNISSE

4.1 DESKRIPTIVE STATISTIK STUDIENKOLLEKTIV

4.1.1 DEMOGRAPHIE UND RISIKOFAKTOREN

Nach abschließender Durchsicht aller Dokumente und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnte eine finale Studienkohorte von 47 Patient*innen ermittelt werden (*Abbildung 3*). Dabei waren etwa zwei Drittel männlich (66 %) und ein Drittel weiblich (34 %).

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Hirninfarktes lag bei 48,1 Jahren, mit einer Standardabweichung von zehn Jahren. Die jüngste Person war 19 und die älteste 63 Jahre alt (*Tabelle 6*).

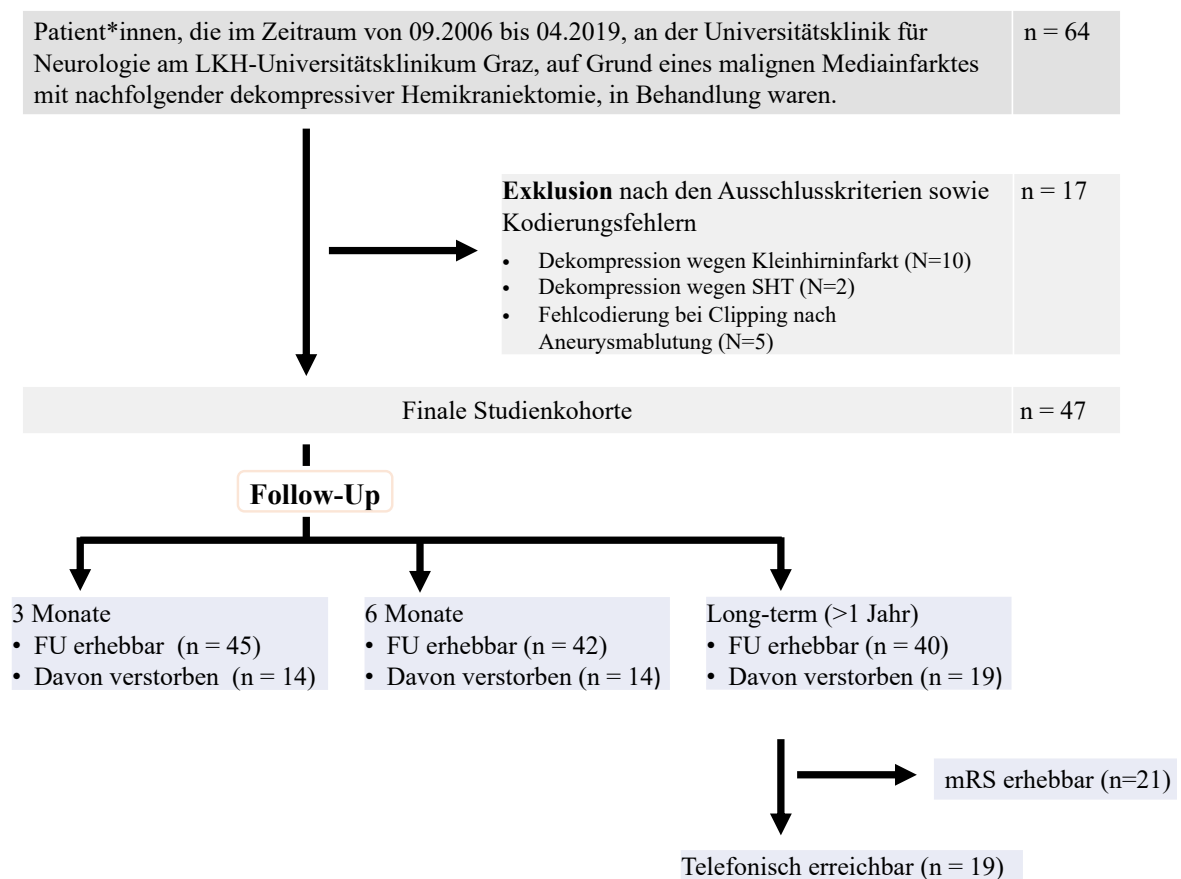


Abbildung 3: Flowchart der Studienkohorte

Die erhobenen vaskulären Risikofaktoren sowie deren Häufigkeit werden in *Tabelle 6* dargestellt. Der Risikofaktor, welcher in der Studienkohorte am öftesten vorlag, war mit einer Häufigkeit von 74,5 Prozent die Hyperlipidämie, gefolgt von Übergewicht, das bei 72,3 Prozent der Patient*innen erhoben wurde. Bei mehr als der Hälfte der Patient*innen konnten zudem eine arterielle Hypertonie (63,8 %) und ein Nikotinabusus (53,2 %) festgestellt werden.

Insgesamt ließ sich bei 45 Patient*innen (95,7 %) mindestens ein klassischer Schlaganfallrisikofaktor feststellen. Der Median lag bei vier Risikofaktoren pro Studienteilnehmer*in, wobei das Maximum acht und das Minimum null betrug (*Abbildung 4*).

Es ließ sich bei 21,3 Prozent in der Patient*innengeschichte mindestens eines der vordefinierten vaskulären Ereignisse finden. Bei jeweils vier Patient*innen (8,5 %) waren in der Historie bereits ein früherer Schlaganfall oder Myokardinfarkt vermerkt und bei drei Patient*innen waren sonstige vaskuläre Ereignisse beschrieben. Diese umfassten Aortendissektion, tiefe Venenthrombose, Pulmonalarterienembolie sowie andere periphere Embolien.

Zum Zeitpunkt des initialen Ereignisses bestand bei 21,3 Prozent eine medikamentöse Thrombozytenfunktionshemmung und 8,5 Prozent standen unter Antikoagulation (*Tabelle 6*).

	N = 47
DEMOGRAPHIE, N (%)	
Männlich	31 (66)
Weiblich	16 (34)
Alter, Mittelwert in Jahren (SD)	48,1 (\pm 10)
RISIKOFAKTOREN, N (%)	
Hypertonie	30 (63,8)
Übergewicht	34 (72,3)
Diabetes Mellitus	17 (36,2)
Hyperlipidämie	35 (74,5)
Nikotinabusus	25 (53,2)
Alkoholabusus	8 (17)
PAVK	2 (4,3)
Stenose ACI	1 (2,1)
VHFA	9 (19,1)
Niereninsuffizienz	1 (2,1)
Karzinom	2 (2,1)
FRÜHERE VASKULÄRE EREIGNISSE, N (%)	
Schlaganfall	4 (8,5)
Myokardinfarkt	4 (8,5)
Sonstige	3 (6,4)
VORMEDIKATION, N (%)	
Antikoagulation	4 (8,5)
Thrombozytenfunktionshemmer	10 (21,3)

Tabelle 6: Deskriptive Statistik zu Risikofaktoren, früheren vaskulären Ereignissen und Medikation zum Zeitpunkt des Schlaganfalles

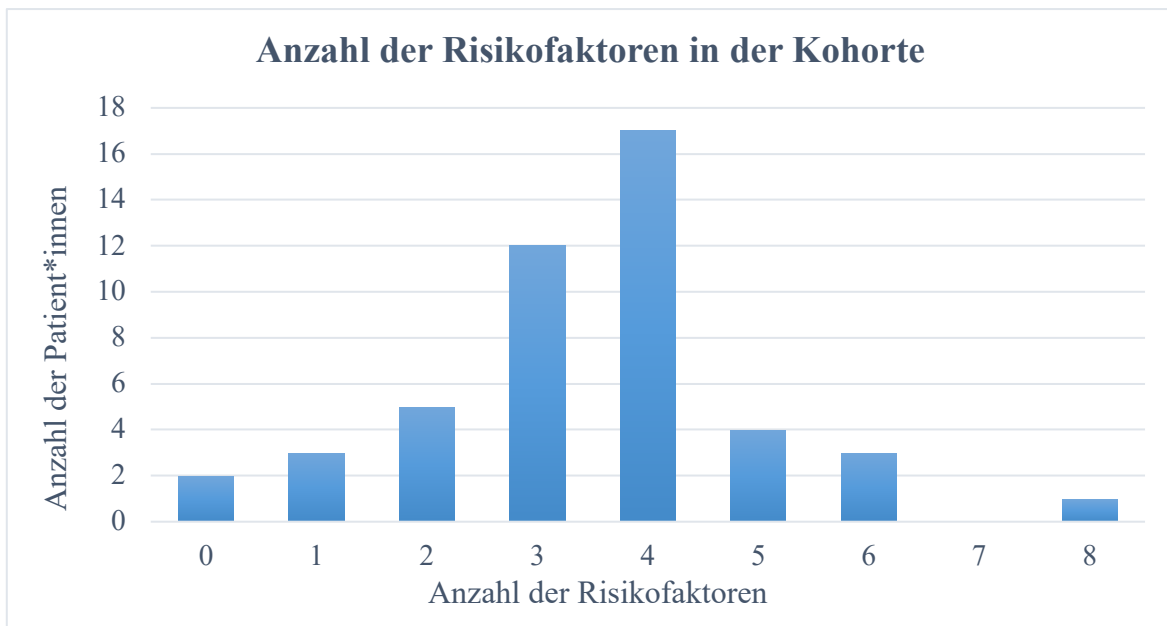


Abbildung 4: Summe der Risikofaktoren pro Patient*in

4.1.2 INITIALE KLINISCHE PRÄSENTATION UND VERLAUF

Bei 46,8 Prozent der Patient*innen war der genaue Zeitpunkt des Schlaganfalles unklar; diese wurden somit als „Stroke of Unknown Onset“, beziehungsweise als „Wake-up Stroke“ bei Symptombeginn aus dem Schlaf heraus, bezeichnet. Zur Vereinfachung werden in *Tabelle 7* beide unter „Unknown Onset“ zusammengefasst. Der neurologische Status zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde mittels NIHSS beschrieben; dabei lag der Median bei 17.

Bei 70,2 Prozent konnten in der ersten durchgeführten Bildgebung *zumindest* Infarktfrühzeichen festgestellt werden. Beschrieben wurden parenchymatöse Hypodensitäten, verwaschene Rinden-Mark-Grenzen, verstrichene Sulci und hyperdense Mediazeichen bis hin zu bereits demarkierten Infarktarealen.

Das verschlossene Gefäß war in 59,6 Prozent der Fälle die ACM, bei 23,4 Prozent handelte es sich um die ACI und in weiteren 12,8 Prozent waren beide Gefäße verschlossen. Eine Lysetherapie zur Rekanalisation wurde bei 40,5 Prozent durchgeführt; bei 10,7 Prozent wurde eine MT durchgeführt. Die Gründe, warum bei etwa der Hälfte keine Rekanalisierungsversuche unternommen wurden, waren vielseitig. Sie umfassten ein zu ausgedehntes, demarkiertes Infarktareal in der initialen Bildgebung (12,8 %), ein verstrichenes therapeutisches Zeitfenster für die Interventionen (31,9 %) und eine

bestehende Kontraindikation bei Blutungsgefahr in zwei Fällen (4,3 %). In zwei weiteren Fällen war der Grund nicht erhebbar (*Tabelle 7* und *Abbildung 5*).

Anzumerken ist hier, dass die Daten der Erstaufnahme, umfassend unter anderem den NIHSS, die initialen Bildgebungen und Daten zu rekanalisierenden Therapien, nicht von allen Patient*innen verfügbar waren. Manche wurden initial in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt, wodurch die entsprechenden Daten nicht im System vorlagen. Allerdings konnten Informationen zur Schwere des Schlaganfalles und teilweise auch die Beschreibung der initialen Bildgebung aus der Dokumentation der entsprechenden Überweisungen entnommen werden.

KLINISCHE PRÄSENTATION, N (%)		N= 47
Unknown Onset		22 (46,8)
Initialer NIHSS, Median		17 (±5)
INITIALE BILDGEBUNG, N (%)		
Infarktfrühzeichen		33 (70,2)
>50% des Mediastromgebietes		22 (46,8)
LOKALISATION DES GEFÄßVERSCHLUSSES		
Arteria carotis interna		11 (23,4)
Arteria cerebri media		28 (59,6)
Beide		6 (12,8)
REKANALISIERENDE THERAPIE		
Intravenöse Thrombolysetherapie		19 (40,5)
Mechanische Thrombektomie		5 (10,7)

Tabelle 7: Daten zur initialen klinischen Präsentation und initialen Bildgebung

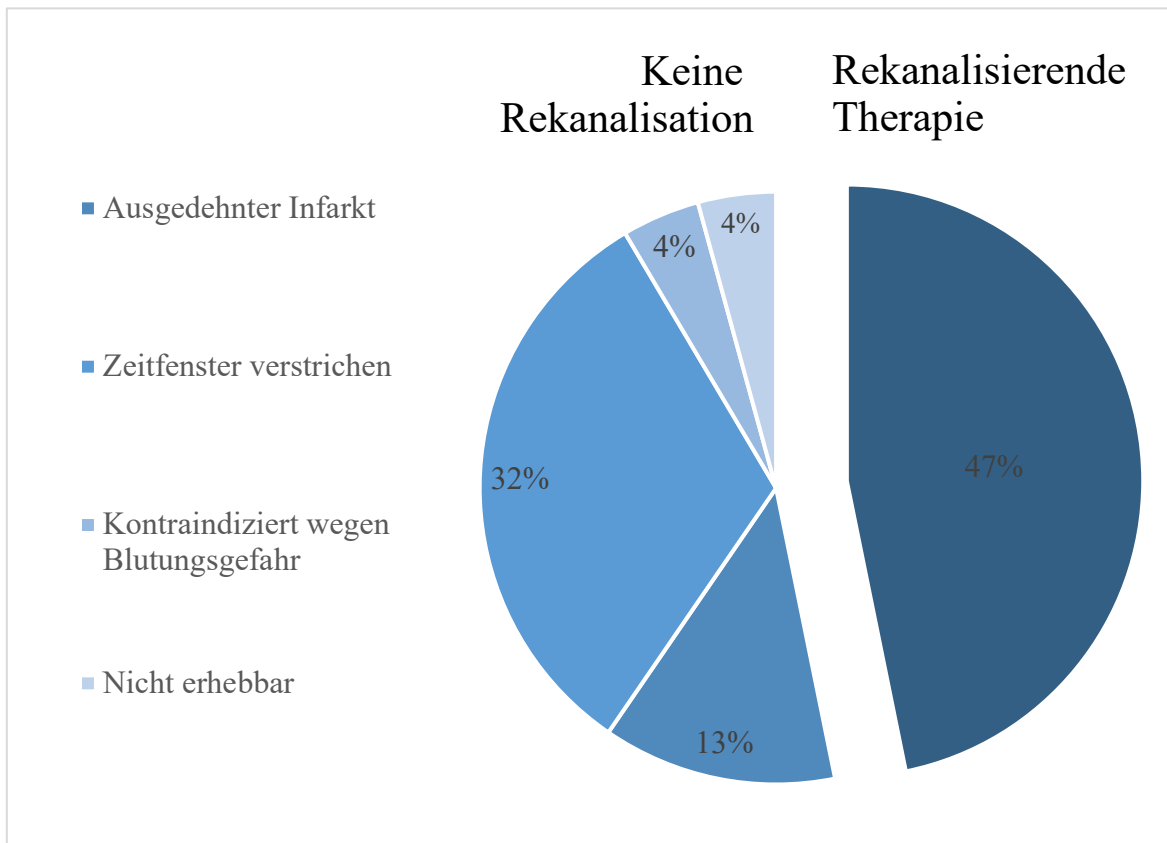


Abbildung 5: Daten zur Rekanalisierung

Die Ursache des ischämischen Hirninfarktes konnte bei einem Großteil der Patient*innen im Laufe des stationären Aufenthaltes ermittelt werden. Eingeteilt nach den TOAST-Kriterien (siehe *Tabelle 1*) wurden dabei als häufigste Ursache, mit 19,1 Prozent, kardiale Embolien angegeben. Ebenfalls mit 19,1 Prozent sind andere Ätiologien klassifiziert worden. Makroangiopathien waren in 14,9 Prozent die Ursache des Schlaganfalles. Die in der Klasse „Andere Ursache“ zugeordneten Ätiologien, wurden von uns weiter aufgeschlüsselt, dabei zeigte sich bei fünf Patient*innen (10,6 %) das Vorliegen einer Dissektion der Arteria carotis. Bei zwei Fällen wurde eine paradoxe Embolie als wahrscheinlichste Ursache festgehalten (4,3 %). In zwei Fällen (4,3 %) wurden seltenere Ursachen suspiziert, in einem Fall lag das Moya-Moya-Syndrom vor, in einem weiteren konnte im Laufe des Aufenthaltes ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom festgestellt werden.

In 40,4 Prozent konnte die Ätiologie des Schlaganfalles nicht abschließend geklärt werden, wodurch diese in die Klasse „Unklare Ätiologie“ fielen. In drei weiteren Fällen lagen, begründet durch eine frühzeitige Verlegung in ein peripheres Spital oder ein frühzeitiges Versterben, keine Daten zur Infarktursache vor (*Abbildung 6*).

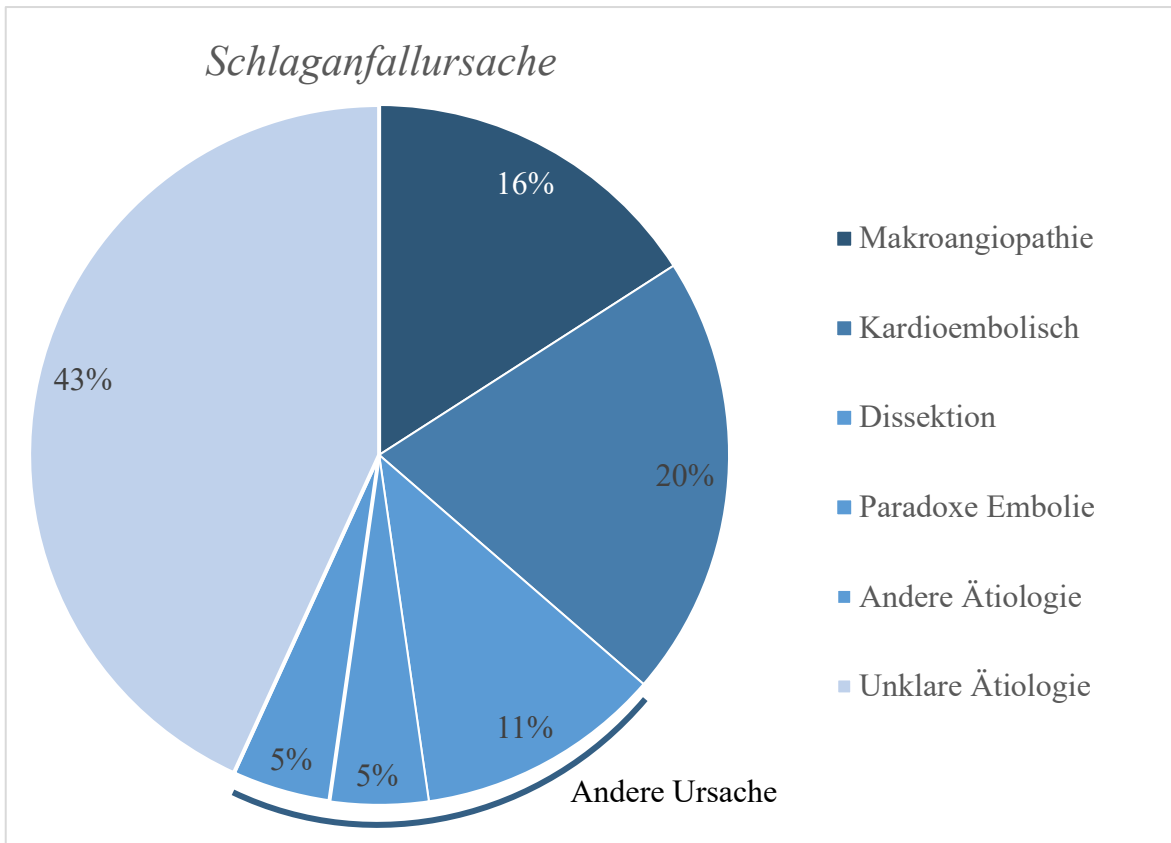


Abbildung 6: Ursachen des Schlaganfalles in der Kohorte

4.1.3 DEKOMPRESSIVE HEMIKRANIEKTOMIE

Durchschnittlich vergingen von Beginn der Schlaganfallsymptomatik bis zur dekompressiven Hemikraniektomie 33 Stunden und 11 Minuten, was damit unter der von Seiten der ESO empfohlenen Dauer von maximal 48 Stunden liegt. Das Minimum betrug 9 Stunden und 51 Minuten und das Maximum 91 Stunden und 14 Minuten.

Der, bei der Operation entnommene, Knochendeckel war durchschnittlich etwa 127 cm² groß; dabei war der maximale Durchmesser nur bei sechs Patient*innen kleiner als die von Seiten der ESO empfohlenen zwölf Zentimeter.^[72] Es zeigte sich zwischen dem Durchmesser der entnommenen Knochenplatte, differenziert in einen maximalen Durchmesser von <12 und ≥12, ein signifikanter Zusammenhang mit dem Versterben der Patient*innen (p = 0,031).

Die dekompressive Hemikraniektomie dauerte durchschnittlich eine Stunde und 26 Minuten, wobei bei zwei von drei Patient*innen im Rahmen der Operation eine EVD angelegt wurde. Bei 8,5 Prozent kam es im Zusammenhang mit der Operation zu Komplikationen. Bei sieben

Patient*innen (14,9 %) wurde im Verlauf ein VP-Shunt angelegt, wobei es bei der Hälfte (8,5 %) zu einer Infektion desselben kam.

42 Patient*innen erlitten zumindest eine angeführte peri-/postoperative Komplikation (89,4 %). Die häufigste Komplikation war eine Pneumonie (59,6 %).

Postoperative Blutungen, eingeteilt nach der „Heidelberg Bleeding Classification“, konnten im Sinne einer PH1 bei vier Patient*innen (8,5 %) beschrieben werden. Bei weiteren 17 wurde die Blutung mit HI1 oder HI2 beurteilt (36,2 %). Eine größere sub-/epidurale oder subarachnoidale Blutansammlung konnte in der Bildgebung oder in der klinischen Dokumentation bei 21 Patient*innen (44,7 %) nachgewiesen werden. Eingeteilt nach der „Heidelberg Bleeding Classification“ ergaben sich drei Patient*innen mit dokumentierter Subarachnoidalblutung (6,4 %) und vier mit Subduralhämatom (8,5 %) (Tabelle 8).

DEKOMPRESSIVE HEMIKRANIEKTOMIE, N (%)	
Dauer, Mittelwert in h (SD)	01:26 (±00:21)
Durchmesser des entnommenen Knochendeckels, Mittelwert in cm ² (SD)	127,15 (±22,6)
EVD	31 (66)
VP-Shunt	7 (14,9)
Postoperative Komplikationen, n (%)	
Pneumonie	28 (59,6)
Herniation	16 (34)
EVD spezifische Komplikationen	4 (8,5)
Shuntinfektion	4 (8,5)
Andere	29 (61,7)
Intrakranielle Blutung nach „Heidelberg Bleeding Classification“	
Intrazerebrale Blutungen	21 (44,7)
PH1+PH2	4 (8,5)
Subarachnoidalblutung	3 (6,4)
Subduralhämatom	4 (8,5)
Postoperative Bildgebung	
Infarktgröße, Mittelwert (Spannweite in ml)	318 (140–605)

Tabelle 8: Daten zur Operation und assoziierten Komplikationen

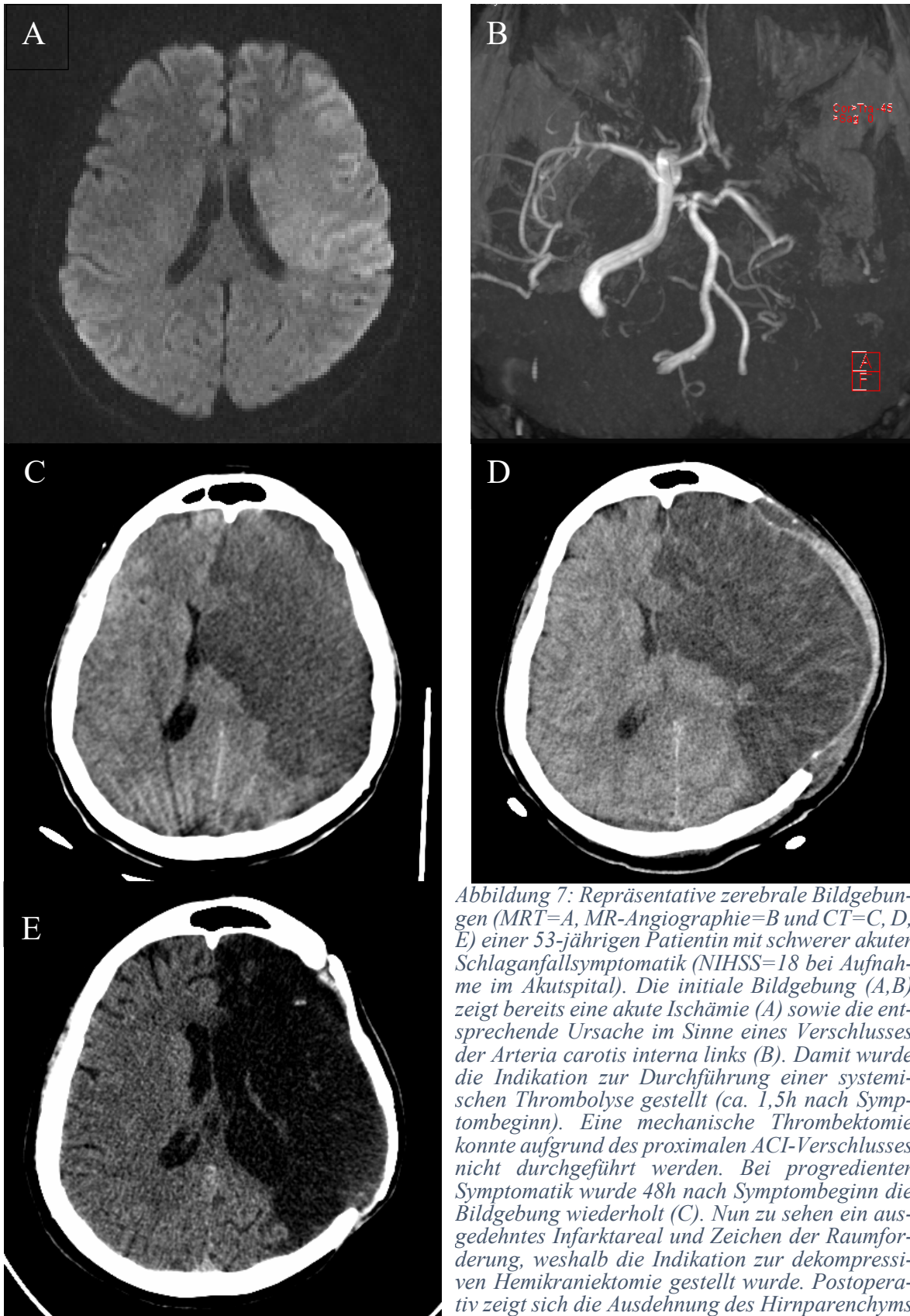


Abbildung 7: Repräsentative zerebrale Bildgebungen (MRT=A, MR-Angiographie=B und CT=C, D, E) einer 53-jährigen Patientin mit schwerer akuter Schlaganfallsymptomatik (NIHSS=18 bei Aufnahme im Akutspital). Die initiale Bildgebung (A,B) zeigt bereits eine akute Ischämie (A) sowie die entsprechende Ursache im Sinne eines Verschlusses der Arteria carotis interna links (B). Damit wurde die Indikation zur Durchführung einer systemischen Thrombolyse gestellt (ca. 1,5h nach Symptombeginn). Eine mechanische Thrombektomie konnte aufgrund des proximalen ACI-Verschlusses nicht durchgeführt werden. Bei progredienter Symptomatik wurde 48h nach Symptombeginn die Bildgebung wiederholt (C). Nun zu sehen ein ausgedehntes Infarktareal und Zeichen der Raumforderung, weshalb die Indikation zur dekompressiven Hemikraniektomie gestellt wurde. Postoperativ zeigt sich die Ausdehnung des Hirnparenchyms

deutlich über das Knochenniveau hinaus (D). Die Patientin konnte bei einem finalen Infarktvolume von 420 ml nach 3 Monaten im Akutspital mit einem mRS von 4 entlassen werden. 16 Monate postoperativ zeigt sich ein abgeräumtes Infarktareal sowie der verschlossene Knochendefekt (E), mRS=3. Mit freundlicher Genehmigung der klinischen Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie der Univ.-Klinik für Radiologie Graz (Prof. H. Deutschmann).

4.1.4 ENTWICKLUNG VON MORTALITÄT UND BEHINDERUNG NACH DEKOMPRESSIVER HEMIKRANIEKTOMIE

Innerhalb der ersten sechs Monate nach Schlaganfall verstarben 14 Patient*innen (39,8 %). Dabei verstarben elf an dem malignen Mediainfarkt, infolge des raumfordernden Ödems/einer Herniation. Bei den vier weiteren Patient*innen war die Todesursache eine primär nicht Schlaganfall-assoziierte. Bis zum finalen Follow-up verstarben weitere fünf Patient*innen. Die Todesursachen waren hierbei zwei Mal ein Status Epilepticus, zwei weitere Patient*innen verstarben an den Folgen einer malignen Tumorerkrankung und ein/e Patient*in an einem Hirnstamminfarkt, der im Zuge der Knochendeckelreimplantation auftrat (*Tabelle 9*).

INSGESAMTE TODESURSACHEN	N (%)
Verstorbene, Anzahl	19
Maligner Mediainfarkt	11 (57,9)
Sepsis	2 (10,5)
Pulmonalarterienembolie	1 (5,3)
Status Epilepticus	2 (10,5)
Karzinom	2 (10,5)
Hirnstamminfarkt	1 (5,3)

Tabelle 9: Todesursachen Gesamtkohorte

Das Outcome mittels mRS wurde drei und sechs Monate nach Schlaganfall erhoben. Zudem erfolgte die telefonische Ermittlung des Langzeit-Follow-ups im Median 7,8 Jahre (Spannweite: 36–71 Monate) nach dem Ereignis (*Tabelle 10*).

	N	NIHSS, MEDIAN (SPANNWEITE)	MRS, MEDIAN (SPANNWEITE)	MRS ≤3, N (%)	MRS 6, N (%)
3 MONATE	45	13 (3–19)	4 (2–6)	5 (11,1)	14 (31,1)
6 MONATE	40	9 (1–17)	4 (2–6)	9 (23,7)	14 (36,8)
LETZTES FOLLOW-UP	40	nicht erhoben	4,5 (0–6)	17 (42,5)	19 (47,5)

*Tabelle 10: Statistische Auswertung des klinischen Outcomes überlebender Patient*innen nach Follow-up-Zeitpunkt*

Im Langzeitverlauf (6 Monate–letztes Follow-up) zeigten 13 der 26 Überlebenden eine weitere mRS-Verbesserung um ≥ 1 Punkt (50 %). 17 Patient*innen erreichten ein gutes funktionelles Langzeit-Outcome (mRS ≤ 3 : 65 % versus 35 % nach 6 Monaten; p = 0,008) (Tabelle 11).

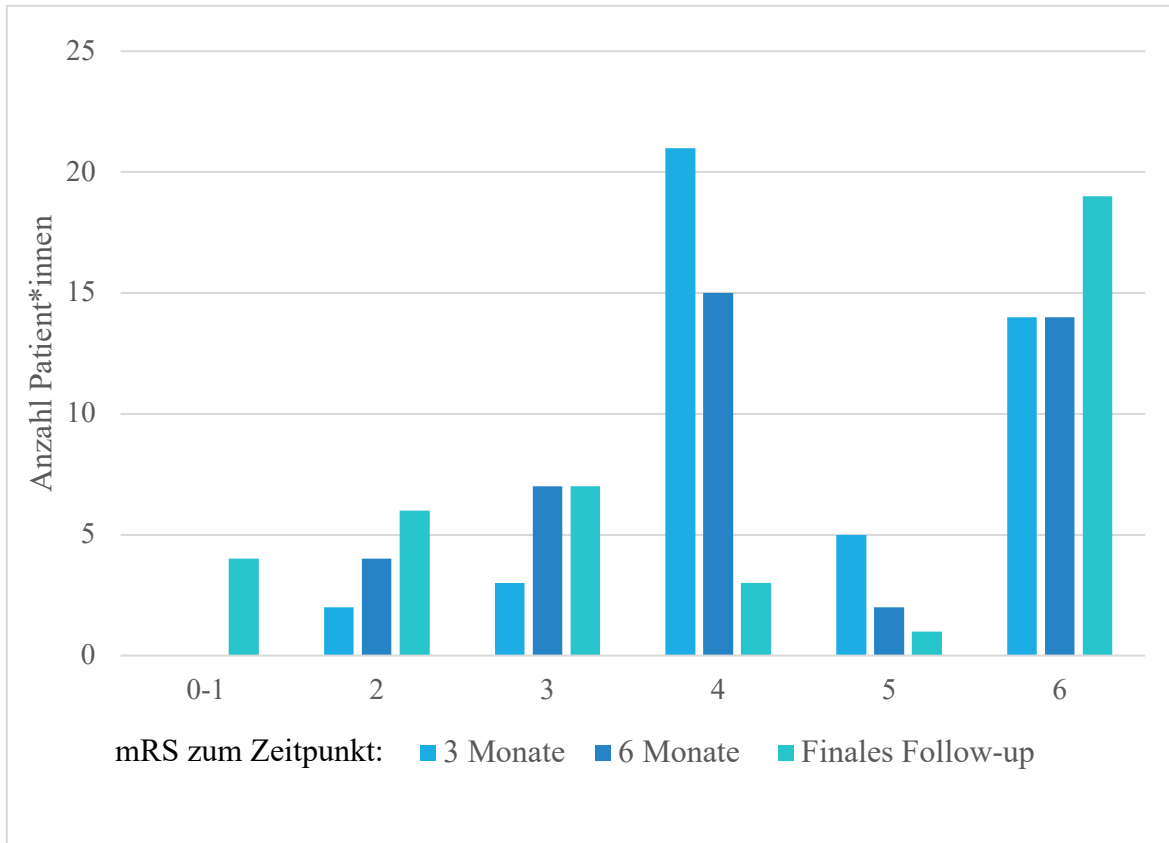


Abbildung 8: Vergleich von mRS-Werte der Patient*innen, zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

MRS-VERBESSERUNGEN	N (%)	P-WERT
Quantitativ (um mindestens einen mRS-Punkt)		
3 Monate–6 Monate (n = 42)	9 (21,4)	0,004
6 Monate–letztes FU (n = 26)	13 (50)	0,002
Qualitativ (auf mRS ≤ 3)		
3 Monate–6 Monate (n = 42)	7 (16,7)	0,016
6 Monate–letztes FU (n = 26)	9 (34,6)	0,008

Tabelle 11: mRS-Verbesserung der Patient*innen in verschiedenen Zeiträumen

4.2 SUBGRUPPENVERGLEICH

Um Prädiktoren für ein positives Langzeitoutcome zu identifizieren, erfolgte eine Aufteilung in Subgruppen. Dabei wurde als Gruppierungsmerkmal eine mRS-Verbesserung innerhalb des Zeitraumes von sechs Monaten nach Schlaganfall bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups definiert. Beide Gruppen umfassten jeweils 13 Patient*innen.

Hinsichtlich Alter und Geschlecht gab es dabei keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich Risikofaktoren bestand im Hinblick auf Nikotinabusus ein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen (mRS-Verbesserung: 38 % versus keine mRS-Verbesserung: 85 %; $p = 0,027$). Bei allen weiteren erhobenen vaskulären Risikofaktoren wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Frühere vaskuläre Ereignisse traten insgesamt bei drei Patient*innen auf. Zwei waren in der Gruppe mit stattgehabter Verbesserung, einer in der Gruppe ohne Verbesserung im Langzeitverlauf.

Die Hemisphären waren in der Gruppe mit Verbesserung etwa gleich häufig betroffen, in der Gruppe ohne Verbesserung betrafen allerdings zehn von 13 Fällen (77 %) die linke Hemisphäre.

Die Daten betreffend die initiale Bildgebung sowie den Anteil derer, bei denen ein Rekanalisationsversuch durchgeführt wurde, wiesen ähnliche Häufigkeitsverteilungen in den Subgruppen auf.

Postoperative Komplikationen sind in beiden Gruppen etwa gleich häufig aufgetreten. Auffallend ist jedoch, dass es in der Gruppe ohne stattgehabte Verbesserung, fünfmal so häufig zu Herniationen kam (8 versus 39 %, $p = 0,149$). Die finale Infarktgröße betrug in der Gruppe mit Verbesserung im Durchschnitt $248,3 \text{ cm}^2$ (Spannweite: $202\text{--}301 \text{ cm}^2$) im Vergleich zu 280 cm^2 (Spannweite: $140\text{--}340 \text{ cm}^2$) in der Gruppe ohne weitere Verbesserung (*Tabelle 12*).

MERKMAL	MRS- VERBESSERUNG (≥1 PUNKT) (N, %)	KEINE MRS- VERBESSERUNG (N, %)	P- WERT
Alter, Mittelwert (Spannweite in Jahren)	44,2 (19–56)	51 (29–63)	0,127
Geschlecht	m: 7 (54) w: 6 (46)	m: 8 (62) w: 5 (38)	1
Arterielle Hypertonie	5 (38)	9 (69)	0,238
Diabetes Mellitus	2 (15)	5 (38)	0,378
Übergewicht	8 (62)	11 (85)	0,378
Hyperlipidämie	7 (54)	11 (85)	0,202
Nikotinabusus	5 (38)	11 (85)	0,027
Alkoholabusus	1 (8)	2 (15)	1
VHFA	1 (8)	3 (23)	0,593
Früherer Schlaganfall	0	0	-
Früherer Myokardinfarkt	2 (15)	1 (8)	1
Antikoagulation	3 (23)	0	0,220
Thrombozytenfunktionshemmer	2 (15)	1 (8)	1
Unknown Onset	5 (38)	5 (38)	1
Initialer NIHSS, Median (SD)	17 (±4)	17 (±7)	0,786
Hemisphäre	li: 7 (53) re: 6 (46)	li: 10 (77) re: 3 (23)	0,411
Infarktfrühzeichen in Bildgebung	10 (77)	8 (62)	0,640
>50% des Mediastromgebietes	5 (38)	4 (31)	1
Rekanalisationsversuch	7 (54)	7 (54)	1
Erfolgreiche Rekanalisation	2 (15)	0	0,2
Dauer Symptombeginn-Operation, Mittelwert (Spannweite in h)	39:43 (16:05–91:14)	27:27 (14:15–49:04)	0,098
Dauer der Hemikraniektomie, Mittelwert (Spannweite in h)	1:29 (0:55–2:20)	1:25 (1:05–2:09)	0,653
Ausmaß der Hemikraniektomie, Mittelwert (Spannweite in cm ²)	132,3 (108–168)	126 (96–147)	0,396

Hemikraniektomie <12cm Durchmesser	0	2 (15)	0,480
EVD	6 (46)	8 (62)	0,695
Ventrikulo-peritonealer Shunt	2 (15)	2 (15)	1
Pneumonie	8 (62)	9 (69)	1
Postoperative Herniation	1 (8)	5 (38)	0,149
EVD-spezifische Komplikation	2 (15)	2 (15)	1
Shuntinfektion	2 (15)	1 (8)	0,400
PH1+PH2 Blutung nach „Heidelberg Bleeding Classification“	1 (8)	2 (15)	1
Infarktgröße, Mittelwert (Spannweite in cm)	248,3 (202–301)	280 (140–420)	0,241
Finaler ASPECTS, Median (SD)	0 (\pm 1,4)	0 (\pm 2,3)	0,217
Aufenthaltsdauer Akutspital, Mittelwert (Spannweite in Tagen)	189,2 (61–465)	147,2 (77–218)	0,204
mRS nach 6 Monaten, Median (SD)	4 (\pm 0,8)	4 (\pm 0,9)	0,531
mRS final, Median (SD)	2 (\pm 1)	4 (\pm 1,4)	<0,001
Dauer Reha, Mittelwert (Spannweite in Wochen)	44,5 (20–80)	30,2 (17–53)	0,043

Tabelle 12: Subgruppenvergleich hinsichtlich mRS-Verbesserung im Zeitraum 6 Monate bis letztes Follow-up

4.3 REHABILITATION

In der Kohorte betrug die durchschnittliche Dauer vom initialen Hirninfarkt bis zum finalen Follow-up 92,5 Monate (7,8 Jahre), dabei lag die Spannweite bei 25 bis 171 Monaten (2,1–14,3 Jahre). Die Dauer der Rehabilitationsaufenthalte betrug im Durchschnitt 38,5 Wochen, hier lag das Minimum bei 17 und das Maximum bei 80 Wochen.

Im Subgruppenvergleich gaben die Patient*innen in der Gruppe mit stattgehabter mRS-Verbesserung an, im Durchschnitt insgesamt 44,5 Wochen Reha-Aufenthalt in Anspruch genommen zu haben. Die Spannweite lag bei 20–80 Wochen. In der Vergleichsgruppe ohne stattgehabter mRS-Verbesserung, gaben die Patient*innen im Mittel an, insgesamt 30,2 Wochen Reha-Aufenthalt in Anspruch genommen zu haben. Die Spannweite lag in dieser

Gruppe bei 17–53 Wochen. Bei der Gegenüberstellung der Rehabilitationsdaten konnte ein signifikanter Unterschied der Subgruppen, mit einem p-Wert von 0,043 errechnet werden (Tabelle 12).

Zusätzlich wurde die Dauer der Rehabilitationsaufenthalte nach den ersten sechs Monaten nach dem initialen Hirninfarkt, in Zusammenhang mit einer mRS-Verbesserung analysiert. Die dabei ermittelte Dauer beträgt 19 ± 5 Wochen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Rehabilitationsdauer im Langzeitverlauf und einer mRS Verbesserung ($p = 0,043$).

4.4 LEBENSQUALITÄT

Die subjektive Bewertung der Lebensqualität vor und nach dem initialen Hirninfarkt zeigte die größte Veränderung im Bereich *Beruf*, mit einer mittleren Differenz von 7,8 Punkten, gefolgt von den Bereichen *Mobilität* (mittlere Differenz 5,7), *Sozialleben* (mittlere Differenz 4,3) und *Gesundheit* (mittlere Differenz 4,1). Den geringsten Unterschied gaben die Befragten im Bereich *Wohnen* an mit einer mittleren Differenz von 0,9 gefolgt von der *Psyche* (mittlere Differenz 3,5) (Abbildung 9).

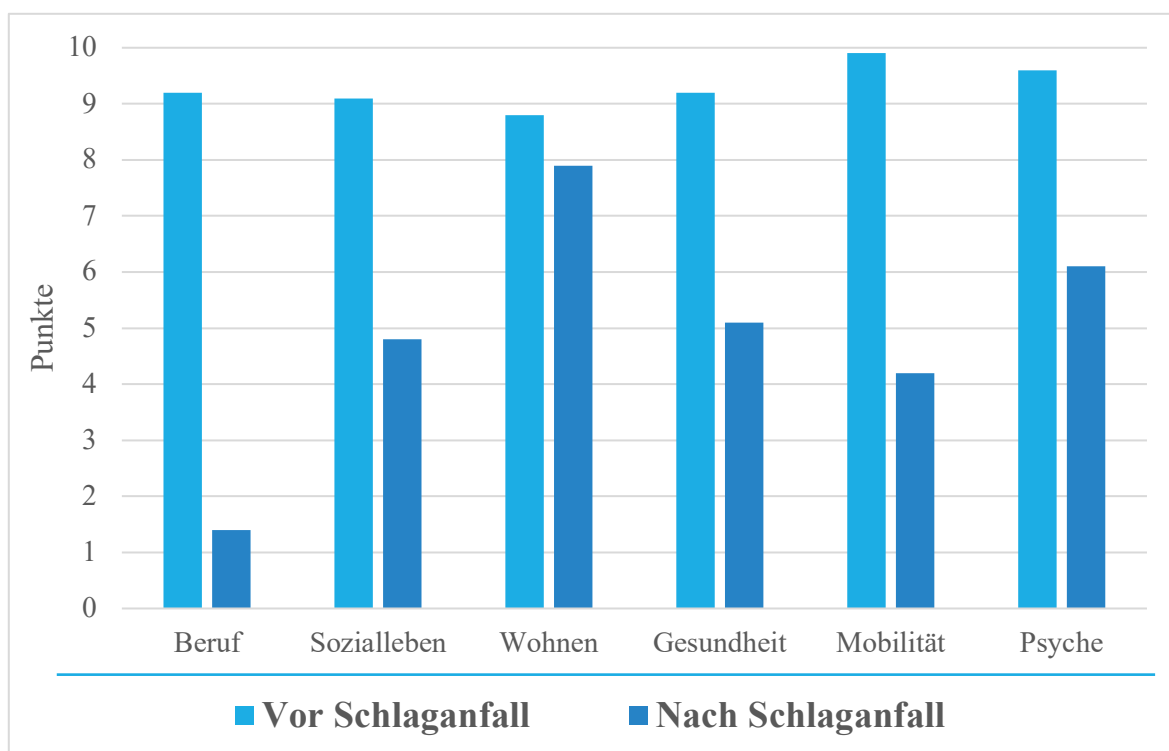


Abbildung 9: Durchschnitt der subjektiven Bewertung der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen, der telefonisch erreichbaren Patient*innen

Die durchgeführte HADS ergab, dass bei 15 Prozent der Befragten eine Angststörung suspekt werden kann. Bei jedem/r dritten Befragten, würden die Ergebnisse für eine Depression sprechen (*Abbildung 10*). Dabei wurden „Cut-Off“-Werte für beide Skalen von ≥ 8 verwendet, was sich als optimaler Wert hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bewährt hat.^[101]

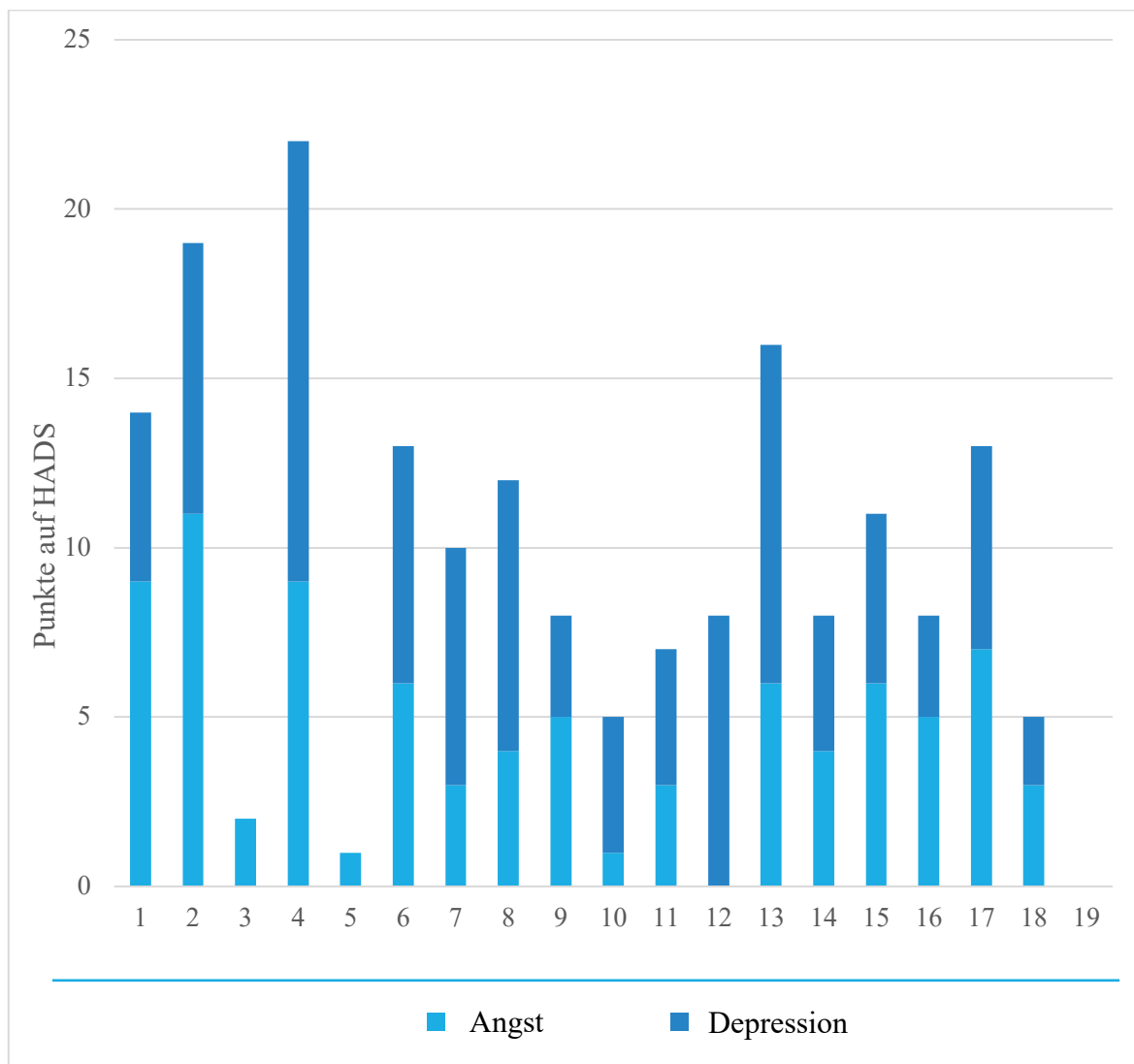


Abbildung 10: Umfrageergebnisse der HADS von den telefonisch erreichbaren Patient*innen

5 DISKUSSION

Die dekompressive Hemikraniektomie ist eine etablierte Behandlungsmethode des malignen Mediainfarktes und führt im Vergleich zu einem ausschließlich konservativ-medikamentösen Therapieregime zu einer deutlichen Senkung der Mortalität.^{[15][88-93]} Die Indikationsstellung für die Durchführung einer dekompressiven Hemikraniektomie ist dennoch streng, da viele überlebende Patient*innen schwerste Behinderungen aufweisen. Die primären Prognoseendpunkte wurden dazu in den randomisiert-kontrollierten Studien zumeist bereits nach drei bis sechs Monaten gesetzt.^{[88-92][102-104]} Diese Studie ist die weltweit erste, die das Langzeitoutcome mit einer mittleren Follow-up-Dauer von knapp acht Jahren nach dekompressiver Hemikraniektomie untersuchte.

Wir konnten zeigen, dass es nach operativer Therapie des malignen Mediainfarktes über das erste halbe Jahr hinaus bei 50 Prozent der Patient*innen zu einer weiteren Verbesserung des Behinderungsgrades kommt.

Die bislang längste untersuchte Follow-up-Dauer, nach dekompressiver Hemikraniektomie beim malignen Mediainfarkt, lag bei drei Jahren. Dabei wurde ein Kollektiv von 64 Patient*innen, die einen malignen Mediainfarkt erlitten hatten, untersucht. 32 wurden operativ, mittels dekompressiver Hemikraniektomie, therapiert, 32 konservativ. Dabei wurden Follow-ups ein Jahr und drei Jahre nach Schlaganfall durchgeführt. Vergleicht man die erhobenen mRS-Werte der operativ therapierten Gruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten (12 Monate und 3 Jahre nach Schlaganfall), so lässt sich keine signifikante mRS-Verbesserung während des Zeitraumes feststellen.^[95] In der erweiterten HAMLET-Studie wurde die in Anspruch genommene Rehabilitationsdauer leider nicht analysiert, es wird jedoch vermerkt, dass nach den initialen sechs Monaten nach Schlaganfall, Fortschritte langsamer stattfinden. Vermutlich war der Follow-up-Zeitraum von drei Jahren daher schlicht zu gering, um für den speziellen Fall, des mittels dekompressiver Hemikraniektomie therapierten malignen Mediainfarktes, eine signifikante Verbesserung zu erfassen.

In unserer Studie war der Zeitpunkt des letzten durchgeführten Follow-ups durchschnittlich 7,7 Jahre nach dem Ereignis. Das Outcome wurde quantitativ, definiert über eine mRS-Verbesserung um mindestens einen Punkt, als auch qualitativ, definiert über das Erreichen eines mRS von ≤ 3 , bewertet. Es zeigte sich sowohl im Zeitraum von drei als auch sechs Monaten bis zum letzten Follow-up eine signifikante Verbesserung des Behinderungsgrades.

So erreichte ein Großteil, der nach sechs Monaten überlebenden Patient*innen, einen mRS ≤ 3 (65 %) und damit ein akzeptables Maß an körperlicher Einschränkung.

Nur sehr wenige der finalen 40 Patient*innen, bei denen die Daten zum Follow-up erhebbare waren, wurden mit einem mRS von vier oder fünf bewertet und blieben somit schwerstens behindert (n = 4). Die Übrigen 19 Patient*innen waren zu diesem Zeitpunkt verstorben.

Von den initial 47 Patient*innen in unserer Studie, verstarben 14 innerhalb der ersten sechs Monate, was einer Mortalität von 29,8 Prozent entspricht. Damit liegen die Daten unserer Kohorte im oberen Referenzbereich. So wurde in der HAMLET-Studie eine 1-Jahres-Mortalität nach dekompressiver Hemikraniektomie von 21 Prozent (n = 7) bei vergleichbaren Todesursachen beschrieben.^[15] In diesem Kontext ist anzumerken, dass Patient*innen oft nach frustranen Versuchen, den Hirndruck medikamentös zu senken, beziehungsweise in einem späten Zeitfenster aus peripheren Spitälern ins LKH-Universitätsklinikum Graz transportiert wurden, um als Ultimo Ratio eine dekompressive Hemikraniektomie durchzuführen. Ergänzend ist zu erwähnen, dass die Daten aus Vergleichsstudien unter kontrollierten Bedingungen erhoben wurden, viele im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien. Unter Anbetracht dieses Hintergrundes ist es nachvollziehbar, dass sich die retrospektiv erhobenen Daten des klinischen Alltages, wie es in dieser Studie der Fall ist, nicht exakt mit denen im kontrollierten Setting erhobenen decken.

Unsere Arbeit unterstützt die Wichtigkeit konsequenter Rehabilitationsmaßnahmen für die Langzeitverbesserung neurologischer Defizite nach schwerem Hirninfarkt.

In der Literatur fanden wir dazu nur wenige Studien: Dam et al. untersuchten dazu die Wertigkeit der Rehabilitation auch über sechs Monate nach Schlaganfall und fanden, dass es durch eine verlängerte Therapie noch zu signifikanten funktionellen Verbesserungen bei Schlaganfallpatient*innen kommen kann.^[105] Rezente Studien zeigen zudem, dass der Einsatz von innovativen Techniken wie der Vagusnerv-Stimulation und Roboter-assistierten Therapien bei der Rehabilitation im Langzeitverlauf gute Erfolge erzielen kann.^{[106][107]}

Obwohl generell für ischämische Schlaganfälle eine deutliche Verbesserung der Fähigkeiten vorwiegend in den ersten drei bis sechs Monaten beschrieben wird, sind für schwerwiegende Schlaganfälle (mRS 4–5) rehabilitative Erfolge für eine Dauer von knapp zwei Jahren

bekannt.^{[108][109]} Daten zur Rehabilitation über den Zeitraum von drei Jahre hinaus fehlen allerdings gleichermaßen wie Daten für den Spezialfall des malignen Hirninfarktes.

In der statistischen Aufarbeitung der Daten unserer Studie zeigte sich, dass vermehrte Rehabilitationsaufenthalte über den Zeitraum von sechs Monaten hinaus, ein gutes Outcome begünstigen. So zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der durchschnittlichen Rehabilitationsdauer in Relation mit einem akzeptablen Outcome, definiert durch einen mRS ≤ 3 (mittlere Differenz von 21 Wochen). Dementsprechend konnten wir belegen, dass eine vermehrte Inanspruchnahme von Rehabilitationsmöglichkeiten, langfristig zu einem besseren Outcome bei Patient*innen mit malignem Mediainfarkt, die operativ behandelt wurden, führen kann.

Als weiteren Prädiktor für das Outcome nach Dekompression beim malignen Mediainfarkt fiel in unserer Analyse die Größe der entnommenen Schädelplatte auf. Gemäß aktuellen Empfehlungen der ESO sollte bei der entnommenen Schädelplatte ein Durchmesser von mindestens zwölf Zentimetern erreicht werden.^[72] Die radiologisch vermessenen Knochendefekte in der Studienkohorte, zeigten bei 41 Patient*innen einen maximalen Durchmesser von mindestens zwölf Zentimetern. Vergleicht man diese Gruppe mit den sechs, welche diese Marke nicht erreichten, zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Versterben. Somit bestätigen auch unsere Ergebnisse die Relevanz einer ausreichend großen Hemikraniektomie, um durch diesen Eingriff die Prognose von Patient*innen mit malignem Mediainfarkt zu verbessern.

Maligner Mediainfarkt und Lebensqualität

Die im zweiten Teil der Studie durchgeführte Umfrage zur Lebensqualität zeigte, dass es im Durchschnitt in allen Bereichen zu einer Verminderung der Lebensqualität kam. Am wenigsten im Bereich *Wohnen*, gefolgt von *Psyche* und *Gesundheit*. Die größte Einschränkung gab es im Bereich *Berufsleben*.

Nicht verwunderlich ist der letzte Punkt, da alle befragten Patient*innen zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme nicht mehr berufstätig waren. Umso erstaunlicher ist allerdings die Bewertung der Bereiche *Psychisches Wohlbefinden* und *Gesundheit*. Im telefonischen Gespräch wurde deutlich, dass die Patient*innen sich meist sehr gut mit der jeweiligen Situation arrangiert haben, obwohl es durch das Primäreignis des Schlaganfalles zu einem

massiven Einschnitt im Leben der Betroffenen gekommen ist. Letzteres wird auch deutlich durch die Beurteilungen der Mobilität und des Berufslebens. Dabei wurden im Vergleich die subjektive *Gesundheit* und die *Psyche* relativ gut bewertet. In Anbetracht der nicht unerheblichen körperlichen Beeinträchtigung der meisten Befragten, zeugt dieses Ergebnis von großer Resilienz aber auch von einer generell annehmbaren Lebensqualität, die bei einem Großteil der Patient*innen, die einen malignen Mediainfarkt erlitten, erreicht werden kann. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass trotz umfangreicher neurologischer Defizite, nach dekompressiver Hemikraniektomie bei malignem Mediainfarkt, die Lebensqualität der Betroffenen, subjektiv bewertet, durchaus akzeptabel ist. Ebenso, dass sie im Langzeitverlauf ein verhältnismäßig gutes Level an psychischem Wohlbefinden erreichen können.^{[110][111]}

Den zweiten Teil, der telefonisch erhobenen Daten, stellt die HADS dar. Die Auswertung der Fragebögen zeigte, dass auf Grundlage der angegebenen Daten, bei 15 Prozent eine Angststörung vermutet werden kann und bei 31,6 Prozent eine Depression.

Dabei lag der Anteil der Befragten mit hohen Werten auf der Angst-Skala etwa in der erwarteten Norm, der Anteil der Personen mit hohen Werten auf der Depressionsskala allerdings darüber. Als Vergleich diente hierbei eine Studie, in welcher eben die HADS in einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Bevölkerung durchgeführt wurde.^[112] Im Gegensatz konnten Robinson et al. in einer Metaanalyse zur „Post-Stroke“-Depression zeigen, dass 31 Prozent der Patient*innen in den ersten fünf Jahren nach einem Schlaganfall eine manifeste Depression entwickelten.^[113]

Es wird auch ein Zusammenhang zwischen der Schwere des Schlaganfalles und der Entwicklung einer Depression beschrieben.^[104] Angesichts dieser Ergebnisse, scheint die Inzidenz in unserer Studienkohorte mit schwersten Schlaganfallpatient*innen eher gering.

Als große Stärke der Studie ist primär zu erwähnen, dass es durch ausgezeichnete Dokumentation möglich war, die Daten von einer repräsentativen Anzahl an Patient*innen über einen Zeitraum von bis zu 14 Jahren retrospektiv zu erheben. Somit war es möglich eine Studie zum Langzeitoutcome von Patient*innen, nach im Durchschnitt 7,7 Jahren nach dem initialen Schlaganfall, durchzuführen. Generell wird bei ischämischen Schlaganfällen nach einer initial starken Verbesserung des Zustandes, im Zeitraum des ersten halben Jahres, rasch ein Plateau erreicht. Allerdings müssen schwerst betroffene Patient*innen oft über

diesen Zeitraum noch intensiv medizinisch betreut und stationär im Akutspital behandelt werden. Die eigentliche Rehabilitation wird somit auch erst zu einem späteren Zeitpunkt gestartet.

Durch die übersichtliche Größe der Studienkohorte war es möglich, die telefonischen Kontaktdaten der meisten überlebenden Studienteilnehmer*innen zu ermitteln und ein ausführliches Gespräch mit diesen zu führen. Im Rahmen des Gespräches konnten nicht nur die im Vorhinein definierten Fragen ausführlich besprochen und beantwortet werden, sondern auch die Hintergründe zu den aktuellen Lebensumständen teilweise erfragt werden. Darüber hinaus war es möglich, initial fehlende oder unvollständige Daten im Zuge des Telefongespräches zu vervollständigen.

Ein weiterer sehr bedeutender Punkt war die telefonische Befragung zu den Rehabilitationsaufenthalten. Mittels der im MEDOCS spärlich dokumentierten Daten zur Rehabilitation (diese extern durchgeführt) wäre es nicht möglich gewesen diesen Parameter in die Auswertung mitaufzunehmen. Durch das persönliche Gespräch konnte die Anzahl und die Dauer der Aufenthalte jedoch ermittelt und in die Analyse mit aufgenommen werden.

Insbesondere durch die retrospektive Datenerhebung ergeben sich einige Limitationen für die Erhebung der primären Aufenthaltsdaten: Speziell bei zugewiesenen Patient*innen aus peripheren Spitälern beziehungsweise bei nicht in der Steiermark beheimateten Patient*innen war die Datenanalyse mangels im MEDOCS gespeicherter Befunde vor und nach dekompressiver Hemikraniektomie eingeschränkt.

Auffallend war vor allem bei zeitlich weiter zurückliegenden Fällen, eine initial ungenaue Dokumentation hinsichtlich der Daten zu interventionellen Reperfusionversuchen und der initialen Aufnahme. Zusätzlich fehlten bei wenigen Patient*innen (n = 4) die initialen Bildgebungen im System, wodurch die darauf basierenden Daten nicht mit in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

Eine weitere Limitation war die telefonische Ermittlung des mRS im Rahmen des Follow-up, wobei die telefonischen Daten, wie bereits in 3.1.3 erwähnt, als valide eingestuft werden können. Die ärztliche Begutachtung ist aber nicht durch eine rein anamnestische Erhebung des Grades an Behinderung zu ersetzen. Allerdings war im Vorfeld nicht abschätzbar, wie vielen der Patient*innen es körperlich zumutbar gewesen wäre, zum Zweck der Studie am LKH-Universitätsklinikum Graz vorstellig zu werden. Es war zumindest davon auszugehen, dass ein größerer Anteil einen hohen Behinderungsgrad aufweisen würde. Zusätzlich sahen

wir es durch die geltenden Hygienevorschriften der vorherrschenden COVID19 Pandemie und dem einhergehenden Infektionsrisiko bei Anreise als durchaus gerechtfertigt an, den mRS lediglich im Telefongespräch zu ermitteln.

In Bezug auf die statistische Analyse ist limitierend zu erwähnen, dass durch die geringe Anzahl der Patient*innen, die in die Studienkohorte aufgenommen werden konnten, die weitere Analyse in Subgruppen erschwert wurde.

Zusammenfassend konnten wir durch diese Studie aufzeigen, dass sich bei Patient*innen mit malignem Mediainfarkt, die mittels dekompressiver Hemikraniektomie behandelt wurden, der Behinderungsgrad nach sechs Monaten nach Schlaganfall noch signifikant verbessern kann (untersucht bei einer mittleren Follow-up-Dauer von knapp acht Jahren).

Die Dauer der Rehabilitation ist auch in diesem späten Bereich der Schlaganfallnachsorge mit einer mRS Verbesserung und einem entsprechend guten Outcome assoziiert. Die Lebensqualität ist in Anbetracht der Schwere des Ereignisses für den Großteil der Patient*innen subjektiv gut.

Unsere Ergebnisse sollten in größeren (multizentrischen) Studien reproduziert und auf mögliche Prädiktoren positiver Langzeitverläufe nach dekompressiver Hemikraniektomie beim malignen Mediainfarkt untersucht werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018;38(2):208-211.
- [2] Schubert F, Lalouschek W. Schlaganfall. In: Lehrner J, Pusswald G, Fertl E, Strubreither W, Kryspin-Exner I. *Klinische Neuropsychologie.* 2nd ed. Wien: Springer; 2011:345-356.
- [3] Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7609.
- [4] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014;383(9913):245-254.
- [5] Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439-458.
- [6] Fiehler J, Gerloff C. Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfall. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(49):830-836.
- [7] Derex L, Cho TH. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Revue Neurologique (Paris).* 2017;173(3):106-113.
- [8] Hacke W. Interventional Thrombectomy for Major Stroke — A Step in the Right Direction. *N Engl J Med.* 2015;372(1):76-77.
- [9] Berkhemer OA, Puck SS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11-20.
- [10] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723-1731.
- [11] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296–2306.
- [12] Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke.* 2010;41(10):2254-8.
- [13] Pallesen LP, Barlinn K, Puetz V. Role of Decompressive Craniectomy in Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2019;9:1119.
- [14] Beez T, Munoz-Bendix C, Steiger HJ, Beseoglu K. Decompressive craniectomy for acute ischemic stroke. *Crit Care.* 2019;23(1):209.
- [15] Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):326-333.
- [16] Daou B, Kent AP, Montano M, Chalouhi N, Starke RM, Tjoumakaris S, et al. Decompressive hemicraniectomy: predictors of functional outcome in patients with ischemic stroke. *J Neurosurg.* 2016;124(6):1773-1779.

- [17] Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(4):1222-1238.
- [18] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089.
- [19] Hankey GJ. *Stroke*. *Lancet*. 2017;389(10069):641-654.
- [20] Ay H. Advances in the Diagnosis of Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(1):14-20.
- [21] European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke*. 2009;40(5):1557-1563.
- [22] Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016;45:e391-e398.
- [23] Radu RA, Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand?. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;159:93-106.
- [24] Österreichische Schlaganfall Gesellschaft. Zahlen und Fakten. Available at: <https://www.ogsf.at/stroke-units/zahlen-und-fakten/>. (accessed May 12, 2021)
- [25] Gestorbene 2020 nach Todesursachen, Alter und Geschlecht. [Dokument im Internet]. Statistik Austria. Available at: https://pic.statistik.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&RevisionSelectio nMethod=LatestReleased&dDocName=021987. (accessed, May 14, 2021)
- [26] Chronische Krankheiten und Gesundheitsprobleme 2019 [document on the Internet]. Statistik Austria. 2020. Available at: https://pic.statistik.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&RevisionSelectio nMethod=LatestReleased&dDocName=124638. (accessed, May 14, 2021)
- [27] Brainin M, Dachenhausen A, Steiner M. Epidemiologie des Schlaganfalls. *WMW*. 2003;153(1-2):3-5.
- [28] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
- [29] O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
- [30] The Lancet Neurology. The fight against stroke must go on. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):369.
- [31] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
- [32] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):493-501.

- [33] Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time Trends in Atrial Fibrillation-Associated Stroke and Premorbid Anticoagulation. *Stroke*. 2019;50:21-27.
- [34] Kamel H, Heales JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):514-526.
- [35] Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478-2486.
- [36] Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12:723-725.
- [37] Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):727-734.
- [38] Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *Eur J Radiol*. 2017;96:133-144.
- [39] Hand PJ, Haisma JA, Kwan J, Lindley RI, Lamont B, Dennis MS, et al. Interobserver agreement for the bedside clinical assessment of suspected stroke. *Stroke*. 2006;37(3):776-780.
- [40] Olivato S, Nizzoli S, Cavuzzuti M, Casoni F, Nichelli PF, Zini A. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(12):2953-2957.
- [41] Brott T, Marler JR, Olinger CP, Adams HP Jr, Tomsick T, Barsanet WG, al. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computer tomography. *Stroke*. 1989;20(7):871-875.
- [42] Adams HP Jr, Davis HP, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126-131.
- [43] Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(5-6):389-395.
- [44] Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997;28(2):307-310.
- [45] Ringleb PA, Köhrmann M, Jansen O, Berlis A, Fischer U, Laufs U, et al. S2e-Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Available at: www.dgn.org/leitlinien. (accessed July 25, 2021)
- [46] Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, Alwell K, Broderick JP, Khoury J, et al. Designing a message for public education regarding stroke: does FAST capture enough stroke? *Stroke*. 2007;38(10):2864-2868.
- [47] Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, Meurer W, Brice J, Chan YYF, et al. Part 11: Adult Stroke. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S818-28.
- [48] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.

- [49] Sanak D, Nosal V, Horak D, Bartkova A, Zelenak K, Herzig R, et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology*. 2006;48(9):632-639.
- [50] Trenkler J. Der akute ischämische Schlaganfall. Bildgebende Diagnostik und interventionelle Möglichkeiten. *Radiologe*. 2008;48(5):457-473.
- [51] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-1587.
- [52] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD000213.
- [53] Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendtszus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139-147.
- [54] Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12.
- [55] Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(9):1083-1092.
- [56] Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718.
- [57] Heiss WD. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early Diagnosis and Management Decisions. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(1-2):1-7.
- [58] Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53(4):309-315.
- [59] Das S, Mitchel P, Ross N, Whitfield PC. Decompressive Hemicraniectomy in the Treatment of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: A Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2019;123:8-16.
- [60] Moulin DE, Lo R, Chiang J, Barnett HJ. Prognosis in middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 1985;16(2):282-284.
- [61] Ronchetti G, Panciani PP, Stefani R, Spina G, Fontanella MM. Acute Supratentorial Ischemic Stroke: When Surgery Is Mandatory. *Biomed Res Int*. 2014;2014:624126.
- [62] Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R, Bhatnagar N, Chang Y, Fei Y, et al. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(11):e014390.
- [63] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-2012.
- [64] Wartenberg KE. Malignant middle cerebral artery infarction. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(2):152-163.

- [65] Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(3):513-538.
- [66] Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke.* 1984;15(3):492-496.
- [67] White OB, Norris JW, Hachinski VC, Lewis A. Death in early stroke, causes and mechanisms. *Stroke.* 1979;10(6):743.
- [68] Miao J, Song X, Sun W, Qiu X, Lan Y, Zhu Z. Predictors of malignant cerebral edema in cerebral artery infarction: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2020;409:11660
- [69] Wu S, Yuan R, Wang Y, Wei C, Zhang S, Yang X, et al. Early Prediction of Malignant Brain Edema After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018;49(12):2918-2927.
- [70] Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, van der Worp HB. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(1-2):176-184.
- [71] Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, Fiehler J, Knab R, Zeumer H, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2003;34(8):1892–1899.
- [72] van der Worp HB, Hofmeijer J, Jüttler E, Lal A, Michel P, Santalucia P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on the management of space-occupying brain infarction. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):XC-CX.
- [73] Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ.* 1997;314(7090):1303-1306.
- [74] Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology.* 1999;52(2):280-284.
- [75] Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke.* 2001;32(9):2033-2035.
- [76] Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke.* 1998;29(12):2461-2466.
- [77] Summers D, Leonard A, Wentworth D, Saver JL, Simpson J, Spilker JA, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2009;40(8):2911-2944.
- [78] Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke. *Stroke.* 2002;33(2):497-501.
- [79] Wojner-Alexander AW, Garami Z, Chernyshev OY, Alexandrov AV. Heads down: flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2005;64(8):1354-1357.
- [80] Skoglund K, Enblad P, Marklund N. Effects of the neurological wake-up test on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in brain-injured patients. *Neurocrit Care.* 2009;11(2):135-142.

- [81] Skoglund K, Enblad P, Hillered L, Marklund N. The neurological wake-up test increases stress hormone levels in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2012;40(1):216-222.
- [82] Torbey MT, Bösel J, Rhoney DH, Rincon F, Staykov D, Amar AP, et al. Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction : a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. *Neurocrit Care.* 2015;22(1):146-164.
- [83] Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke.* 2002;33(1):136-140.
- [84] Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology.* 2008;70(13):1023-1023.
- [85] Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet C, Dilou H, Lavagne P, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med.* 2008;36(3):795-800.
- [86] Steiner LA, Balestreri M, Johnston AJ, Czosnyka M, Coles JP, Chatfield DA, et al. Sustained moderate reductions in arterial CO₂ after brain trauma time-course of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure. *Intensive Care Med.* 2004;30(12):2180-2187.
- [87] Carrera E, Steiner LA, Castellani G, Smielewski P, Zweifel C, Haubrich C, et al. Changes in cerebral compartmental compliances during mild hypocapnia in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2011;28(6):889-896.
- [88] Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke.* 2007;38(9):2518-2525.
- [89] Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL trial). *Stroke.* 2007;38(9):2506-2517.
- [90] Zhao J, Su YY, Zhang Y, Zhang YZ, Zhao R, Wang L, et al. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit Care.* 2012;17(2):161-171.
- [91] Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1091-1100.
- [92] Chua AE, Buckley BS, Lapitan MC, Jamora RDG. Hemicraniectomy for malignant Middle cerebral artery infarction (HeMMI): a randomized controlled clinical trial of decompressive surgery with standardized medical care versus standardized medical care alone. *Acta Med Philipp.* 2015;49(1):28-33.
- [93] Slezins J, Keris V, Bricis R, Millers A, Valeinis E, Stukens J, et al. Preliminary results of randomized controlled study on decompressive craniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke. *Medicina (Kaunas).* 2012;48(10):521-524.
- [94] Reinink H, Jüttler E, Hacke W, Hofmeijer J, Vicaut E, Vahedi K, et al. Surgical Decompression for Space-Occupying Hemispheric Infarction: A Systematic Review and Individual Patient Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2021;78(2):208-216.

- [95] Geurts M, van der Worp HB, Kappelle LJ, Amelink GJ, Algra A, Hofmeijer J. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction: outcomes at 3 years in the randomized HAMLET trial. *Stroke*. 2013;44(9):2506-2508.
- [96] Candelise L, Pinardi G, Aritzu E, Musicco M. Telephone Interview for Stroke Outcome Assessment. *Cerebrovasc Dis*.1994;4:341-343.
- [97] Janssen PM, Visser NA, Dorhout Mees SM, Klijn CJM, Algra A, Rinkel GJE. Comparison of telephone and face-to-face assessment of the modified Rankin Scale. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(2):137-139.
- [98] Savio K, Pietra GL, Oddone E, Reggiani M, Leone MA. Reliability of the modified Rankin Scale applied by telephone. *Neurol Int*. 2013;5(1):e2.
- [99] Whoqol Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*. 1995;41(10):1403-1409.
- [100] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370.
- [101] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;52(2):69-77.
- [102] Wang KW, Chang WN, Ho JT, Chang HW, Lui CC, Cheng MH, et al. Factors predictive of fatality in massive middle cerebral artery territory infarction and clinical experience of decompressive hemicraniectomy. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):765-771.
- [103] Rahmanian A, Seifzadeh B, Razmkon A, Petramfar P, Kivelev J, Alibai EA, et al. Outcome of decompressive craniectomy in comparison to nonsurgical treatment in patients with malignant MCA infarction. *Springerplus*. 2014;3:115.
- [104] Yu JW, Choi JH, Kim DH, Cha JK, Huh JT. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 70 years old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2012;14(2):65-74.
- [105] Dam M, Tonin P, Casson S, Pizzolato G, Iaia V, Battistin L. The effects of long-term rehabilitation therapy on poststroke hemiplegic patients. *Stroke*. 1993;24(8):1186-1191
- [106] Dawson J, Liu CY, Francisco GE, Cramer SC, Wolf SL, Dixit A, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *Lancet*. 2021;397(10284):1545-1553.
- [107] Lo AC, Guarino PD, Richards LG, Haselkorn JK, Wittenberg GF, Federman DG, et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1772-1783.
- [108] Deutsch A, Granger CV, Heinemann AW, Fiedler RC, DeJong G, Kane RL, et al. Poststroke rehabilitation: outcomes and reimbursement of inpatient rehabilitation facilities and subacute rehabilitation programs. *Stroke*. 2006;37(6):1477-1482.
- [109] Belagaje SR. Stroke Rehabilitation. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:238-253.
- [110] Woertgen C, Erban P, Rothoerl RD, Bein T, Horn M, Brawanski A. Quality of life after decompressive craniectomy in patients suffering from supratentorial brain ischemia. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(7):691-695.

[111] von Sarnowski B, Kleist-Welch Guerra W, Kohlmann T, Moock J, Khaw AV, Kessler C, et al. Long-term health-related quality of life after decompressive hemicraniectomy in stroke patients with life-threatening space-occupying brain edema. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(6):627-633.

[112] Hinz A, Brähler E. Normative values for the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res.* 2011;71(2):74-78.

[113] Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry.* 2016;173(3):221-231.