

**Diplomarbeit**

**Klinische Langzeitfolgen ischämischer Schlaganfälle in  
jüngerem Erwachsenenalter**

eingereicht von

**Julia Mathilde von der Linden**

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. Simon Fandler-Höfler

Priv.-Doz. DDr. Thomas Gattringer

Univ.-Prof. Dr. Franz Fazekas

Graz, am 20. September 2019

*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 20.09.19*

*Julia Mathilde von der Linden eh.*

## Danksagungen

Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, um meinen großen Dank an alle Personen zu richten, die mich bis heute tatkräftig unterstützt haben und ohne welche ich diese Zeilen nun nicht schreiben könnte.

Zuallererst möchte ich meinen besonders herzlichen Dank an meinen Betreuer Herrn Dr. Simon Fandler-Höfler richten, der mich im Bearbeiten der Daten und Entstehen dieser Arbeit nicht nur mit seiner außerordentlichen, fachlichen Expertise angeleitet, sondern auch mit sehr viel Geduld, guten Ratschlägen und Motivationsgabe auf allen Schritten während des Schreibens betreut hat und auf dessen Hilfe ich immer zählen durfte. Seit Studienvertretungszeiten stellt er nun nicht nur mit seiner Führungsqualität und seinem Einsatz für die Studierendenschaft, sondern auch mit seiner wissenschaftlichen sowie klinischen Kompetenz für mich ein großes Vorbild dar.

Meine große Dankbarkeit möchte ich außerdem meinen beiden Erstbetreuern Priv.-Doz. DDr. Thomas Gattringer und Univ.-Prof. Dr. Franz Fazekas aussprechen. Es war mir eine außerordentliche Ehre von zwei Ärzten betreut zu werden, die nicht nur mit ihren herausragenden wissenschaftliche Kompetenzen, sondern auch mit ihrer enormen, klinischen Erfahrung dieser Arbeit eine unvergleichliche Unterstützung und Anleitung gegeben haben. Ich möchte mich außerdem bei Ihnen für die Möglichkeit bedanken, an der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz an einem so spannenden Thema mitarbeiten und schreiben zu dürfen.

Aber vor allem möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern danken. Sie sind seit ich denken kann die größten Vorbilder die ich mir nur vorstellen kann. Sie haben mich Zielstrebigkeit, Durchsetzungsvermögen, aber vor allem Menschlichkeit gelehrt und haben mir immer das Gefühl gegeben, alles zu schaffen, was ich mir so in den Kopf setze und alles zu sein, was ich sein wollte. Ebenso möchte ich mich aus vollem Herzen bei meinen Großeltern bedanken, denen ich meine größte Bewunderung ausdrücken möchte, da auch sie sich als unglaublich starke, leistungsbringende aber auch herzliche Personen als meine Vorbilder dienen.

Ein ganz großes Dankeschön gebührt all meinen Freundinnen und Freunden, Kolleginnen und Kollegen, und allen voran meiner treuen Hündin Lucy, die mir in Höhen und Tiefen zur Seite standen und mir Zuneigung und Zuversicht in Zeiten schenkten, in denen ich diese selbst nicht verspürt habe. Sie haben meine Studienzeit zu einer unvergesslichen, grandiosen Zeit gemacht, die ich um Nichts missen möchte.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass sich Schlaganfälle in jüngerem Erwachsenenalter entgegen früher bestehenden Meinungen in Ätiologie, Risikofaktoren und Langzeitfolgen von Schlaganfällen bei älteren Personen unterscheiden. Mit nur rund 10% aller hospitalisierten Schlaganfällen stellen junge Patientinnen und Patienten zwar eine Minorität dar, dennoch ist die Morbidität, Mortalität und langfristige psychosoziale sowie ökonomische Belastung in dieser Gruppe besonders bedeutend. Diese Diplomarbeit setzte es sich zum Ziel, im Rahmen einer (multizentrischen) Follow-Up-Studie die Langzeitfolgen junger Schlaganfallpatientinnen und -patienten einer ausgewählten Kohorte zu untersuchen.

**Methoden:** Im Zuge der SIFAP-Studie, einer multizentrischen Studie junger Schlaganfallpatientinnen und Schlaganfallpatienten, wurden 126 Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 55 Jahren im Zeitraum von April 2007 bis Januar 2010 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz aufgrund eines Schlaganfalls behandelt.

Aus diesem Studienkollektiv wurden Patientinnen und Patienten rund zehn Jahre nach dem Indexereignis zu einer umfangreichen ambulanten Follow-Up-Untersuchung eingeladen, wobei Patientinnen und Patienten mit hämorrhagischen Schlaganfällen, Personen bei welchen retrospektiv ein ischämischer Schlaganfall ausgeschlossen werden konnte, sowie im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden (insgesamt ausgeschlossen n=25).

Im Rahmen der ambulanten Follow-Up-Untersuchung wurden neben einer ausführlichen klinisch-neurologischen Untersuchung auch ein Elektrokardiogramm, eine Sonographie der hirnzuführenden Gefäße, eine neuropsychologische Testung, eine Laboranalyse und eine Magnetresonanztomographie des Gehirnschädels durchgeführt, wobei die Ergebnisse der letzteren drei in diese Diplomarbeit nicht einfließen. Das Vorliegen von bekannten zerebrovaskulären Risikofaktoren wurde erhoben.

**Ergebnisse:** Im Zuge dieser Diplomarbeit konnte eine erste Gruppe von 32 Patientinnen und Patienten (50% Frauen, medianes Alter zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung: 55 Jahre) untersucht werden.

97% unserer Teilnehmerinnen und Teilnehmer erreichten ein gutes neurologisches Langzeitoutcome, definiert als Werte auf der modified Rankin-Scale (mRS) von 0-2, waren also mit maximal leichten Einschränkungen selbstständig lebend.

Die Patientinnen und Patienten wiesen im Median vier zerebrovaskuläre Risikofaktoren auf, die häufigsten erhobenen Risikofaktoren waren Adipositas, sowie eine geringe körperliche Aktivität.

Im Median wurden zwei verschreibungspflichtige Medikamente eingenommen, am häufigsten Thrombozytenaggregationshemmer (69%), Antihypertensiva (41%) und Statine (31%). 19 % der Patientinnen und Patienten nahmen zum Zeitpunkt des Follow-Ups keine adäquate antithrombotische Therapie ein.

Insgesamt erlitten fünf Personen (16%) vaskuläre Rezidivereignisse im zehnjährigen Untersuchungszeitraum, in Summe konnten acht Rezidivereignisse beobachtet werden (eine TIA, vier ischämische Schlaganfälle, eine Pulmonalarterienembolie, eine tiefe Venenthrombose und ein Myokardinfarkt).

**Diskussion:** In unserer Kohorte konnte gezeigt werden, dass obwohl das funktionelle Langzeitoutcome überwiegend gut war, Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall im jüngeren Erwachsenenalter zehn Jahre nach dem Ereignis eine hohe Last an zerebrovaskulären Risikofaktoren und vaskulären Rezidivereignisse aufweisen. Darüber hinaus ist die eingeschränkte Compliance in der Medikamenteneinnahme hinsichtlich der Sekundärprophylaxe bedenklich. Die geplanten Langzeit-Follow-Up-Untersuchungen in einer größeren Kohorte sind notwendig, um weitere Aussagen hinsichtlich klinischer, psychologischer und sozioökonomischer Langzeitfolgen von Schlaganfällen im jungen Erwachsenenalter treffen zu können und dadurch eine individuellere Behandlung zu ermöglichen.

## Abstract

**Background:** In recent years it has been shown that strokes in young patients differ from strokes in the elderly in etiology, risk factors and long-term consequences, much to contrary predominant beliefs. While young patients only represent a minority with about 10% of all hospitalized strokes, morbidity, mortality and long-term psychosocial and economic burden are particularly significant in this group. The aim of this diploma thesis was to investigate the long-term consequences of strokes in young patients in a selected cohort from a multicenter follow-up study.

**Methods:** 126 patients aged 18-55 were treated for acute stroke at the Department of Neurology Graz and included in the SIFAP study, a multi-centric study of young stroke patients between April 2007 and January 2010.

Approximately ten years after the index event, those patients were invited to undergo a comprehensive outpatient follow-up examination, with the exception of patients with hemorrhagic strokes, patients in whom ischemic stroke was excluded as a diagnosis in retrospect, and those who died during the observational period (in total n=25 excluded).

As part of the outpatient follow-up examination a detailed clinical neurological examination, as well as an electrocardiogram, a sonography of the brain supplying vessels, a neuropsychological testing, a laboratory analysis, and a magnetic resonance imaging of the brain were performed, the results of the last three tests mentioned were not incorporated into this thesis. The presence of known cerebrovascular risk factors was assessed.

**Results:** In the course of this diploma thesis an initial group of 32 patients (50% women, median age at the time of the follow-up examination: 55 years) was examined.

97% of our participants had a good functional outcome, defined as values of 0-2 on the modified Rankin-Scale (mRS), which means they are able to look after themselves with only slight restrictions at worst.

Patients had a median of 4 cerebrovascular risk factors, the most common risk factors were obesity and low physical activity.

The patients were on two medications on average, the most common drugs taken were antiplatelets (69%), antihypertensive drugs (41%) and statins (31%).

19% of the patients did not take adequate antithrombotic therapy at the time of follow-up. Altogether, five patients (16%) experienced recurrent vascular events during the 10-year study period. In total, eight recurrent events were observed (one TIA, four ischemic strokes, one pulmonary artery embolism, one deep vein thrombosis and one myocardial infarction).

**Discussion:** Our cohort has shown that even though the functional long-term outcome was predominantly good to excellent, young stroke patients had a high burden of cerebrovascular risk factors and vascular recurrent events. In addition, the limited compliance of patients regarding the use of prescribed drugs in secondary prevention is worrisome. The planned long-term follow-up examinations in a larger cohort are needed to further assess the clinical, psychological, and socioeconomic long-term effects of strokes in the young to enable a more personalized treatment.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis .....	viii
Glossar und Abkürzungen .....	x
Abbildungsverzeichnis .....	iii
Tabellenverzeichnis .....	v
1 Einleitung .....	6
1.1 Ischämischer Schlaganfall .....	6
1.1.1 Definition und Einteilung .....	6
1.1.2 Epidemiologie.....	10
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren .....	11
1.1.4 Akuttherapie .....	18
1.1.5 Sekundärprophylaxe .....	22
1.2 Ischämischer Schlaganfall bei jungen Patienten und Patientinnen .....	23
1.2.1 Definition.....	23
1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren .....	25
1.2.3 Besonderheiten in Abklärung und Sekundärprophylaxe .....	34
1.2.4 Verlauf und Langzeitfolgen.....	37
2 Material und Methoden .....	42
2.1 Selektion und Einschlusskriterien .....	43
2.2 Studiendesign und Datenerhebung .....	43
3 Ergebnisse.....	45
3.1 Studienkollektiv.....	45
3.2 Klinische Daten .....	49
3.3 Komorbiditäten und Risikofaktoren .....	54
3.4 Medikamente .....	58
3.5 Schwangerschaften .....	61
3.6 Vaskuläre Rezidivereignisse.....	63
3.6.1 Patient 1, männlich, 64 Jahre:.....	65
3.6.2 Patientin 2, weiblich, 58 Jahre:.....	67
3.6.3 Patient 3, männlich, 61 Jahre:.....	68
3.6.4 Patientin 4, weiblich, 56 Jahre:.....	70
3.6.5 Patientin 5, weiblich, 57 Jahre:.....	72
4 Diskussion .....	74
4.1 Studienpopulation.....	76
4.2 Klinisches Ergebnis .....	77

4.2.1	Mortalität .....	77
4.2.2	Rezidivereignisse.....	78
4.2.3	Morbidität und mRS .....	80
4.2.4	Risikofaktoren .....	81
4.2.5	Medikamente .....	84
4.2.6	Schwangerschaften .....	85
4.2.7	Limitationen und Stärken .....	86
4.2.8	Ausblick.....	87
5	Literaturverzeichnis .....	88

## Glossar und Abkürzungen

°C *Grad Celsius*

A. *Arteria*

Aa. *Arteriae*

ACI *A. carotis interna*

ANA *antinuclear antibody*

AV-Block *atrioventrikulär*

BMI *Body mass index*

bzw. *beziehungsweise*

CABG *Koronararterienbypass*

CAD *cervicozerebrale Arteriendissektion*

cm *Zentimeter*

COPD *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

CRP *C-reaktives Protein*

dl *Deziliter*

DVT *Siehe TVT*

ESC *European Society of Cardiology*

ECG *Siehe EKG*

EKG *Elektrokardiogramm*

GFR *glomeruläre Filtrationsrate*

GLA-Gen  *$\alpha$ -Galactosidase-Gen*

HbA1c *Glykohämoglobin: Hämoglobin A1c*

ICD *International Classification of Diseases*

kg *Kilogramm*

m *Meter*

MCA *Mittlere Zerebralarterie*

mg *Milligramm*

min *Minute*

ml *Milliliter*

mmHg *Millimeter Quecksilbersäule*

mmol *Millimol*

MRI *Magnetic Resonance Imaging*

mRS *Modifizierte Rankin-Skala*

MRT *Magnetresonanztomographie*  
NIHSS *National Institutes of Health Stroke Scale*  
NOAK *Nicht-Vitamin-K-antagonistische Orale Antikoagulantien*  
NSAR *nichtsteroidale Antirheumatika*  
NT-proBNP *N terminales pro brain natriuretic peptide*  
PAD *periphery artery disease*  
PAE *Pulmonalarterienembolie*  
pAVK *Periphere arterielle Verschlusskrankheit*  
PFO *persistierendes Foramen ovale*  
RESPECT *Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to  
Established Current Standard of Care Treatment*  
s. *siehe*  
S3 *Stufenklassifikationsschema 3, Stufenklassifikationsschema 3*  
SA *Schlaganfall*  
SIFAP *stroke in young Fabry patients*  
SIFAP-FIND *Follow-up of Post-Ischemic Consequences and Neurological Disability*  
TEP *Totalendoprothese*  
TIA *transitorische ischämische Attacke*  
TOAST *Trial Org 10172 in Acute Stroke Treatment*  
TVT *tiefe Venenthrombose*  
USA *United States of America*  
vgl. *Vergleich*  
WHO *World Health Organization*  
WHR *Waist-to-hip-ratio*  
z.B *zum Beispiel*  
ZNS *zentrales Nervensystem*  
µg *Mikrogramm*

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nekrose mit neutrophilen Granulozyten und hypereosinophilen Neuronen bei bei Z.n. frischem ischämischen Mediainfarkt, 4-fache Vergrößerung.....	8
Abbildung 2: Demarkation der Neuronen bei einem kürzlich erfolgten Mediainfarkt, 10-fache Vergrößerung.....	8
Abbildung 3: älterer Schlaganfall mit aufgelockertem Gewebe, Mikrogliazellen und Makrophagen, 20-fache Vergrößerung.....	9
Abbildung 4: Thrombus der A. cerebri media als Auslöser des Schlaganfalls.....	9
Abbildung 5: Subtypen des akuten, ischämischen Schlaganfalls. (18).....	12
Abbildung 6: Verlaufsdarstellung eines Embolus, der ein Patentes Foramen Ovale (PFO) passiert und über das Rechte in das linke Atrium übertritt, durch die A. Carotis interna bis in das Gehirn verschleppt wird, wo er zu einer Okklusion mit resultierendem ischämischen Infarkt führt. (106) .....	26
Abbildung 7: Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren in den verschiedenen Altersgruppen in der SIFAP-Studie. (38) .....	28
Abbildung 8: Vergleich des Vorkommens gut dokumentierter Risikofaktoren nach Alter und Geschlecht in der SIFAP-Studie (weiß: alle, dunkelgrau: Männer, hellgrau: Frauen). (38) .....	29
Abbildung 9: Vergleich des Vorkommens weniger gut dokumentierter Risikofaktoren nach Alter und Geschlecht in der SIFAP-Studie (weiß: beide, dunkelgrau: Männer, hellgrau: Frauen). (38) .....	31
Abbildung 10: Anzahl an gut dokumentierten Risikofaktoren über die Jahre und das kumulative Risiko A: wiederkehrender Schlaganfall B: Myokardinfarkt (MI) oder anderes nicht-zerebrale, arterielle Event C: Tod durch andere Ursachen. (51) .....	32
Abbildung 11: Anzahl an weniger gut dokumentierten Risikofaktoren über die Jahre und das kumulative Risiko A: wiederkehrender Schlaganfall B: Myokardinfarkt oder anderes nicht-zerebrale, arterielle Event C: Tod durch andere Ursachen. (51) .....	32
Abbildung 12: Links: Normale Anatomie der zervikalen Gefäße. Rechts: Dissektion der A. carotis interna beidseits mit einem resultierenden Embolus der Dissektion links. Darstellung des Verschleppungsverlaufes des Embolus in den linken Frontallappen mit resultierendem ischämischen Schlaganfall. (107) .....	36
Abbildung 13: Flowchart des Studienkollektivs der ersten Grazer Kohorte (Februar bis Juni 2018) von SIFAP-FIND.....	45

Abbildung 14: Altersverteilung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, aufgeteilt auf drei Altersgruppen sowie nach Geschlecht. ....	48
Abbildung 15: mRS-Werte im Studienkollektiv. ....	50
Abbildung 16: BMI-Verteilung im Studienkollektiv, eingeteilt nach normal ( $\leq 25 \text{ kgm}^2$ ) prä-adipös ( $< 25 \leq 30 \text{ kgm}^2$ ) und adipös ( $> 30 \text{ kgm}^2$ ) und Geschlecht.....	51
Abbildung 17: WHR-Verteilung im Studienkollektiv, eingeteilt nach normal (männlich $\leq 0.9$ , weiblich $\leq 0.85$ ) und adipös (männlich $> 0.9$ , weiblich $> 0.85$ ) je Geschlecht. ....	52
Abbildung 18: Systolische Blutdruckwerte im Studienkollektiv, eingeteilt nach normal und hyperten ( $> 140 \text{ mmHg}$ ) und Geschlecht. ....	53
Abbildung 19: Häufigkeit der erhobenen Risikofaktoren im Studienkollektiv.....	55
Abbildung 20: Verteilung der Anzahl an Risikofaktoren im Studienkollektiv. ....	56
Abbildung 21: Verteilung der Summe an regelmäßig eingenommenen Medikamenten pro Patient oder Patientin im Studienkollektiv. ....	58
Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der regelmäßig eingenommenen Blutgerinnungshemmer im Studienkollektiv.....	59
Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Medikamente, die vom Studienkollektiv regelmäßig eingenommen werden.....	60
Abbildung 24: Gesamtanzahl der Schwangerschaften im weiblichen Studienkollektiv.....	61
Abbildung 25: Aufteilung der Anzahl der Schwangerschaften und Geburten vor und nach dem Schlaganfall im weiblichen Studienkollektiv. ....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoreinteilung nach modifizierbar und nicht modifizierbar beim ischämischen Schlaganfall.....	15
Tabelle 2: Teilnahmezentren der SIFAP-Studie. (108).....	41
Tabelle 3: Todesursachen der verstorbenen Grazer Patientinnen und Patienten der SIFAP-Studie im Zeitraum zwischen Erstereignis und Kontaktaufnahme 2018. (ca. 10 Jahre).....	46
Tabelle 4: Demographie des Studienkollektivs: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmern bei SIFAP-FIND, aufgeteilt nach Geschlecht und Ätiologie (ICD-10).....	47
Tabelle 5: modified Rankin Scale. ....	49
Tabelle 6: Patientinnen und Patienten aus der ersten Grazer Kohorte mit Rezidivereignis.	64

# 1 Einleitung

## 1.1 *Ischämischer Schlaganfall*

### 1.1.1 Definition und Einteilung

Bereits ca. 400 v.Chr. wurde der Schlaganfall, der heutzutage die **zweithäufigste** Todesursache weltweit (1) darstellt, erstmals unter dem Namen „Apoplexie“ (griechisch „schlage nieder“) von Hippokrates beschrieben. Eine ehemalige Definition des Schlaganfalls der Weltgesundheitsorganisation war plötzlich auftretende, zerebrale Störungen, die sich in fokalen neurologischen Defiziten, die länger als 24 Stunden andauern, äußern und durch die akute Unterbrechung der Blutzufuhr und dem daraus resultierenden Zelluntergang (Nekrose) im Gehirn, in der Retina oder im Rückenmark ausgelöst werden. (2)

Diese Definition wurde in den vergangenen Jahren mehrmals adaptiert. 2013 wurde von der American Heart Association eine neue Definition von Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken (TIA) veröffentlicht. Nach der neuen Definition handelt es sich dann um einen Schlaganfall, wenn Nervenzellen im Gehirn, Rückenmark oder retinale Zellen aufgrund einer ischämischen Ursache zugrunde gehen. Diese Ischämie muss entweder mittels Neuropathologie, Neuroimaging und / oder entsprechenden klinischen Symptomen einer permanenten Schädigung bestätigt werden. Die neue Definition umfasst sowohl ischämische Infarkte, „stille“ (klinisch asymptomatische oder nicht erkannte) Infarkte, intrazerebrale Blutungen und daraus resultierende Schlaganfälle, „stille“ intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen und daraus resultierende Schlaganfälle, Zerebralvenenthrombose und daraus resultierende Schlaganfälle und nicht weiter klassifizierbare Schlaganfälle.

Davon abzugrenzen sind die sogenannten transitorischen ischämischen Attacken (TIA): Darunter versteht man eine kurze Episode neurologischer Dysfunktionen, welche durch fokale zerebrale Minderdurchblutungen ausgelöst werden, aber nicht mit einer bleibenden zerebralen Schädigung assoziiert sind. Eine frühere Definition der TIA orientierte sich bei der Unterscheidung einer TIA von einem ischämischen Infarkt nur an zeitlichen Begrenzungen der Zeitspanne, in welcher der Patient oder die Patientin Symptome aufwies.

Diese Definition wurde überarbeitet, als im MRT gezeigt werden konnte, dass bei ca. 30-50% der ursprünglich als TIA klassifizierten Episoden eine Hirnschädigung erkennbar war.

(2)(3)

Die Diagnose des Schlaganfalls wird meist durch die Kombination von klinischen Symptomen und bildgebenden Verfahren gestellt. Besonders die bildgebenden Verfahren haben in den letzten Jahren an Wichtigkeit gewonnen. Durch diese kann auch zwischen den beiden wichtigsten Subtypen des Schlaganfalls unterschieden werden: dem ischämischen Infarkt und der intrazerebralen Blutung. (4)(5)(6)

Der ischämische Infarkt ist mit ungefähr 80% der Schlaganfälle der mit Abstand häufigste Subtyp. Er entsteht dadurch, dass die Blutzufuhr im Gehirn, Rückenmark oder der Retina direkt unterbrochen wird und infolge Gehirnzellen zugrunde gehen.

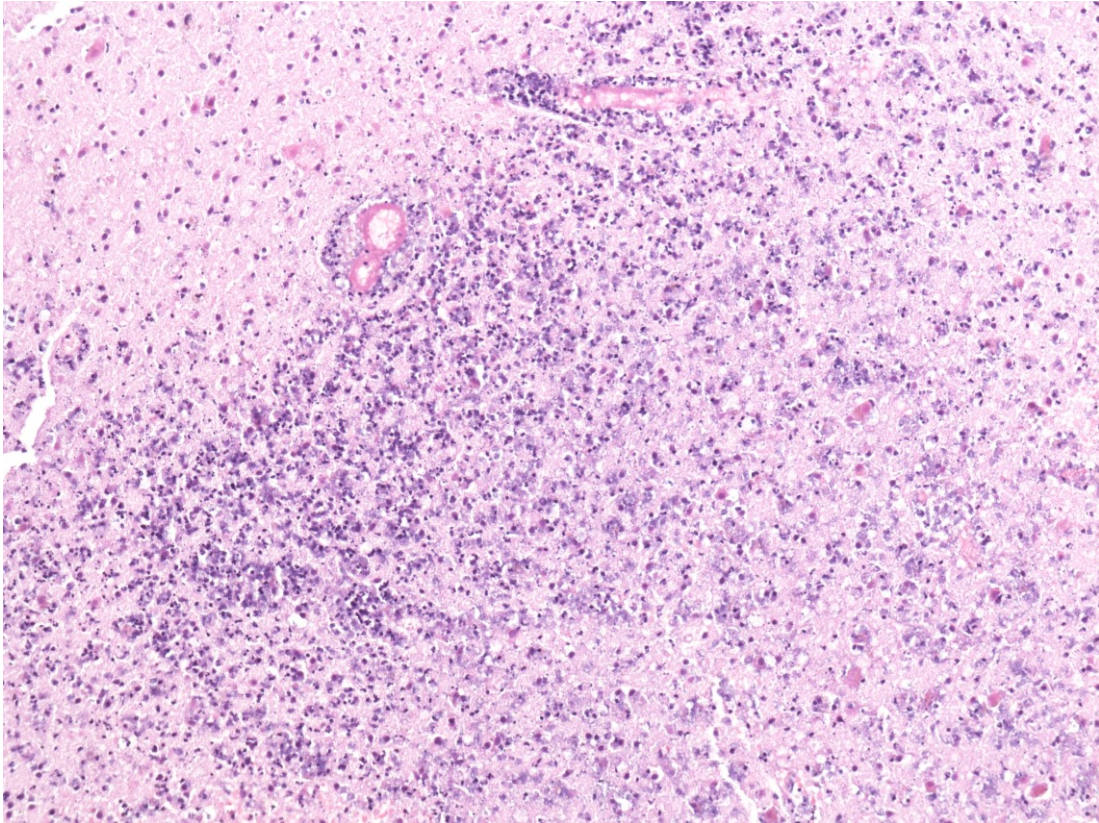
Im Unterschied dazu entsteht der hämorrhagische Schlaganfall entweder durch eine plötzliche atraumatische Blutung im Hirnparenchym oder im Subarachnoidalraum, oder durch eine zerebrale Venenthrombose, welche wiederum auch sowohl zu hämorrhagischen, als auch ischämischen Schlaganfällen führen kann. Bei beiden genannten Formen der Hirnblutungen können sekundär (z.B. durch lokalen Druck aufgrund Ödembildung) auch ischämische Infarkte entstehen. Hämorrhagische Schlaganfälle treten gehäuft bei Patienten und Patientinnen auf, die aus Asien, Lateinamerika oder Afrika stammen. (7)

**Histologisch** findet man beim ischämischen Schlaganfall nach den ersten 6-10 Stunden eine Nekrose, ausgelöst durch die Ischämie. Das nekrotische Areal von Perikaryen verliert seine Basophilie und man sieht einen eosinophilen Zelleib mit einem pyknotischen Nukleus, auch hypereosinophile Neuronen genannt (siehe Abbildung 1).<sup>1</sup> Im Verlauf führt die Ischämie zu einer Demarkation der Neuronen (siehe Abbildung 2).

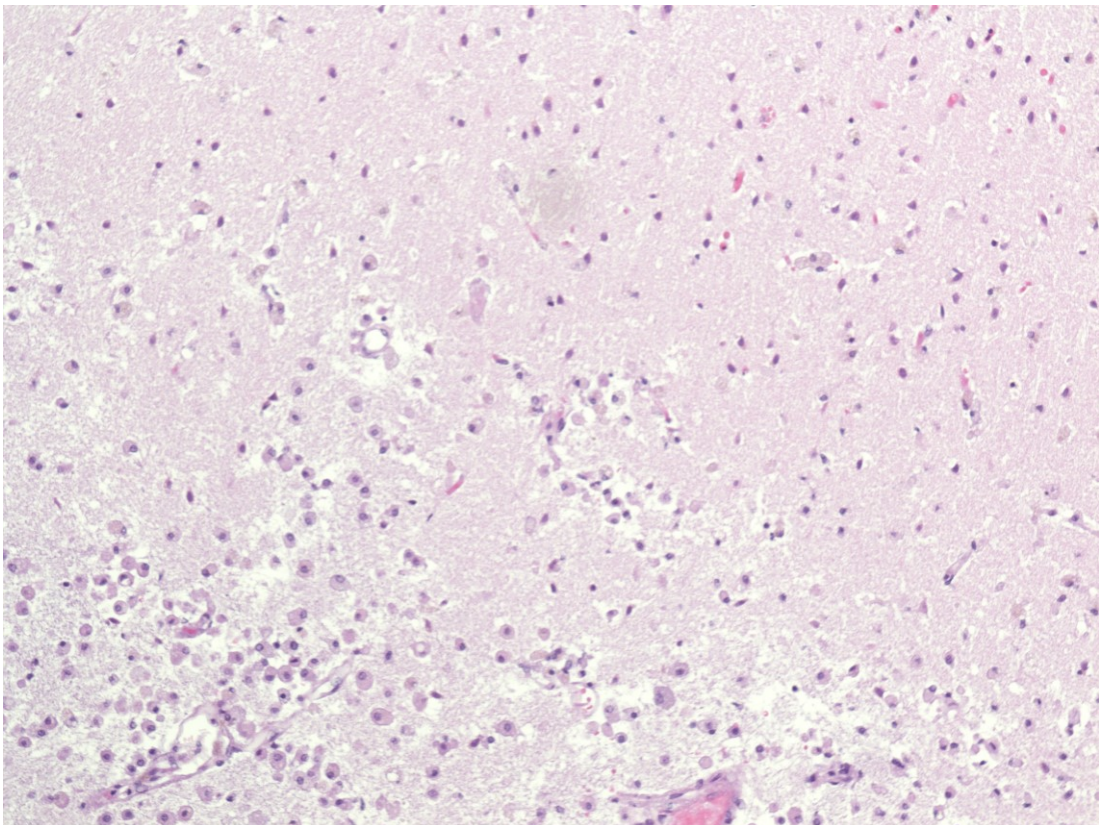
Nach zwei bis drei Tagen beginnen neutrophile Granulozyten und Makrophagen in das Gewebe zur Abräumung der Nekrose einzuwandern, weitere drei Tage später beginnt die Revaskularisation der Nekrose mit anschließender Formierung einer zystischen Höhle, gebildet von Astrozyten. Diese Höhle kann lebenslang weiterbestehen. Weil das Gewebe dabei aufgelockert wird und eine charakteristische „spongiöse“ Struktur annimmt, nennt man solche Infekte auch Erweichungsherde (2)(8) (siehe Abbildung 3).

---

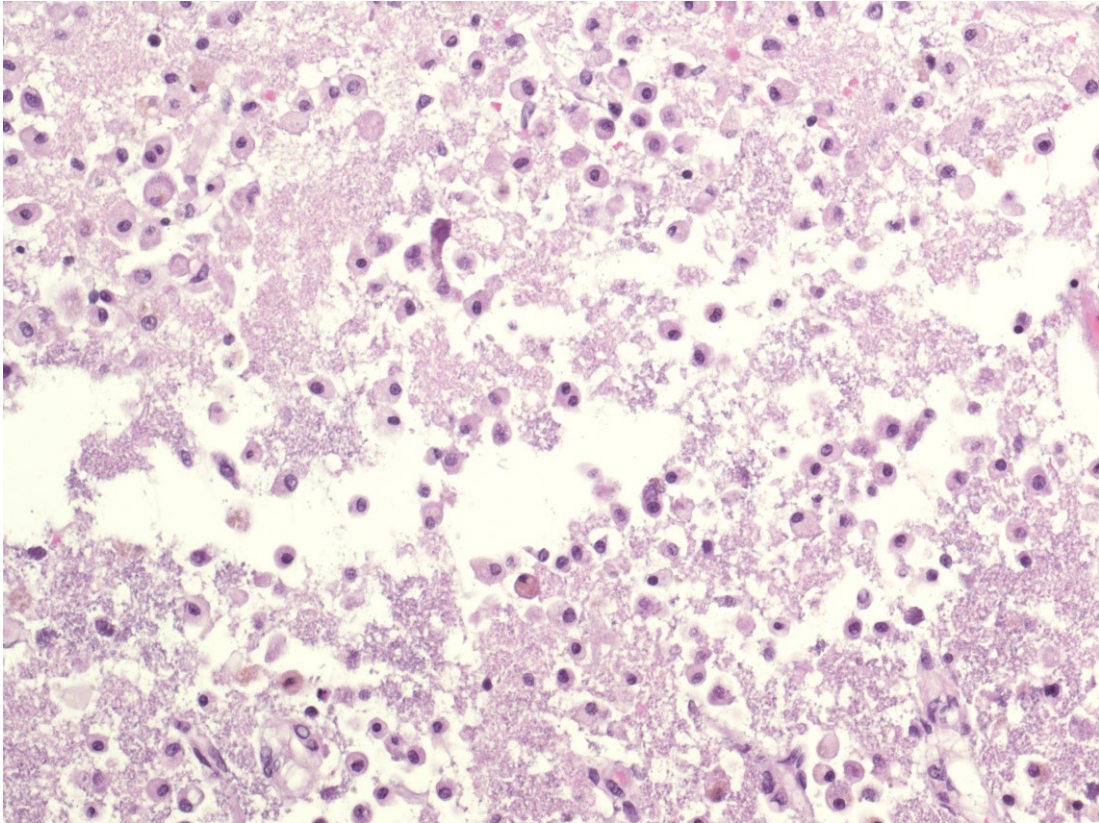
<sup>1</sup> Die folgenden Abbildungen sind Aufnahmen von der Pathologie des LKH-Universitätsklinikums Graz und freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Frau Dr.in Leoni. Sie sind alle von einem Patienten, geb. 1952, entnommen, der im Verlauf der letzten zehn Jahre bereits einen Schlaganfall durch eine Stenose der linken A. carotis mit resultierender Hemiparese rechts und Aphasie erlitten hat. Gestorben ist er im März 2019 an einem erneuten Schlaganfall, ausgelöst durch einen thrombotischen Verschluss der A. cerebri media.



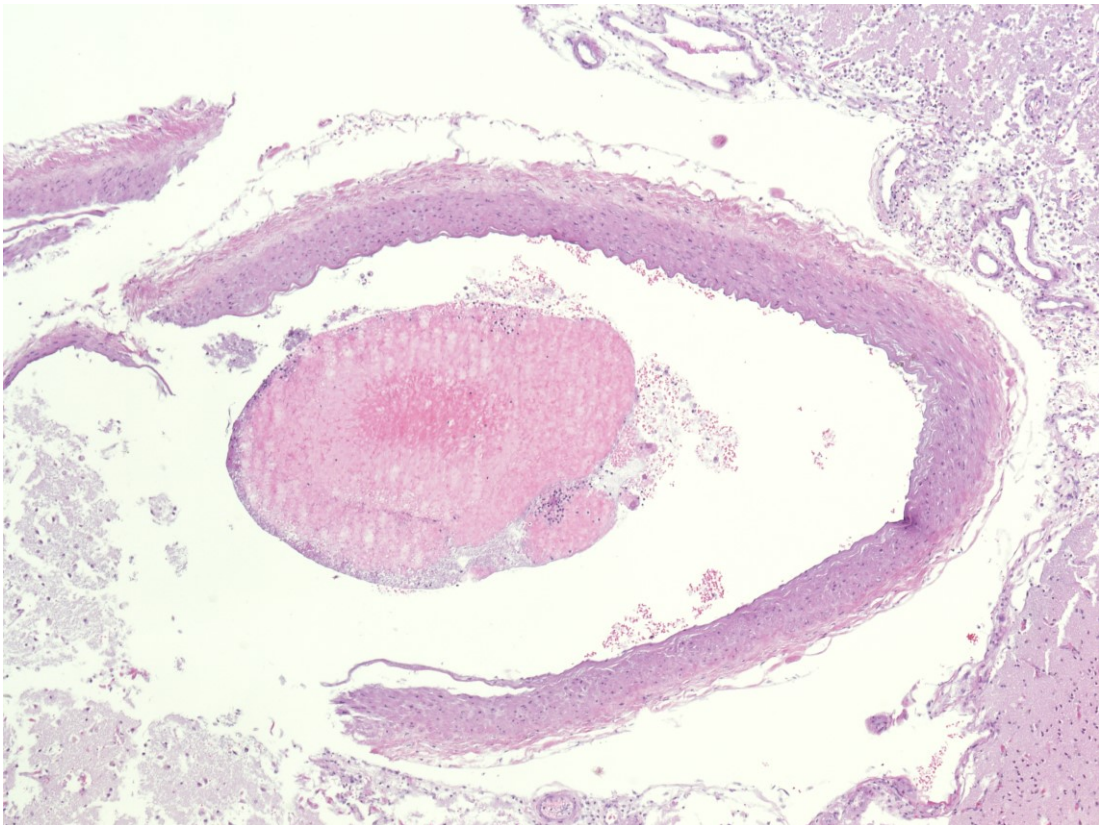
**Abbildung 1: Nekrose mit neutrophilen Granulozyten und hypereosinophilen Neuronen bei bei Z.n. frischem ischämischen Mediainfarkt, 4-fache Vergrößerung.**



**Abbildung 2: Demarkation der Neuronen bei einem kürzlich erfolgten Mediainfarkt, 10-fache Vergrößerung.**



**Abbildung 3: älterer Schlaganfall mit aufgelockertem Gewebe, Mikrogliazellen und Makrophagen, 20-fache Vergrößerung.**



**Abbildung 4: Thrombus der A. cerebri media als Auslöser des Schlaganfalls.**

### 1.1.2 Epidemiologie

Weltweit ist der Schlaganfall nach dem Herzinfarkt und vor Infekten des Respirationstraktes die zweithäufigste Todesursache, in Österreich die dritthäufigste Todesursache. Konkret bedeutet das, dass die Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls bei ungefähr 20.200 Österreicher und Österreicherinnen pro Jahr liegt. Im Jahr 2014 lag die 30-Tages-Mortalität bei ungefähr 1300 Menschen. (9)

Es ist zu erkennen, dass Prävalenz und Inzidenz mit dem Alter exponentiell ansteigen. Nur ein Drittel aller Schlaganfälle in Europa ereignen sich vor dem 65. Lebensjahr. Dennoch können auch Kinder einen Schlaganfall erleiden; weltweit dominieren hierbei allerdings hämorrhagische Schlaganfälle, allen voran als Auslöser ist hierbei die Sichelzellanämie zu nennen, welche intrazerebrale Blutungen vorwiegend in einem Alter von 2-5 Jahren auslöst. Außerdem sind Prävalenz und Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen, bis zu einem Lebensalter von 80 Jahren, danach gleichen sich die Werte an, wobei im Alter von 35-54 Jahren auch eine höhere Inzidenz bei Frauen beobachtet wurde. Generell haben Frauen eine Wahrscheinlichkeit von 20% in ihrem Leben einen Schlaganfall zu erleiden. (6)(7)(10)(11)(12)

In den Industrieländern, allen voran in Deutschland und in den Ostblockländern, aber auch in Österreich, ist der Schlaganfall des Weiteren ein Hauptverursacher von Invalidität und Morbidität. (13)(14)(6) In den USA ist der Schlaganfall sogar an erster Stelle und der zweithäufigste Auslöser der Demenz. (7)

In epidemiologischen Studien sieht man, dass in den letzten Jahren die Anzahl an Schlaganfällen auch in weniger entwickelten Ländern stetig ansteigt. Deswegen ist es besonders wichtig, Risikofaktoren frühzeitig zu identifizieren, um präventive Maßnahmen ergreifen zu können. (7)

Darüber hinaus wird die Bedeutung dieser in den nächsten Jahrzehnten steigen, da weltweit die Lebenserwartung weiter steigen wird und immer mehr Personen dadurch eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, einen Schlaganfall zu erleiden. (7)

## 1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

### 1.1.3.1 Ätiologie:

Der Verschluss des Hirngefäßes, welcher zum ischämischen Schlaganfall führt, kann durch ein lokales Thrombusgeschehen (z. B. durch eine Verdickung der Gefäßwand aufgrund von Atherosklerose oder fibromuskulärer Dysplasie) oder durch einen aus anderen Körperbereichen verschleppten Embolus (z. B. kardial) ausgelöst werden (siehe Abbildung 5). (15)

Die Ätiologie wird klassischerweise gemäß der „**Trial Org. 10172 in Acute Stroke Treatment**“ (**TOAST**)-Klassifikation seit 1993 in fünf Subtypen anhand der klinischen Darstellung und der Bildgebung unterteilt: (15) Ischämischer Schlaganfall durch eine Kardioembolie, Atherosklerose der großen Gefäße, Verschluss kleiner Arterien (damals als lakunäre Schlaganfälle bezeichnet), durch einen anderen, definierten Grund und Schlaganfall unbestimmter Ätiologie.

In die klinische Einteilung fließt mit ein, ob es kortikale oder zerebellare Dysfunktionen oder ein lakunares Syndrom gibt. In der Bildgebung wird unterschieden, ob es kortikale, zerebellare, im Hirnstamm gelegene, bzw. subkortikale Infarkte über 1,5cm gibt oder ob man subkortikale oder im Hirnstamm gelegene Infarkte einer Größe unter 1,5cm findet.

Diese Klassifikation wird noch immer weitläufig verwendet und soll daher hier vorgestellt werden: Kann mithilfe der Klinik und der Bildgebung ein klarer Subtyp definiert werden, spricht man von einer wahrscheinlichen Diagnose; kann man andere Subtypen nicht definitiv ausschließen aufgrund von fehlenden zusätzlichen Untersuchungen, handelt es sich um eine mögliche Diagnose. (16)

Seit der Einführung der TOAST-Kriterien 1993, hat sich die Bildgebung mittels MRT durchgesetzt, weswegen die Bildgebung diagnostisch immer weiter in den Vordergrund und die klinischen TOAST-Kriterien eher in den Hintergrund gerückt sind. Mit einer MRT ist die genaue Lokalisation des Infarkts und potenziell des zugrundeliegenden Gefäßverschlusses darstellbar. Eine rasche Bildgebung kann bei der ätiologischen Zuordnung hilfreich sein und damit zu einer prompten, besser angepassten Therapie führen. (17)

**Subtypen:**

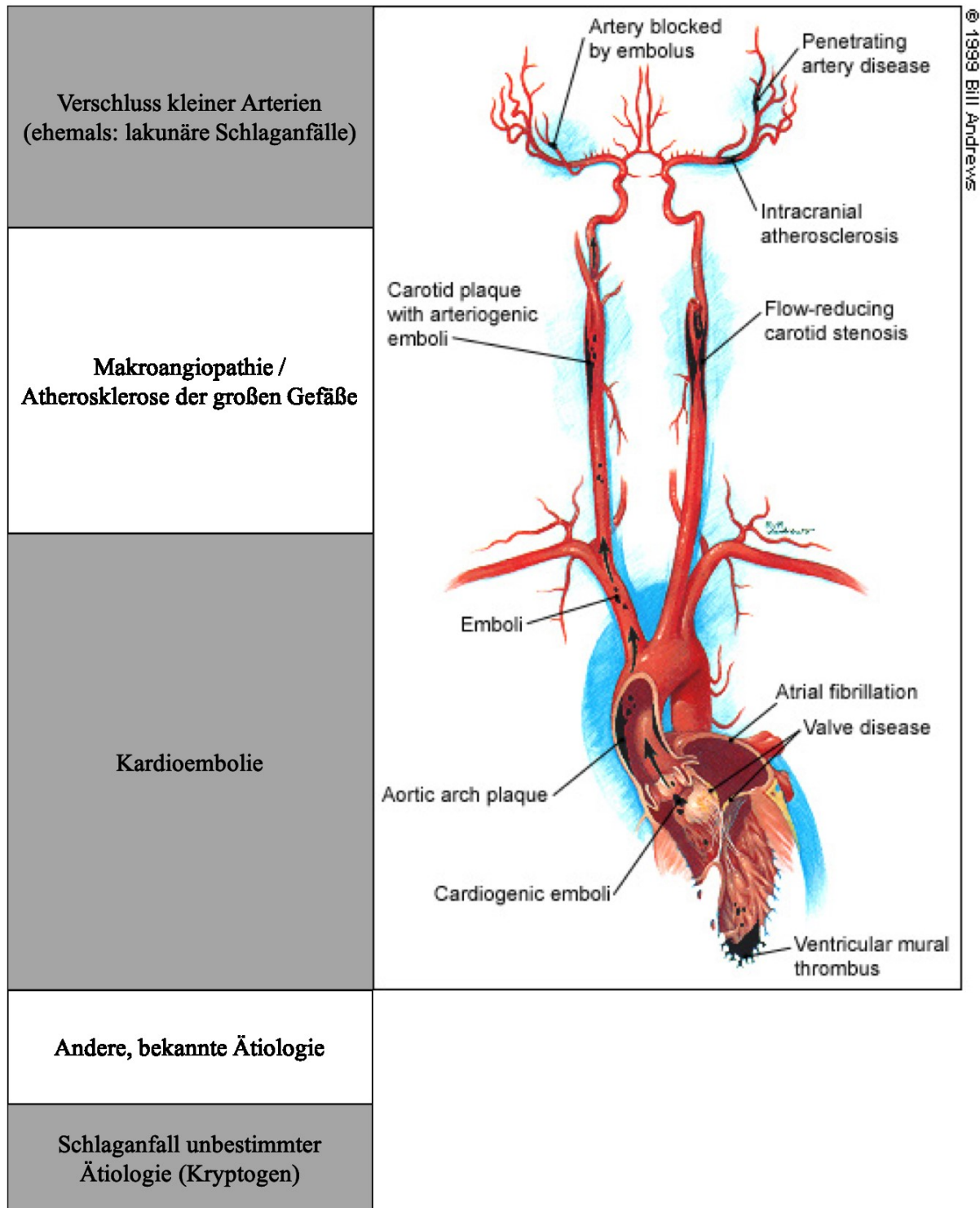


Abbildung 5: Subtypen des akuten, ischämischen Schlaganfalls. (18)

Bei einem **kardio-embolischen** Schlaganfall kommt es zu einer Embolie im Gehirn durch einen im Herzen entstandenen Thrombus, der verschleppt wurde. Hier unterscheidet man zwei Typen: Einerseits eine Hochrisikogruppe, das sind Patienten und Patientinnen, die z.B. eine mechanische Herzklappe besitzen, an einem linksventrikulären Thrombus leiden, in den letzten vier Wochen einen Herzinfarkt erlitten haben oder unter einem Vorhofflimmern, einem Sick-Sinus-Syndrom, einer infektiösen Endokarditis, oder einer dilatativen Kardiomyopathie leiden. Dann gibt es noch die Gruppe mit einem mittleren Risiko; darunter versteht man Patienten und Patientinnen, die z.B. an Veränderungen, wie einer Stenose, Kalzifikation oder an einem Prolaps, der Mitralklappe leiden, oder ein Vorhofflattern, ein Kammerseptumaneurysma, ein persistierendes Foramen ovale, eine nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis, linksatriale Turbulenzen, oder ein kongestives Herzversagen in ihrer Vorgeschichte aufweisen.

Eine **atherothrombotische** Ätiologie wird angenommen, wenn eine dem Infarkt vorgeschaltete große hirnzuführende Arteria (wie die A. carotis interna) über ein Ausmaß von 50% stenosierte wird. Häufig treten hierbei auch intermittierende TIAs auf.

Von einem **mikroangiopathischen** oder **lakunären** Infarkt (in der Bildgebung als rezenter, kleiner subkortikaler Infarkt bezeichnet) wird bei Verschlüssen kleinster Hirngefäße gesprochen. Klinisch können hier in der Regel sogenannte „lakunäre Syndrome“ festgestellt werden (beispielsweise rein motorische, rein sensorische, oder gemischt sensomotorische Störungen, wobei heutzutage die Bildgebung mittels MRT Kernfaktor der Zuordnung ist. (15)(16)(19)

In den Subtyp mit **anderer, definierter** Ätiologie fallen alle Schlaganfälle, die aufgrund seltenerer nachgewiesener Ursachen entstehen, wie zum Beispiel durch eine Vaskulitis (u.a. Riesenzellerarteriitis, Takayasu-Arteriitis, primäre ZNS-Angiitis), andere Vaskulopathien (z.B. im Rahmen des Susac-Syndroms). Auch Hyperkoagulopathien können Ursache eines Schlaganfalls sein, beispielsweise bei tumorassoziierten Koagulopathien, Antiphospholipid-Antikörper-Syndromen, angeborenen Gerinnungsstörungen wie der APC-Resistenz oder anderer hämatologischer Syndrome. Weitere mögliche seltene Ursachen eines ischämischen Schlaganfalls umfassen spontane oder traumatische Gefäßdissektionen, die Migräne und iatrogene Interventionen (wie beispielsweise konventionelle Angiographien). (20)

Außerdem gibt es noch einige Schlaganfälle, bei welchen keine Ätiologie abzugrenzen ist, oder bei welchen mehrere Ursachen gefunden wurden, die Hauptursache aber nicht klar definiert werden kann. Diese werden als **kryptogene** Schlaganfälle bezeichnet. (16)

### 1.1.3.2 Risikofaktoren:

Die Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls werden in modifizierbare und nicht-modifizierbare Faktoren unterteilt (siehe Tabelle 1), wobei letztere mit einem hohen Risiko eines Schlaganfalls vergesellschaftet sind und bei ersteren mittels rechtzeitiger Prävention eine Senkung des Risikos erzielt werden kann. Diese gelten sowohl für einen erstmaligen Schlaganfall, als auch für wiederkehrende Ereignisse. (7)

<b>Nicht-modifizierbare Risikofaktoren</b>	<b>modifizierbare Risikofaktoren</b>
Alter	Arterieller Hypertonus
Geschlecht	Diabetes Mellitus
Geografische Herkunft	Herz-Kreislaufkrankungen
Ethnische Zugehörigkeit	Rauchen
Familiäre Vorbelastung	Adipositas
	Hyperlipidämie
	geringe körperliche Aktivität
	Alkohol
	Ernährung
	psychosozialer Stress
	Depression

**Tabelle 1: Risikofaktoreinteilung nach modifizierbar und nicht modifizierbar beim ischämischen Schlaganfall.**

### ***1.1.3.2.1 Nicht-modifizierbare Faktoren (siehe Tabelle 1):***

Das Alter ist nicht nur ein maßgeblicher Risikofaktor dafür, einen Schlaganfall zu erleiden, sondern hat ebenso einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis und die Langzeitfolgen. Ein höheres Alter führt also nicht nur häufiger zu einem Schlaganfall, sondern ebenso zu schlechterem Outcome nach Schlaganfall hinsichtlich der Schwere von Behinderungen oder erhöhter Mortalität.

Die Mortalitätsrate eines ischämischen Schlaganfalls ist bei Männern höher als bei Frauen. Da Frauen allerdings eine höhere Lebenserwartung aufweisen, erleiden sie insgesamt häufiger Schlaganfälle, weshalb beispielsweise in den USA Frauen von 61% der Schlaganfälle betroffen sind. (7)(21)

Es konnte gezeigt werden, dass Frauen öfter schwerwiegendere Schlaganfälle erleiden als Männer. Konkret heißt das, dass Frauen einerseits häufiger nach einem Schlaganfall neurologische Defizite oder Behinderungen aufweisen, andererseits, dass sie häufiger pflegebedürftig nach einem solchen Schlaganfall sind als Männer. (9) Außerdem hat sich in früheren Erhebungen gezeigt, dass Frauen trotz tendenziell schwerwiegenderen Schlaganfällen seltener thrombolysiert werden als Männer, auch operative Maßnahmen der Primär- und Sekundärprävention, wie Karotis-Endarteriektomien, werden bei Frauen weniger häufig durchgeführt. (7)(22) Wieso es eine genderspezifische Diskrepanz dieser Faktoren gibt, ist noch nicht völlig geklärt und umstritten.

Auch die geografische Herkunft spielt eine Rolle als Risikofaktoren beim Schlaganfall. Verschiedene Gründe, wie es zu diesen Unterschieden kommt werden diskutiert, allen voran stehen das nationale Einkommen, der sozioökonomische Status, Zugang zu und Art der medizinischen Versorgung, Lebensstil und Infektionserkrankungen. Zu den geografischen Regionen mit gehäuftem Schlaganfallvorkommen zählen der Norden von Asien, Osteuropa, Zentralafrika, der Südpazifik und der Südosten der USA, der sogar als „Stroke Belt“ bezeichnet wird. (7)(23)

Interessant ist aber auch, dass die ethnische Herkunft eine Auswirkung auf die Häufigkeit und Mortalität von Schlaganfällen hat. Allgemein konnte man eine erhöhte Rate an intrakranieller Atherosklerose bei Dunkelhäutigen, Hispanoamerikanern und Hispanoamerikanerinnen und Asiaten und Asiatinnen nachweisen. Generell ist die

Mortalitätsrate bei intrazerebralen Blutungen und Subarachnoidalblutungen bei Hellhäutigen geringer als bei allen anderen ethnischen Gruppen. In den USA konnte gezeigt werden, dass Dunkelhäutige eine höhere Inzidenzrate, einen Schlaganfall zu erleiden, aber auch eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen, allerdings wurde diese ethnische Gruppe auch seltener medizinisch behandelt als Hellhäutige oder Hispanoamerikanerinnen und Hispanoamerikaner. (7)

#### ***1.1.3.2.2 Modifizierbare Faktoren:***

Abgesehen von den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren gibt es auch modifizierbare, beziehungsweise Risikofaktoren (siehe Tabelle 1), die, wenn sie durch präventive Maßnahmen reduziert werden, zu einer geringeren Schlaganfallshäufigkeit bzw. Inzidenz führen. Man kann diese auf ungefähr zehn Hauptrisikofaktoren herunterbrechen, die zwar als unspezifisch für den Vorfall zu bezeichnen sind, aber für die Pathogenese des Großteils aller akuten Schlaganfälle ausschlaggebend sind, bzw. bei akuten Schlaganfällen zu finden sind (siehe Tabelle 1) (7)(24).

Ab einem Blutdruckwert von über 120/80 mmHg ist die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu erleiden, erhöht. Der Hypertonus ist der wichtigste modifizierbare Risikofaktor für den Schlaganfall und ist für über 50% aller Schlaganfälle mitverantwortlich. Hier wird die Notwendigkeit einer Primärprävention sehr deutlich, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass bereits 2008 die Prävalenz des Hypertonus weltweit bei 40% lag. (7)(25)

Diabetes mellitus stellt einen weiteren Risikofaktor dar: Bereits eine vorhandene Insulinresistenz ohne manifestierter Diabetes und erhöhte Nüchterninsulinspiegel sind mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko vergesellschaftet. (14) In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Anteil der Patienten und Patientinnen mit akutem Schlaganfall ebenfalls an Diabetes erkrankt ist.

Bei den Herzkreislauferkrankungen kann man drei Erkrankungen hervorheben, die oft im Zusammenhang mit einem Schlaganfall stehen. Zum einen die Vorhofflimmerarrhythmie mit einer weltweiten Prävalenz von 6%. Wie auch der Schlaganfall tritt das Vorhofflimmern bei Älteren deutlich häufiger auf und ist der wichtigste singuläre Auslöser von Schlaganfällen.

Weitere Risikofaktoren sind die koronare Herzkrankheit, welche die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls verdoppelt, und die asymptomatische Karotisstenose, die ebenfalls ein besonders wichtiger und häufiger Auslöser von Schlaganfällen ist. Bei der Letzteren konnte das Risiko eines resultierenden Schlaganfalls allerdings in den letzten Jahren durch verbesserte Primär- und Sekundärprävention deutlich reduziert werden. (7)(26)

Tabakkonsum ist mit einigen tödlich verlaufenden Erkrankungen vergesellschaftet, unter anderem mit Tumor-, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Schlaganfällen. Es konnten bereits über 50 Karzinogene im Tabak nachgewiesen werden. Unter anderem führt regelmäßiger Konsum zu Veränderungen in der Beschaffenheit der Blutgefäße und des Blutes; die Elastizität der Blutgefäße wird reduziert und der Anteil an Cholesterin und Fibrinogen im Blut erhöht. Eine zusätzlich verstärkte Aggregation der Thrombozyten und ein höherer Hämatokrit können im Verlauf zu einem erhöhten Blutdruck führen. Insgesamt ist Tabakrauchen für über 6 Millionen Todesfälle jährlich weltweit verantwortlich, mit einem vermuteten Anstieg auf bis zu 7,5 Millionen bis zum Jahr 2020.

Ähnliche Pathomechanismen wie beim Tabakkonsum in Bezug auf Gefäßwände und Blutzusammensetzung finden sich auch bei körperlicher Inaktivität, Adipositas, starkem Alkoholkonsum und Hyperlipidämie. (7)(27)

#### **1.1.4 Akuttherapie**

Die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls besteht aus einer Reihe unterschiedlicher therapeutischer Ansätze: Die Rekanalisation des verschlossenen Hirngefäßes, Thrombolyse und/oder Thrombektomie, die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, die Stabilisierung von Glukose, Temperatur, Blutdruck, Ernährungs- und kardialen Zustand, sowie die Behandlung auf spezialisierten Schlaganfall-Überwachungsstationen, den „Stroke Units“. (15) Darüber hinaus kann durch die spezialisierte Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall in den spezialisierten Stroke Units nicht nur das Outcome in Hinsicht auf Überlebenschancen, sondern auch hinsichtlich der Unabhängigkeit der Behandelten verbessert werden. Diese Ergebnisse erzielte eine Vergleichsstudie von 23 Studien, die das Outcome von Patientinnen und Patienten ein Jahr nach den jeweiligen

Primärereignissen hinsichtlich der Versorgungsstrategien verglichen hat. Es wurden organisierte, stationäre Stroke Unit-Behandlungen mit konventionellen, aktuell gängigen Behandlungsmethoden auf einer normalen Station, die mit eventuell einem alternativen Modell einer organisierten stationären Behandlung ausgestattet waren, die aber nicht einer Stroke Unit entspricht, verglichen.

Bei insgesamt 4840 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten konnte eine Reduktion von Todesfällen von rund 15% und eine Reduktion bleibender Abhängigkeit von rund 25% gezeigt werden. (28) In Österreich konnte mittels Etablierung spezialisierter Stroke Units die Sterblichkeitsrate um 10% gesenkt. (29)

Eine rasche Rekanalisation des betroffenen Hirngefäßes innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn ist die einzige kurative Behandlung eines ischämischen Schlaganfalls. Daher ist es in der Akutbehandlung dessen besonders wichtig, Patientinnen und Patienten mit einem Schlaganfall möglichst rasch zu erkennen und in geeignete Krankenhäuser zu transportieren. Innerhalb der ersten viereinhalb Stunden ab Symptombeginn kann bei einem nachgewiesenen Schlaganfall mit neurologischen Defiziten bei einem Patienten oder einer Patientin eine intravenöse Thrombolyse mittels Alteplase vorgenommen werden. Diese Therapie ist allerdings bei Patienten und Patientinnen mit dem Risiko oder dem Bestehen einer lebensbedrohlichen Blutung (intrakraniell oder in große Körperhöhlen) kontraindiziert, da die wichtigste Nebenwirkung der Thrombolyse die Auslösung bzw. Verstärkung solcher Blutungen ist. (30)

In den letzten Jahren konnte bei der Behandlung von akuten Schlaganfällen, die durch einen Verschluss einer großen Hirnarterie ausgelöst werden, eine neue Therapiemethode, die mechanische Thrombektomie, validiert und etabliert werden. Im Jahr 2015 wurden fünf erfolgreiche randomisierte Studien zur mechanischen Thrombektomie veröffentlicht und präsentierten diese als effizient und sicher zugleich: Mittels Katheter wird über die Femoralarterie und durch die Arteria carotis interna zur verschlossenen intrakraniellen Arterie vorgedrungen. Durch den Katheter wird ein sogenannter „stent retriever“ bis in den Thrombus vorgeschoben und darin aufgespannt. Durch das Aufspannen verfängt sich der Thrombus im Draht, er kann dann über den Katheter zurück gezogen und entfernt werden. (31) Besonders bei Patienten und Patientinnen, welche innerhalb der ersten sechs Stunden nach den ersten Symptomen behandelt wurden, konnte eine deutliche Verbesserung des funktionellen Outcomes drei Monate nach Schlaganfall erreicht werden. (32)(33)(34)

Tritt bei großen Hirninfarkten ein lebensbedrohliches Hirnödem auf, welches sich durch die klinischen Symptome eines reduzierten Bewusstseinszustandes, Veränderungen der Atmung oder der Pupillengröße detektieren lässt, kann die neurochirurgische dekompressive Hemikraniektomie eine lebensrettende Intervention darstellen.

Als Thrombozytenaggregationshemmung hat sich eine Aspirin Gabe in den ersten 24 bis 48 Stunden etabliert. Der protektive Wert übersteigt hierbei das Risiko einer intrakraniellen Blutung. (15)(35)

In den ersten Stunden nach einem akuten Schlaganfall sollten nach aktuellen Leitlinien Glukose, Temperatur, Blutdruck, Ernährungs- und kardialer Zustand stabilisiert werden. Konkret bedeutet das, dass sich der Glukosewert zwischen 140 bis 180 mg/dl, die Temperatur unter 38°C und der Blutdruck auf normo- bis mild hypertensiven Niveau konstant gehalten werden sollte.

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, könnten viele erstmalige oder wiederkehrende Schlaganfälle durch suffiziente Prophylaxe verhindert werden. (12)

Eine oben erwähnte Stroke Unit umfasst neben dem Angebot der beschriebenen Behandlungen auch die Observanz und frühzeitige Behandlung möglicher Schlaganfall-Komplikationen, die Überwachung mittels Blutdruckmonitoring, Sauerstoffsättigung und EKG, die Verfügbarkeit von CT, Laboruntersuchungen, Angiographie, Doppler-Untersuchungen, MRT und die neurologischen fachärztlichen Betreuung einschließlich der Verfügbarkeit neurochirurgischer Therapien. (36)

Ein Screening nach vaskulären Risikofaktoren der Patientin oder des Patienten werden außerdem durchgeführt und diese anschließend behandelt. Unter diese Risikofaktoren fallen Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Schlaf-Apnoe-Syndrom, Herz-Kreislauf-erkrankungen, Diabetes, Hyperlipidämie, oder hochgradige Gefäßstenosen, welche durch einen chirurgischen oder endovaskulären Eingriff entfernt werden können. Mittels Einstellung von Rauchen und Alkoholabusus, bzw. des übermäßigen Konsums von Salz und gesättigten Fetten und dafür vermehrtes Essen von Früchten und Gemüse sowie ausgewogener körperlicher Aktivität können Lebensstilfaktoren, die ein Risiko bergen, korrigiert werden.

Ein Thrombophiliescreening wird bei jungen Schlaganfallpatientinnen und -patienten in der Regel ebenfalls durchgeführt. Bei positivem Nachweis einer Prädisposition werden anstelle von Thrombozytenaggregationshemmern Antikoagulantien in der Sekundärprävention verwendet.

### 1.1.5 Sekundärprophylaxe

Bei der Sekundärprävention setzt man bei den bereits oben genannten, modifizierbaren Risikofaktoren des Schlaganfalls an: Hypertonus, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauferkrankungen, Rauchen, Adipositas, Hyperlipidämie, körperlich geringe Aktivität, Alkohol, Ernährung, psychosozialer Stress. (35)

Der Hypertonus stellt die Sekundärprävention vor einige Herausforderungen: bis zu 30% aller Patienten und Patientinnen wissen oft einerseits vor dem ersten Schlaganfall nicht, dass sie an diesem erkrankt sind, andererseits sind bis zu 60% der Behandelten nicht korrekt eingestellt oder aber werden gar nicht therapiert. Da aber dieser Risikofaktor besonders häufig, gerade bei Frauen, nach einem Schlaganfall nachgewiesen werden kann, könnte man mit geeigneten Präventionsmaßnahmen einige neuerliche Schlaganfälle verhindern. (12)

Regelmäßige körperliche Aktivität ist ein besseres Kriterium als der BMI, um die Wahrscheinlichkeit, eine vaskuläre Erkrankung zu erleiden, zu messen. Adipöse Patienten und Patientinnen, die regelmäßig körperlich aktiv sind, haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, als inaktive Patienten oder Patientinnen mit geringerem BMI. (37)

Man konnte nachweisen, dass bei Raucherentwöhnung, Thrombozytenaggregationshemmung mittels Aspirin, korrekt eingestelltem Hypertonus und der Gabe von Statinen das Risiko eines zweiten ischämischen Schlaganfalls um 75% gesenkt werden konnte. (35)

## ***1.2 Ischämischer Schlaganfall bei jungen Patienten und Patientinnen***

### **1.2.1 Definition**

Von einem Schlaganfall bei jungen Patienten und Patientinnen spricht man, wenn sich die Person, die einen Schlaganfall erlitten hat, zwischen dem 18. und 50.-55. Lebensjahr befindet. Rund 10-15% aller hospitalisierten Schlaganfallpatientinnen und -patienten befindet sich in dieser Altersgruppe. Es zeichnet sich allerdings eine langsame Steigerung der Schlaganfallrate bei jungen Patienten und Patientinnen ab, wohingegen in älteren Altersgruppen die Rate sogar sinkt. Unterschiede gehen weit über das Alter hinaus – junge Schlaganfallpatientinnen und -patienten haben unterschiedliche Risikofaktoren, Ursachen und Langzeitfolgen. Weiters kann durch suffiziente Prävention und Rehabilitation aufgrund der deutlich längeren verbleibenden Lebenserwartung oft mehr Lebensqualität bei Jüngeren als bei Älteren gewonnen werden. (38)

Deswegen ist es besonders wichtig, verschiedene Aspekte des Schlaganfalls bei jungen Patientinnen und Patienten mit besonderer Sorgfalt zu untersuchen. Ausschlaggebende Risikofaktoren, in jungen Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, sind zahlreicher und oftmals schwerer einzugrenzen als bei Älteren. Es gibt unter anderem auch geografische Schwankungen. (5)(11)

Die **Mortalität** ist bei älteren Patientinnen und Patienten weiterhin höher, da Jüngere aber einerseits meist mitten im Berufsleben stehen und familiär stark eingebunden sind, andererseits länger mit Folgeschäden nach dem Schlaganfall leben müssen, sind bei ihnen die Schlaganfälle aus ökonomischer und sozialer Sicht meist von noch schwerwiegenderer Konsequenz. Außerdem zeigte sich, dass die Mortalität bei jungen Patienten und Patientinnen mit durchgemachtem Schlaganfall, im Vergleich zur restlichen Population in der gleichen Altersgruppe, deutlich erhöht ist. Seit 1998 sinkt die 5-Jahres-Mortalität allerdings erfreulicherweise laut neuesten Studien von 8,3% auf nur noch 5,2% 2010. Konkret liegt die 5-Jahres-Mortalität nach erlittenem Schlaganfall bei 10,7%. (39)(40)

Es konnten eine Reihe von **Risikofaktoren** erkannt werden, welche die Mortalität nach einem Schlaganfall bei jungen Patientinnen und Patienten erhöhen. In diversen Studien wurden vor allem aktive Neoplasien, Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion <55%), Herzinfarkt in der Vorgeschichte, Atherosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit,

vorangegangene Infektionen, Diabetes mellitus, Epilepsie, höheres Alter, alleine wohnen und Alkoholabusus (>200g Alkohol pro Woche) als Hauptfaktoren gefunden. Die Ätiologie des Schlaganfalls spielt ebenfalls eine Rolle: Schlaganfälle aufgrund einer Embolie / eines Thrombus auf Basis einer Atherosklerose größerer Gefäße oder Kardioembolien zeigten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. (41)(42)

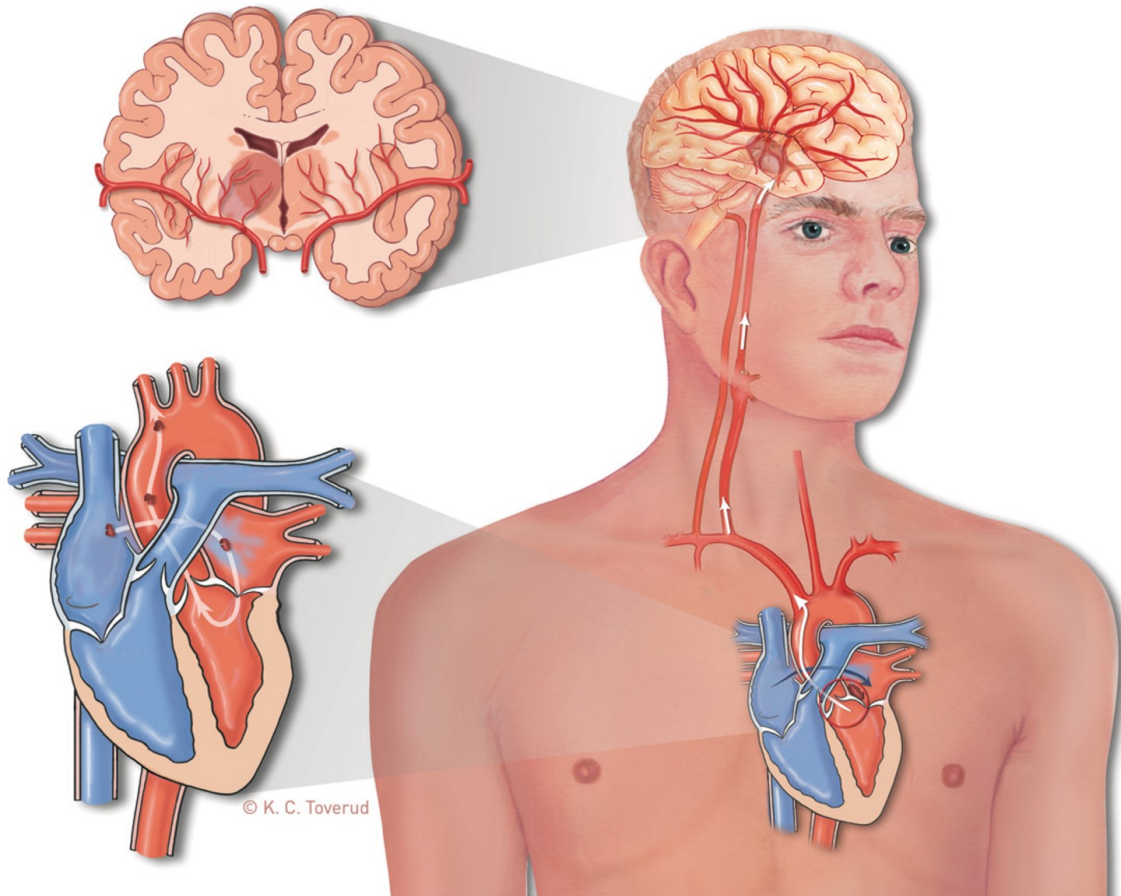
## 1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

### 1.2.2.1 Ätiologie

Die Ätiologie des Schlaganfalls bei jungen Patientinnen und Patienten wurde in einigen neueren Studien genauer erforscht. Grundsätzlich kann gesagt werden, dass sie sich von der des Schlaganfalls bei Älteren insofern unterscheiden, als dass sie heterogener sind und trotz intensiver Abklärung häufiger kryptogen bleiben: Bei jungen Patientinnen und Patienten machen diese ein Drittel der durchgemachten Schlaganfälle aus. (43)(44)

Im Folgenden sind die Werte von einer größeren Schweizer Studie, Swiss Young Stroke Study (SYSS) beschrieben: Bei der beobachteten Kohorte konnte zu knapp einem Drittel, als häufigste Ätiologie, eine **Kardioembolie** nachgewiesen werden. Mit knapp einem Viertel folgten als zweithäufigste Ätiologie **Thromboembolien**, die durch eine andere Grundursache als kardiale Faktoren ausgelöst wurden, wie zum Beispiel durch eine zervikale Arteriendissektion (17%), Thrombophilie, oder Vaskulitis. (44)

Auch das persistierende Foramen ovale (PFO) sollte an dieser Stelle erwähnt werden: in einigen jüngeren Studien wurde an einem Zusammenhang zwischen diesem und einem Schlaganfall geforscht. Bei dem PFO handelt es sich um eine persistierende Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen, welche sich klinisch als Rechts-Links-Shunt präsentiert. Häufig über die gesamte Lebenszeit asymptomatisch, kann es auch – insbesondere bei Veränderungen der Koagulation, beispielsweise schwangerschaftsbedingt - durch einen resultierenden Schlaganfall potenziell symptomatisch werden. (45)(46) Entstehen kann ein solcher, indem über die persistierende Verbindung der Vorhöfe ein venöser Thrombus in den arteriellen Kreislauf übertritt und in die großen Hirnarterien verschleppt wird. Neueste Daten zeigen, dass bis zur Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit ursprünglich kryptogenem Schlaganfall, also ohne bekannte Ätiologie, ein PFO aufweisen. In der gesunden Bevölkerung findet man allerdings bei rund einem Viertel aller Menschen ein PFO vor. (45)



**Abbildung 6: Verlaufsdarstellung eines Embolus, der ein Patentes Foramen Ovale (PFO) passiert und über das Rechte in das linke Atrium übertritt, durch die A. Carotis interna bis in das Gehirn verschleppt wird, wo er zu einer Okklusion mit resultierendem ischämischem Infarkt führt. (106)**

Die Ätiologie, die am dritthäufigsten gefunden werden konnte, war eine **intrakranielle Atherosklerose** der großen Arterien, gefolgt von Erkrankungen der kleinen Arterien. 20% konnten nicht näher definiert werden. Bei dieser Studie hat man außerdem Morbus Fabry als Ursache mit einem Prozentsatz von 0,3% aufgefunden.

In der SIFAP-Studie konnten ähnliche Verteilungen gezeigt werden. Es bestand allerdings nur in 9% eine arterielle Dissektion, in 0,3% der Patientinnen und Patienten konnte Morbus Fabry als Ursache vorgefunden werden. (11)

Morbus Fabry ist eine seltene X-Chromosomal vererbte Genmutation der GLA-Gene, welche für  $\alpha$ -Galactosidase A codieren. Dabei handelt es sich um ein lysosomales Enzym, welches die Menge an Glycosphingolipiden in einer Zelle reguliert. Ist das Enzym zu gering vorhanden oder defekt, führt dies zu einer Ansammlung an Glycosphingolipiden innerhalb der Lysosome. Betroffen davon sind Zellen wie Kapillarendothelzellen, Zellen in der Niere

(Podozyten, Tubuluszellen, Glomusendothel, Mesangialzellen sowie interstielle Zellen), Kardiomyozyten sowie Fibroblasten im Herzen und Nervenzellen.

Die Akkumulation der Lipide führt zum einen zur Dysfunktion besagter Zellen, zu einer Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels, zum anderen zu deren Zelltod, oxidativem Stress, Schädigung der Kapillaren, sowie Herz- und Nierengewebsfibrose.

Bei Patientinnen und Patienten, bei welchen dieser Gendefekt vorliegt, finden sich gehäufte ischämische Schlaganfälle, chronische Nierenerkrankungen, Fehlfunktionen des Herzens und Small-Fibre-Neuropathien. Anders als bei anderen lysosomalen Stoffwechselerkrankungen tritt Morbus Fabry nicht zeitnah nach der Geburt, sondern erst ab dem dritten bis zum zehnten Lebensjahr auf. Die diversen Zellschädigungen führen zu progressiver Schädigung der Organe bis hin zu deren Versagen. (47)(48)

Im Gegensatz zu diesen beiden oben genannten Studien stehen die Young Northern Manhattan und eine aus Iowa stammende Studie, in welchen 61% aller Schlaganfälle aufgrund von „anderen Ursachen“ ausgelöst wurden und nur 6% der erfassten Patienten und Patientinnen eine Kardioembolie erlitten hatten. (14)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es schwierig ist, diese unterschiedlichen Studienergebnisse bezüglich Schlaganfallätiologien einzuordnen. Problematisch sind insbesondere Unterschiede in den Vorgaben und der Interpretation von Untersuchungen nach stattgehabtem Schlaganfall, sowie unterschiedliche Gruppierungen der Ätiologien.

### 1.2.2.2 Risikofaktoren:

Wie unter anderem eine Analyse der SIFAP-Studie, durchgeführt an der Universität Greifswald, zeigt, gibt es einige Schlaganfälle bei jungen Patientinnen und Patienten, bei denen vorher keine oder nur sehr wenige Risikofaktoren bekannt waren (siehe Abbildung 7). (38) Dies zeigt eine Besonderheit des jungen Schlaganfalls auf: Eine Reihe von Ätiologien (wie beispielsweise die Gefäßdissektion oder Vaskulitiden) ist nicht von den klassischen vaskulären Risikofaktoren beeinflusst.

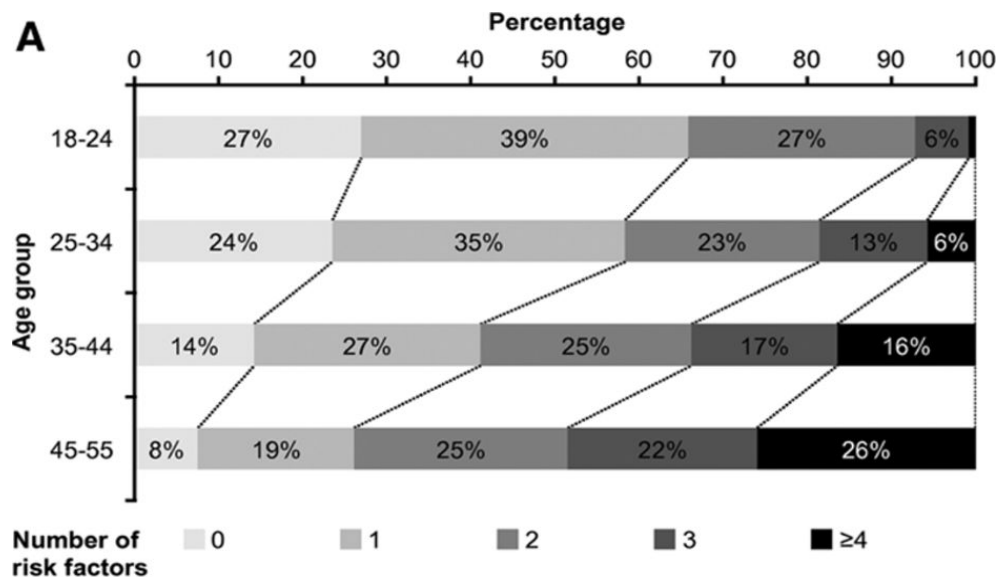


Abbildung 7: Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren in den verschiedenen Altersgruppen in der SIFAP-Studie. (38)

Das Kollektiv an jungen Patientinnen und Patienten ist sehr heterogen und besteht einerseits aus Personen mit bereits klinisch **gut dokumentierten**, klassischen vaskulären Risikofaktoren, welche auch beim Schlaganfall älterer Patientinnen und Patienten beschrieben sind. Zusätzlich dazu weisen einige Personen auch bis dato noch **weniger belegte Risikofaktoren** auf.

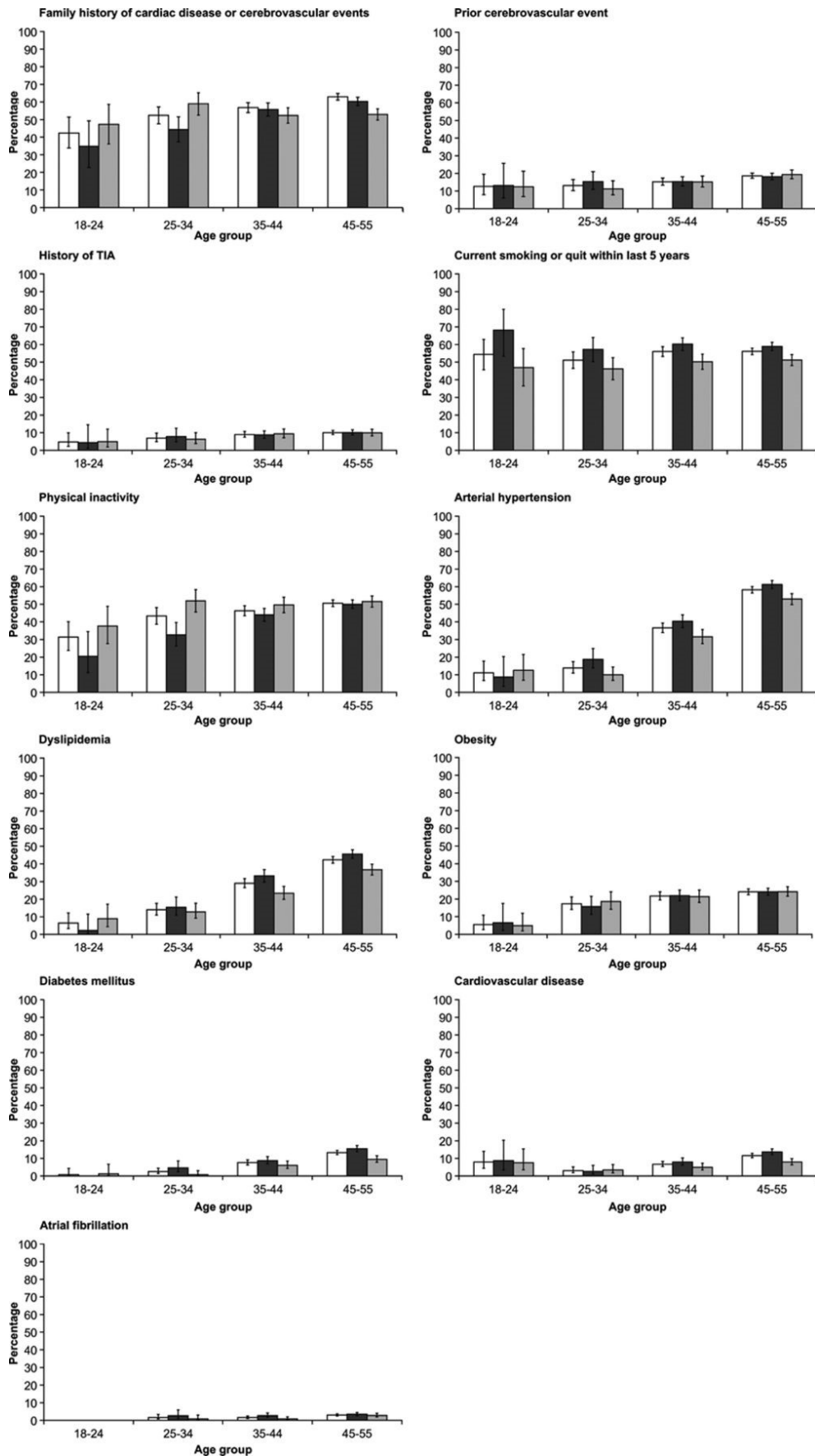


Abbildung 8: Vergleich des Vorkommens gut dokumentierter Risikofaktoren nach Alter und Geschlecht in der SIFAP-Studie (weiß: alle, dunkelgrau: Männer, hellgrau: Frauen). (38)

Zu den **gut dokumentierten, klassischen** Risikofaktoren zählen (siehe Abbildung 8):

- familiäre Belastung,
- Dyslipidämie,
- Rauchen,
- Bluthochdruck,
- körperliche Inaktivität,
- Adipositas,
- koronare Herzerkrankungen,
- Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion <55%),
- Myokardinfarkt,
- TIA,
- Diabetes Mellitus,
- Vorhofflimmern,
- Hormonersatztherapie,
- pAVK.

Beim Vergleich der beiden Geschlechter fällt auf, dass in der Studienpopulation besonders junge Frauen häufig körperlich inaktiv waren, wohingegen Männer häufiger rauchen oder an Diabetes, Dyslipidämie, Bluthochdruck oder vaskulären Erkrankungen litten.

An weniger belegten Risikofaktoren wurde vor allem ein ungesunder Lebensstil bei den Patientinnen und Patienten der SIFAP-Studie gefunden, wobei dieser Faktor in höherem Alter vermehrt zu finden ist. Man hat herausgefunden, dass Personen mit weniger belegten Risikofaktoren nicht nur eine generell erhöhte Mortalität nach durchgemachtem Schlaganfall haben, sondern auch mit häufigeren Rezidiv-Schlaganfällen konfrontiert sind. (49)(50) In Diskussion stehen momentan folgende **weniger belegte** Risikofaktoren (siehe Abbildung 9): (51)

- Akuter oder chronischer Alkoholabusus,
- Infektionen,
- Migräne,
- verkürzte nächtliche Schlafzeit,
- orale Kontrazeptiva,
- Schwangerschaft oder Stillzeit,
- obstruktive Schlafapnoe,
- Neoplasien,
- Nierenfunktionsstörung,
- Antiphospholipidantikörper.

Auch hier konnte man verschiedene Prävalenzen zwischen Männern und Frauen finden: Männer zeigten erhöhte Risiken von Alkoholabusus, verkürzter nächtlicher Schlafzeit und obstruktiver Schlafapnoe, bei Frauen war häufiger eine Migräne bekannt. (38)

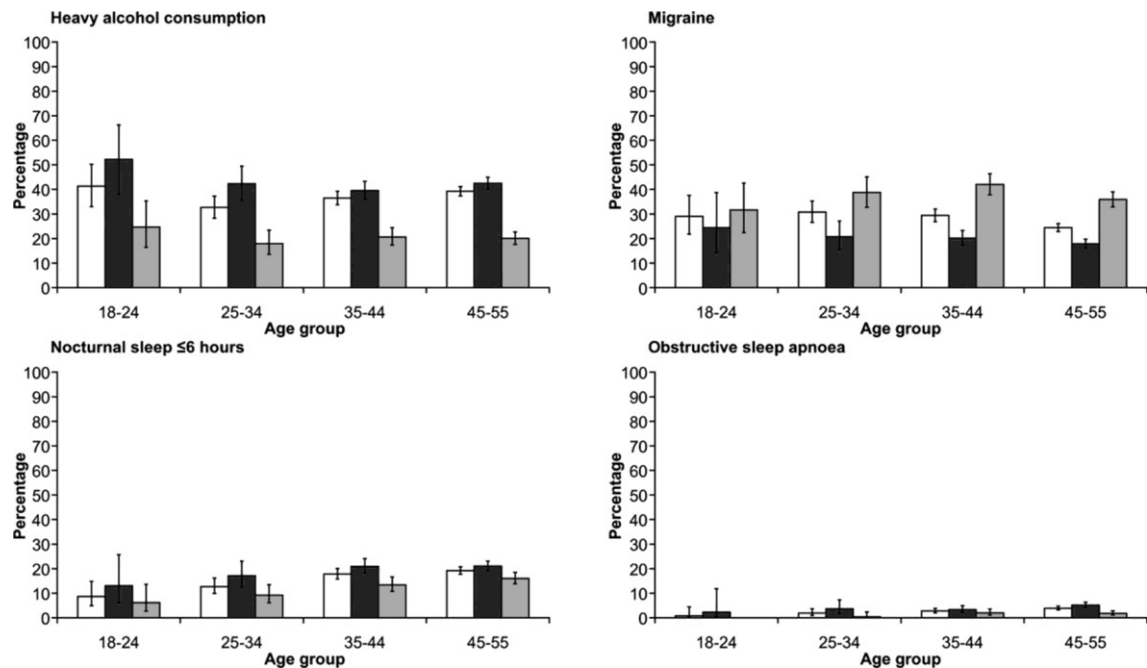
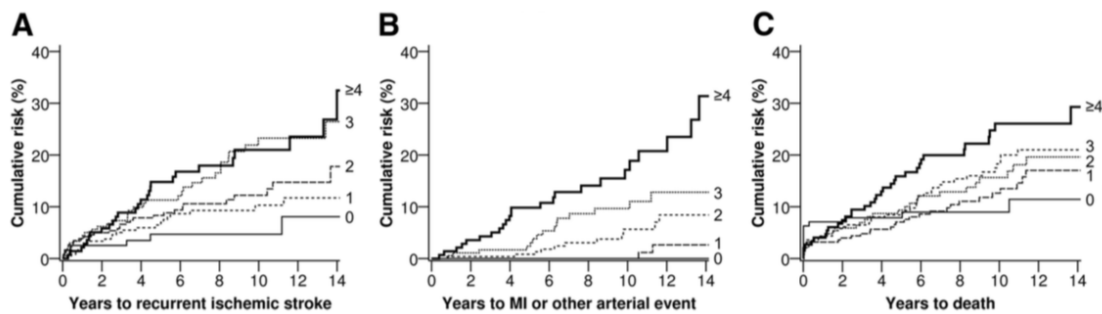


Abbildung 9: Vergleich des Vorkommens weniger gut dokumentierter Risikofaktoren nach Alter und Geschlecht in der SIFAP-Studie (weiß: beide, dunkelgrau: Männer, hellgrau: Frauen). (38)

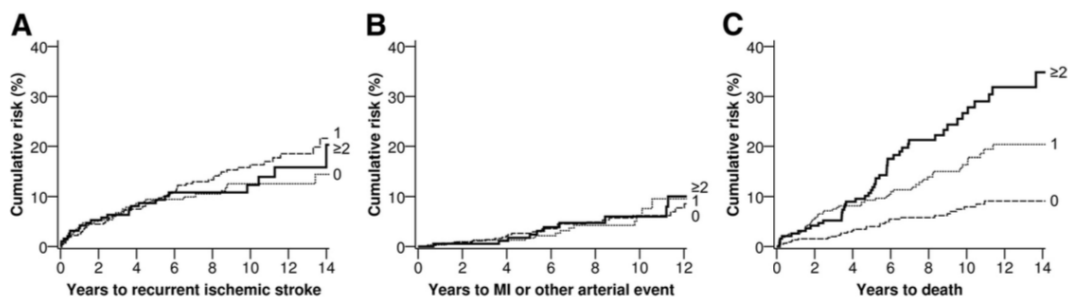
In einer finnischen Studie wurden Schlaganfälle, die auftraten bei Personen mit Risikofaktoren, die gut dokumentiert sind, mit jenen Patientinnen und Patienten, die weniger gut dokumentierte Risikofaktoren aufwiesen, hinsichtlich wiederkehrender ischämischer Infarkte und kardiovaskulärer Ereignisse verglichen.

Weniger gut dokumentierte Risikofaktoren waren nicht mit wiederkehrenden Schlaganfällen oder kardiovaskulären Ereignissen, aber mit einer höheren Mortalitätsrate über die Beobachtungsperiode assoziiert. Im Gegensatz waren die „traditionellen“ Risikofaktoren sowohl mit Rezidiv-Schlaganfällen, anderen kardiovaskulären Ereignissen und erhöhter Mortalität im Verlauf assoziiert (siehe Abbildung 10 Abbildung 11).

Bei allen Patientinnen und Patienten konnte beobachtet werden, dass mit steigendem Alter der Personen alle drei beobachtenden Endpoint-Events häufiger auftraten, als unmittelbar nach dem Ereignis. (38)(51)



**Abbildung 10: Anzahl an gut dokumentierten Risikofaktoren über die Jahre und das kumulative Risiko A: wiederkehrender Schlaganfall B: Myokardinfarkt (MI) oder anderes nicht-zerebrale, arterielle Event C: Tod durch andere Ursachen. (51)**



**Abbildung 11: Anzahl an weniger gut dokumentierten Risikofaktoren über die Jahre und das kumulative Risiko A: wiederkehrender Schlaganfall B: Myokardinfarkt oder anderes nicht-zerebrale, arterielle Event C: Tod durch andere Ursachen. (51)**

Abgesehen von den bereits öfter angeführten Unterschieden zwischen den Geschlechtern gibt es aber auch noch andere Variablen, die die Inzidenz und Mortalität beeinflussen können, wie zum Beispiel geografische, klimatische, ernährungsbezogene oder genetische Unterschiede.

Bei einem geografischen Vergleich Europas konnte herausgefunden werden, dass das mittlere Lebensalter im Süden geringer ist als in Zentraleuropa und im Norden. Außerdem wurden Risikofaktoren wie Diabetes und Vorhofflimmern, aber auch Rauchen, Schlaganfälle in der näheren Verwandtschaft oder vorhergegangene TIAs häufiger vorgefunden als im Norden; dort häufte sich die Dyslipidämie. (52)

### 1.2.3 Besonderheiten in Abklärung und Sekundärprophylaxe

Beim „klassischen“ Schlaganfall bei älteren Patientinnen und Patienten haben sich einige Therapieoptionen bewährt und etabliert. Nachdem die Inzidenz des Schlaganfalls bei jüngeren Personen in den letzten Jahren aber deutlich angestiegen ist und ungefähr 10% aller jungen Schlaganfallpatientinnen und -patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach dem ersten Schlaganfall einen Rezidiv-Schlaganfall erleiden, ist Forschung dahingehend besonders notwendig, um diese Personengruppe nicht nur korrekt initial zu therapieren, sondern auch für diese Patienten- und Patientinnengruppe spezifische Schlaganfallabklärung, Primär- und Sekundärprophylaxe zu betreiben. (53) Dies ist auch besonders wichtig, da andere Lebensschwerpunkte bei diesen Personen im Vergleich zu älteren Patientinnen und Patienten bestehen, wie zum Beispiel Familienplanung sowie Arbeitsfähigkeit.

Noch gibt es wenig Literatur zu den Unterschieden zwischen älteren und jungen Patientinnen und Patienten, weswegen die Therapie und Sekundärprävention weitgehend gleich wie bei Älteren durchgeführt wird. (10)(54)

Man konnte allerdings zeigen, dass besonders die junge Personengruppe von rascher Thrombolyse und Thrombektomie nach ischämischem Ereignis profitiert, eine geringere Morbidität und Mortalität dadurch mit weniger Komplikationen erzielt werden kann. Bei malignen Mediainfarkten, welche aufgrund der Ödembildung und der konsekutiven Raumforderung bei jüngeren Patientinnen und Patienten besonders lebensbedrohlich ist, konnte nachgewiesen werden, dass eine dekompressive Kraniektomie hinsichtlich der Reduktion der Mortalität sowie funktionellem Outcome förderlich ist. (43)

Man konnte bisher herausfinden, dass ebenso wie bei älteren Personen, der Schlaganfall bei der jungen Altersgruppe durch **erhöhte, traditionelle vaskuläre Risikofaktoren** (siehe Kapitel 1.2.2.2) ausgelöst wird. Eine aggressive primäre Prävention in dieser Altersgruppe, mit vor allem einer Modifikation der Lifestyle-Risikofaktoren, wie das Sistieren von Nikotinabusus, einer guten Einstellung von Diabetes Mellitus, Hypertonie sowie Hyperlipidämie könnte somit einen Teil der Schlaganfälle reduzieren. Spezifische Guidelines dahingehend in dieser Population existieren aber bis jetzt noch nicht. (55)(56)

Nachdem der Anteil **kryptogener Schlaganfälle** wie oben erwähnt noch einen sehr großen Teil in dieser Gruppe ausmacht, ist weitere Forschung notwendig, um individualisierte Abklärung der Schlaganfallursachen zu ermöglichen und noch derzeit unbekannte ätiologische Faktoren zu identifizieren. (43)

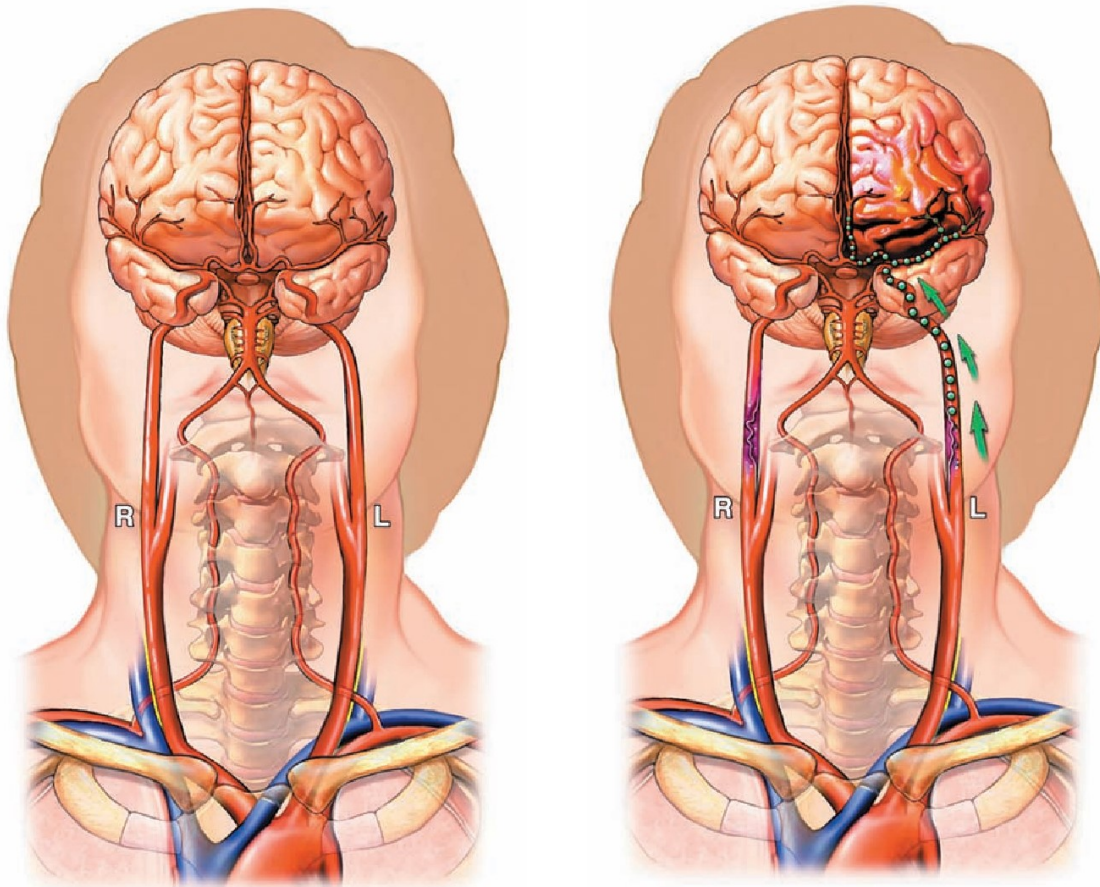
Ein spezifische Risikofaktor für junge Menschen ist der Missbrauch illegalen Drogen. Ein Drogen-Screening von gefährdeten Personengruppen, also bei jenen, wo Vorgeschichte oder Anamnese dahingehend aussagekräftig sind, bei kryptogenem Schlaganfall ist daher mittlerweile empfohlen. (57)

Wie bereits oben erwähnt, ist das PFO ein potenzieller Auslöser von Schlaganfällen, besonders relevant bei jüngeren Patientinnen und Patienten, wo weder andere mögliche Auslöser, noch relevante vaskuläre Risikofaktoren identifiziert werden können. Da allerdings rund jeder vierte Mensch ein PFO ausweist und das Lebenszeitrisko, einen Schlaganfall zu erleiden, dadurch nicht signifikant erhöht ist, konnte gezeigt werden, dass jüngere Patientinnen und Patienten mit kryptogenem Schlaganfall deutlich häufiger ein PFO aufweisen als gesunde Vergleichskohorten. (58)

In der Differenzierung, ob ein diagnostiziertes PFO der Auslöser eines ischämischen Schlaganfalls sein könnte, ist der Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Score hilfreich. Bei einem Score über 7 ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass ein PFO den ischämischen Schlaganfall verursacht hat. (59)(60)

Maligne Tumoren stellen bei Patientinnen und Patienten im jungen Alter ebenso einen "nicht-klassischen" Risikofaktor dar. Die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall bei nachgewiesener malignen Neoplasie, ist um rund 50% erhöht. Derzeit wird ein allgemeines Screening von jungen Schlaganfallpatientinnen und Schlaganfallpatienten allerdings nicht in aktuellen Leitlinien empfohlen. (43)(61)

Bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall sind in der Abklärung auch genetische Risikofaktoren und Erkrankungen und eine vorbestehende Migräne relevant. Schlaganfälle können in dieser Gruppe besonders gehäuft auch durch Dissektionen der extrakraniellen Arterien, das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom oder auch schwangerschaftsassoziiert ausgelöst werden. (43)



© NUCLEUS MEDICAL MEDIA INC / ALAMY STOCK PHOTO

**Abbildung 12: Links: Normale Anatomie der zervikalen Gefäße. Rechts: Dissektion der A. carotis interna beidseits mit einem resultierenden Embolus der Dissektion links. Darstellung des Verschleppungsverlaufes des Embolus in den linken Frontallappen mit resultierendem ischämischem Schlaganfall. (107)**

## 1.2.4 Verlauf und Langzeitfolgen

Ein Schlaganfall bei jungen Menschen hat, wenn es zu körperlichen oder psychischen Einschränkungen kommt, langwierige, oft auch kostspielige und einschneidende Folgen für die Person selbst und ihr Umfeld. (62)

Innerhalb des ersten Monats nach einem ischämischen Schlaganfall sterben in den USA 8-12% aller Patientinnen und Patienten. Das höchste Mortalitätsrisiko haben die Personen, die einen weiteren Schlaganfall erlitten haben: in einer finnischen Studie hat sich die Mortalitätsrate dieser Gruppe verdoppelt. (41)

Ungefähr 80% aller Patientinnen und Patienten schaffen es, nach Entlassung aus dem Krankenhaus, wieder selbständig zu werden. (63) Die häufigsten Folgen nach nur sechs Monaten sind Einschränkungen im Alltag (26%), Bewegungseinschränkungen ohne Assistenz (30%) und Depressionen (35%). (7) Schmerzen, soziale Isolation, Störungen des Erinnerungsvermögens, Epilepsie und Schlafprobleme stellen weitere schwerwiegende Langzeitfolgen dar, die häufiger bei Patientinnen und Patienten mit durchgemachtem Schlaganfall auftreten als in Vergleichskohorten.

Schlafprobleme sind bereits bekannte Langzeitfolgen bei älteren Patientinnen und Patienten, wurden jetzt aber auch bei Jüngeren nachgewiesen. Sie weisen meist auf eine schlechtere funktionelle Langzeitprognose hin, sogar zehn Jahre nach dem Schlaganfall. (64)

Bei einer Langzeitkontrollstudie aus Norwegen wurden Patientinnen und Patienten über 12 Jahre untersucht. Einschränkungen des Erinnerungsvermögens konnten zu 41% nachgewiesen werden, zu 19% Angst, 29% Depression, Schlafprobleme zu 36% und 13% hatten mindestens einen epileptischen Anfall. (62) Auch in weiteren Studien konnten ähnliche Langzeitfolgen zu einem ähnlichen Prozentwert gefunden werden.

Besonders bei Patientinnen und Patienten im arbeitsfähigen Alter kann ein Schlaganfall besonders schwerwiegend für die Lebensqualität sein, wenn die Arbeitsfähigkeit nicht mehr gegeben ist und sie in einen finanziellen Notstand kommen. Einer Studie aus Norwegen hat allerdings gezeigt, dass die Personen, die einen Schlaganfall ohne psychische oder körperliche Folgeschäden erlitten haben, zu einem gleichen Prozentsatz wie

Kontrollkohorten Vollzeit gearbeitet haben, nämlich 58%. In anderen Studien wurden vergleichbare Werte von 42-56% beobachtet. (62)(65)(66)

Zwei Faktoren spielen eine wichtige Rolle beim Verlauf: Das Alter und die Schwere des Schlaganfalls. Ältere Personen sind häufiger und auch schwerwiegender nach einem Schlaganfall eingeschränkt, die Sterblichkeit im Krankenhaus ist auch höher. Das Alter hat einen relevanten Einfluss auf die Rehabilitation und das Wiedererlangen der Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten vollziehen zu können.

Weitere Faktoren, die den funktionellen Langzeitverlauf negativ beeinflussen, sind große Infarkte im Bereich der A. cerebri anterior oder posterior, sowie bilaterale Läsionen, Dissektionen der A. carotis interna, sowie geringe High Density Lipoprotein (HDL)-Level. (63)

Trotz dieser Studien gibt es sowohl zur Ätiologie, aber auch besonders bezüglich der Langzeitfolgen des Schlaganfalls im jüngeren Erwachsenenalter nur unzureichende Daten. Wichtige Fragestellungen für die Zukunft in diesem Gebiet sind: welche Risikofaktoren, Komorbiditäten, genetische oder sonstige, noch unbekannte Einflussfaktoren führen zu einem Schlaganfall in jungem Alter und vor allem: welcher der Faktoren hat langfristig Einfluss auf Mortalität und Morbidität der Patientinnen und Patienten, oder führt sogar zu einem erneuten vaskulären Rezidivereignis?

Diese Informationen sind nicht nur ausschlaggebend für die akute Therapie eines im jungen Alter erlittenen Schlaganfalls, sondern sind besonders in der primären und sekundären Prävention essentiell.

#### **1.2.4.1 SIFAP und SIFAP-FIND**

Im Zeitraum vom April 2007 bis Januar 2010 wurde an 47 verschiedenen medizinischen Zentren in 15 verschiedenen Ländern die prospektive Studie *Stroke in Young Fabry Patients (SIFAP)* durchgeführt, welche in erster Linie den Zusammenhang zwischen einem Schlaganfall bei Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren und dem Morbus Fabry, einer Stoffwechselerkrankung, untersuchte.

In die Studie wurden insgesamt 5023 Patientinnen und Patienten in ganz Europa eingeschlossen (siehe Tabelle 2).

(67)(68) Die erhobenen Daten konnte in einer großen Reihe von Untersuchungen verwendet werden. (11)

Es wurden verschiedene Schlaganfall-Ätiologien untersucht, wie zum Beispiel PFO bei jung erlittenem kryptogenen Schlaganfall (69), vaskulären Risikofaktoren und einer zervikalen Arteriendissektion bei jungen Personen (70), familiärer Vorbelastung und den unterschiedlichen Schlaganfallssubtypen (71), sowie einer Atherosklerose in intrakraniellen im Vergleich zu extrakraniellen Gefäßen und jung erlittenem Schlaganfall. (72) Zusätzlich dazu wurden die Ergebnisse hinsichtlich der Bedeutung des Auftretens von Lifestyle-Risikofaktoren (38), von Migräne als mögliches, frühes Zeichen eines beginnenden Schlaganfalls (73), und auch von depressiven Symptomen (74) untersucht, sowie bildgebenden Veränderungen im MRT (75) bei jungen Patientinnen und Patienten verglichen.

Nun wurde eine umfangreiche Folgestudie, aufbauend auf dem ursprünglichen Studienkollektiv, initiiert.

Die erste Kohortenuntersuchung wurde im August 2018 in Graz gestartet. Diese Folgestudie namens *Stroke in Young Fabry Patients – Follow-up of Post-Ischemic Consequences and Neurological Disability (SIFAP-FIND)* beschäftigt mittels eines langfristigen Follow-Up 10 Jahre nach dem Erstereignis mit den Langzeitfolgen der in SIFAP inkludierten Patientinnen und Patienten (siehe Methoden).

<b>Abteilung</b>	<b>Stadt</b>	<b>Land</b>
Universitätsklinikum für Neurologie	Graz	Österreich
Department of Neurology, Universitaetsklinik fuer Neurologie Innsbruck	Innsbruck	Österreich
Wagner-Jauregg Linz, Department of Neurology	Linz	Österreich
Christian-Doppler-Klinik, Department für medizin. Studien	Salzburg	Österreich
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Abteilung für Neurologie	Wien	Österreich
Middelheim General Hospital, Dept. of Neurology/Memory Clinic	Antwerpen	Belgien
UZ Gasthuisburg Hospital	Leuven	Belgien
Department of Neurology, University Hospital Sestre Milosrdnice	Zagreb	Kroatien
Helsinki University Central Hospital, Department of Neurology	Helsinki	Finnland
Hopital Neurologique de Lyon, Service d'urgences Neurovasculaires	Lyon	Frankreich
Department of Neurology, S. Khechinashvili University clinic of Tbilisi state medical university	Tbilisi	Georgien
Department of Neurology, Kreiskrankenhaus Altenburg	Altenburg	Deutschland
Department of Neurology, Klinikum Hohe Warte	Bayreuth	Deutschland
Dept. of Neurology, Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Klinikum Neukölln	Berlin	Deutschland
Charite Campus Benjamin Franklin, Dept. of Neurology	Berlin	Deutschland
Klinikum Bremen Mitte gGmbH, Neurologische Klinik	Bremen	Deutschland
Department of Neurology, Allgemeines Krankenhaus Celle	Celle	Deutschland
Department of Neurology, Klinikum Chemnitz gGmbH	Chemnitz	Deutschland
Department of Neurology, Universitaetsklinikum Carl Gustav Carus	Dresden	Deutschland
Heinrich-Heine University Duesseldorf, Dept. of Neurology	Düsseldorf	Deutschland
Dept. of Neurology, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität	Frankfurt	Deutschland
University of Giessen-Marburg Dept. of Neurology	Gießen	Deutschland
Department of Neurology, Ernst-Moritz-Arndt-University	Greifswald	Deutschland
Dept. of Neurology, Martin-Luther-Universität, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie	Halle(Saale)	Deutschland
Department of Neurology S10, Universitaetsklinikum Hamburg-Eppendorf	Hamburg	Deutschland
University of Heidelberg, Department of Neurology	Heidelberg	Deutschland

Department of Neurology, Universitaetsklinikum Jena	Jena	Deutschland
University Schleswig-Holstein, Dept. of Neurology	Kiel	Deutschland
Department of Neurology, Universitaetsklinikum Leipzig	Leipzig	Deutschland
Department of Neurology, Universitaetsklinikum Giessen und Marburg GmbH	Marburg	Deutschland
University of Muenster, Dept. of Neurology	Münster	Deutschland
Dept. of Neurology, Ökumenisches Hainich Klinikum gGmbH	Mühlhausen	Deutschland
Ludwig-Maximilians-University of Munich, Dept. of Neurology	München	Deutschland
Department of Neurology, Klinik und Poliklinik für Neurologie	Regensburg	Deutschland
University of Rostock, Department of Neurology	Rostock	Deutschland
Department of Neurology, University Tuebingen	Tübingen	Deutschland
University of Ulm, Department of Neurology	Ulm	Deutschland
The Adelaide and Meath Hospital, Department of Neurology	Dublin	Irland
Dept. of Neurology, Ospedale Maggiore Policlinico	Milan	Italien
Neuromedical Ward, Mater Dei Hospital	Msida	Malta
Institute of Psychiatry and Neurology, Dept. of Neurology	Warschau	Polen
Centro Hospitalar de Lisboa Central, Servico de Neurologia	Lissabon	Portugal
Department of Neurology, Hospital Universitario La Paz	Madrid	Spanien
Stroke Prevention Research Unit, Dept. of Clinical Neurology, University of Glasgow, Southern General Hospital	Glasgow	Vereintes Königreich
Stroke Prevention Research Unit, John Radcliffe Hospital	Oxford	Vereintes Königreich

**Tabelle 2: Teilnahmezentren der SIFAP-Studie. (108)**

## 2 Material und Methoden

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen der prospektiven Folgestudie: *Stroke in Young Fabry Patients – Follow-up of Post-Ischemic Consequences and Neurological Disability* (SIFAP-FIND) erhoben. Diese knüpft an die SIFAP-Studie an, welche an 47 Zentren in 15 europäischen Ländern in einem Zeitraum vom April 2007 bis Januar 2010 durchgeführt wurde und 5023 Patientinnen und Patienten umfasste. Es handelte sich um eine prospektive Studie, die in erster Linie die Prävalenz von Morbus Fabry in jungen Patientinnen und Patienten untersuchte, die sich im Alter zwischen 18 und 55 Jahren befanden und einen ischämischen, hämorrhagischen Schlaganfall, oder eine TIA erlitten haben. (11)(38)

Im Zuge der SIFAP-FIND-Studie werden die Patientinnen und Patienten, die in die erste Studie eingeschlossen waren, im Rahmen einer ausführlichen ambulanten Verlaufskontrolle rund zehn Jahre nach dem initialen zerebrovaskulären Ereignis untersucht. SIFAP-FIND hat in Graz 2018 begonnen und wird auch, wie die vorangegangene Studie SIFAP, auf andere Zentren erweitert. Hierfür werden an den damals teilnehmenden Zentren alle Patientinnen und Patienten zu einer Kontrolluntersuchung eingeladen.

Das Ziel von SIFAP-FIND ist es, unterschiedlichste Langzeitfolgen nach einem Schlaganfall im jungen Erwachsenenalter zu erfassen. Darunter fallen neurologische Defizite wie Störungen der Motorik, Sensibilität oder des Sprechens, kognitive und neuropsychologische Beeinträchtigungen, sowie sozioökonomische Folgen (wie beispielsweise hinsichtlich der Erwerbstätigkeit oder des Führerscheinstatus). Weiter werden koexistierende Erkrankungen, vaskuläre Risikofaktoren, vaskuläre Rezidivereignisse, sowie die Dauermedikation erfasst. Diese Informationen der Langzeitfolgen und des Auftretens vaskulärer Rezidivereignisse in Kombination mit Kofaktoren wären äußerst relevant, um die Betreuung von Schlaganfallpatientinnen und Schlaganfallpatienten, besonders im Langzeitverlauf, in der klinischen Praxis zu verbessern.

Für die vorliegende Diplomarbeit wurden die Daten von insgesamt 32 Patientinnen und Patienten genutzt. Diese stammen aus jenem Teil des Patientinnen- und Patientenpools der SIFAP-Studie, welche an der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz behandelt wurden.

## ***2.1 Selektion und Einschlusskriterien***

In die SIFAP-Studie wurden erwachsene Patienten und Patientinnen im Alter zwischen 18 und 55 Jahren eingeschlossen, welche in einem der Teilnahmezentren (siehe Tabelle 2) innerhalb der letzten drei Monate vor Einschluss in die Studie an einer TIA oder einem akuten, ischämischen Schlaganfall behandelt wurde. Bestätigt wurde ein solches zerebrovaskuläres Ereignis entweder anhand einer Bildgebung mittels MRT, oder falls dieses negativ war, wenn die Diagnose dennoch von einer erfahrenen Neurologin / einem erfahrenen Neurologen gestellt wurde. (67)(38)

Bei SIFAP-FIND wurden grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten aus SIFAP erneut eingeladen. Ausgeschlossen wurden jene Patientinnen und Patienten aus SIFAP-FIND, welche ursprünglich einen hämorrhagischen Schlaganfall erlitten haben, Personen, bei welchen die Patientinnen- und Patientendaten fehlen, sowie jene, bei welchen sich nach retrospektiver Zusammenschau der klinischen Dokumentation nicht bestätigte, dass es sich beim ursprünglichen Ereignis um einen ischämischen Schlaganfall handelte und schlussendlich jene Personen, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind (siehe Abbildung 13).

## ***2.2 Studiendesign und Datenerhebung***

Bei SIFAP wurden die Patientinnen und Patienten einer vaskulären und kranialen Bildgebung unterzogen, es wurde ein EKG, ein Herzultraschall und eine genetische Testung auf Morbus Fabry durchgeführt. Des Weiteren wurde ein erweitertes Labor bei allen veranlasst, welches ein Blutbild, Blutfette, Glukose, HbA1c, Lebertransaminasen, Kreatinin, Elektrolyte, Albumin im Serum, CRP, ANAs, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, Rheumafaktoren, Faktor-V-Mutation, Prothrombin-Mutation und Antiphospholipid-Antikörper einschloss.

SIFAP-FIND plant die Erfassung von standardisierten klinischen Daten wie Gewicht, Größe, Hüft- und Taillenumfang, Blutdruck, Puls und die Körpertemperatur, ebenso Demografische wie das Alter und das Geschlecht, sowie die Art des Erstereignisses. Außerdem wurde eine Sonografie der Halsgefäße, einschließlich der Intima-Media-Dicke

der A. carotis communis, gemessen, sowie ein EKG geschrieben. Eine neurologische Untersuchung wurde durchgeführt, die Patientinnen und Patienten gemäß mRS sowie NIHSS eingestuft, Folgeerkrankungen nach dem Schlaganfall sowie Risikofaktoren und Medikamenteneinnahme wurden anamnestisch erhoben. Bei der Auswahl der anamnestisch erhobenen Komorbiditäten, sowie Risikofaktoren orientierten wir uns an den in der Einleitung benannten Risikofaktoren und Komorbiditäten für Schlaganfälle bei jungen Personen, wie sie bei Publikationen an der Helsinki University sowie der University of Tuzla definiert sind. (49)(50)(51)

Patientinnen und Patienten wurden zur Depressions- oder Migränegruppe gezählt, wenn entsprechende Krankheitssymptome innerhalb der letzten 12 Monaten bestanden. Es wurde sowohl regelmäßiger Alkoholkonsum (>1 Getränk pro Woche) als auch die Häufigkeit exzessiven Alkoholkonsums (Häufigkeit von >5 Getränken pro Tag) erhoben. Die Definition der geringen, körperlichen Aktivität ist weniger als 30 Minuten Sport pro Woche. Bei der Adipositas haben wir uns gemäß der Definition der WHO an den BMI-Ergebnissen orientiert und hierbei eine Einteilung in prä-adipös, sowie adipös getroffen. (76)

Darüber hinaus wurden auch reproduktionsmedizinische Faktoren (Anzahl der Schwangerschaften und Geburten vor und nach Erstereignis) bei den weiblichen Teilnehmerinnen erhoben.

Zusätzlich wurde eine Kontroll-MRT des Gehirnschädels und eine neuropsychologische Testung durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienkollektiv

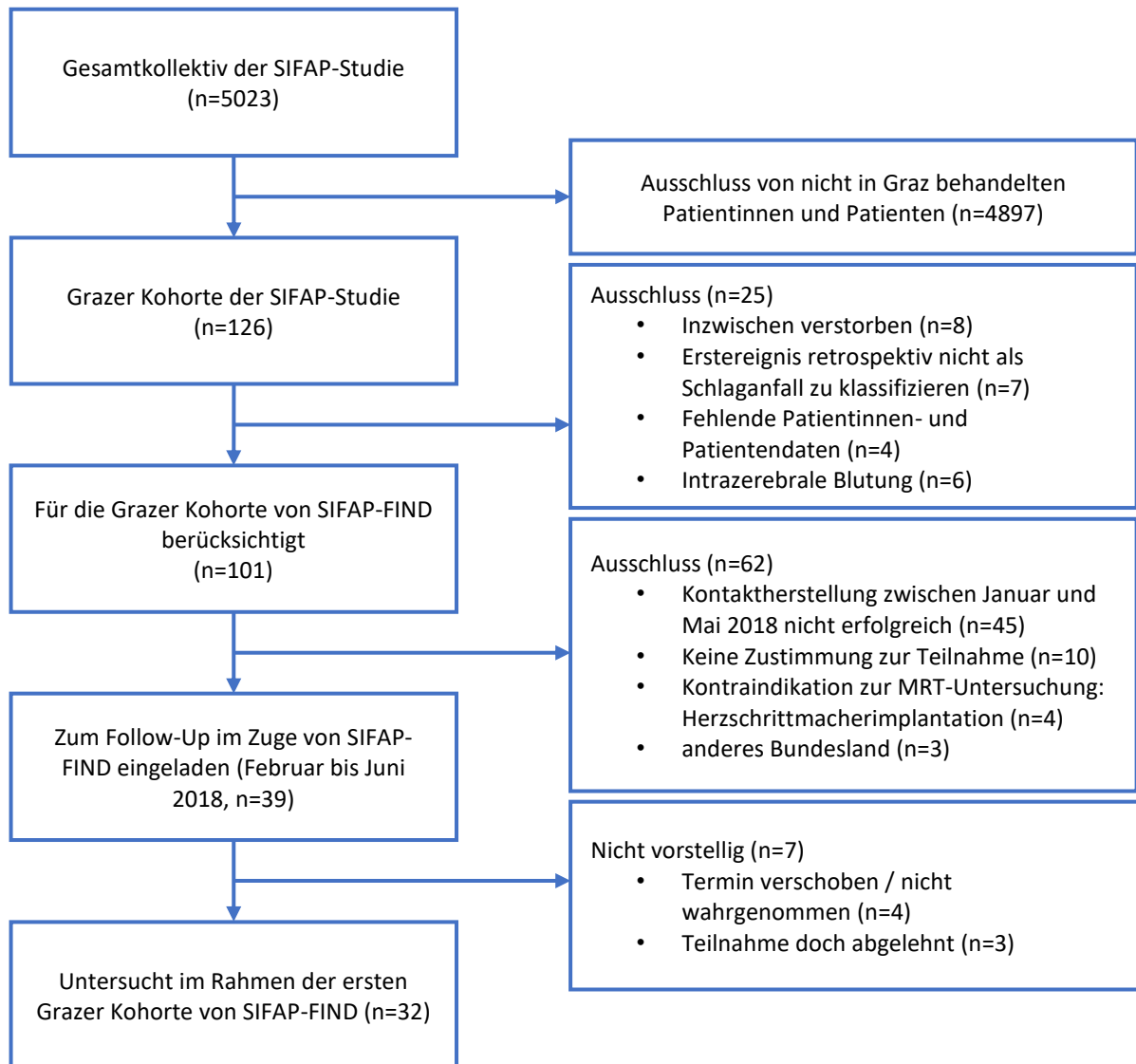


Abbildung 13: Flowchart des Studienkollektivs der ersten Grazer Kohorte (Februar bis Juni 2018) von SIFAP-FIND.

Aus dem Gesamtkollektiv der 5023 Patientinnen und Patienten aus der multizentrischen SIFAP-Studie wurden insgesamt 126 Personen in Graz behandelt. Aus dieser Kohorte wurden anhand unserer Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Methoden) 25 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen. Von den 25 Personen sind 8 im Laufe der letzten 10 Jahre verstorben (siehe Tabelle 3), 7 haben keinen Schlaganfall erlitten, bei 4 Personen sind die Kontaktdaten fehlend und 6 Personen hatten eine intrazerebrale Blutung erlitten.

<b>Todesursache (n=7)</b>	<b>Geschlecht</b>
Mediainfarkt der Gegenseite sechs Monate nach Index-Schlaganfall bei vorbekanntem Bronchialkarzinom	weiblich
Bakterielle Meningitis nach fulminanter Subarachnoidalblutung	männlich
Terminale Herzinsuffizienz nach Urosepsis	männlich
Nierenversagen als Komplikationen einer Pankreas/Nieren-Transplantation	weiblich
Sepsis bei Leukämie (B-Chronische Lymphatische Leukämie / Prolymphozytenleukämie)	männlich
Folgen eines Endometriumkarzinoms	weiblich
Intrazerebrale Blutung (Sekundärereignis)	männlich
unbekannt	männlich

**Tabelle 3: Todesursachen der verstorbenen Grazer Patientinnen und Patienten der SIFAP-Studie im Zeitraum zwischen Erstereignis und Kontaktaufnahme 2018. (ca. 10 Jahre)**

Aus dem nun verbleibenden Kollektiv von 101 Männern und Frauen zwischen Februar und Juni 2018 konnten 62 weitere Personen aus der Grazer Kohorte nicht untersucht werden, nachdem der Erstkontakt im Zeitraum zwischen Januar und Mai 2018 bei 45 Personen nicht möglich war, 10 Personen nicht an SIFAP-FIND teilnehmen wollten, 4 Personen eine MRT-Kontraindikation (bei allen ein Herzschrittmacher) aufwiesen, sowie weitere drei Personen inzwischen in einem anderen Bundesland wohnhaft sind. Somit wurden insgesamt 39 Personen erfolgreich zur SIFAP-FIND-Studie eingeladen; von diesen sind sieben nicht zum Follow-Up erschienen, davon schlossen drei eine weitere Teilnahme an SIFAP-FIND aus.

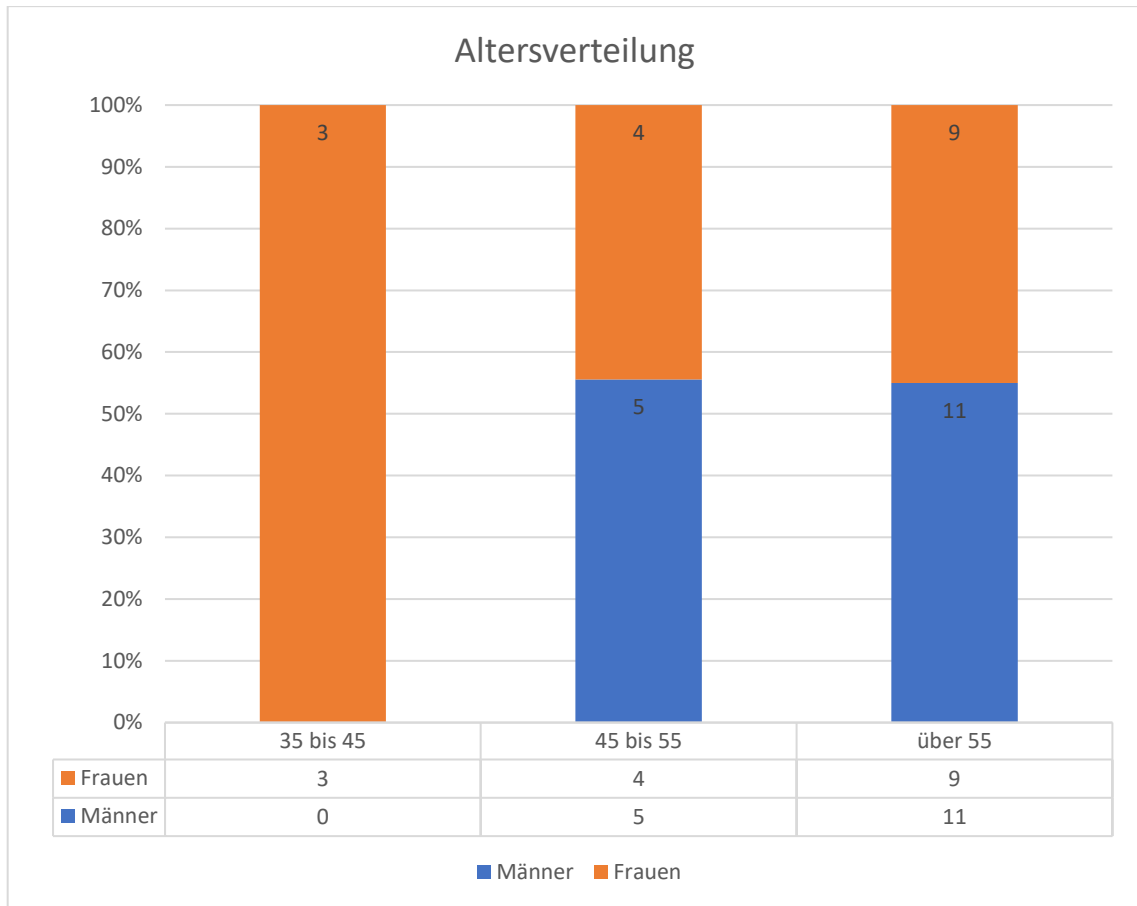
Schlussendlich konnten im Zuge einer ausführlichen ambulanten Untersuchung 16 weibliche und 16 männliche Personen in SIFAP-FIND inkludiert werden (siehe Tabelle 4).

<i>N (Studienkollektiv)</i>	<b>Zerebrovaskuläres Ereignis</b>	<b>n=32</b>
<b><i>Männlich, Zahl (%)</i></b>	<b>16 (50%)</b>	
	Ischämischer Infarkt (ICD-10-I63)	13 (40,6%)
	zerebrale transitorische Ischämie (ICD-10-G45)	3 (9,4%)
<b><i>Weiblich, Zahl (%)</i></b>	<b>16 (50%)</b>	
	Ischämischer Infarkt (ICD-10-I63)	12 (37,5%)
	zerebrale transitorische Ischämie (ICD-10-G45)	4 (12,5%)

**Tabelle 4: Demographie des Studienkollektivs: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmern bei SIFAP-FIND, aufgeteilt nach Geschlecht und Ätiologie (ICD-10).**

Die Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung im Mittel 55 Jahre alt (Spannweite: 36-67 Jahre), wobei die teilnehmenden Männer mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren (Spannweite: 45-67 Jahre) tendenziell älter als die Frauen waren (Durchschnitt: 52 Jahre, Spannweite: 36-62 Jahre).

Um die Altersverteilung vergleichend darzustellen, wurde die Stratifizierung in drei Gruppen eingeteilt: Die meisten Teilnehmenden befanden sich also bei beiden Geschlechtern über 55 Jahre, wobei bei den Frauen 19% unter 45 Jahre alt sind; bei den Männern gibt es in der Gruppe zwischen 35 und 45 Jahren keine Teilnehmenden (siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14: Altersverteilung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, aufgeteilt auf drei Altersgruppen sowie nach Geschlecht.**

### 3.2 Klinische Daten

Bezüglich des Schweregrades der Einschränkungen nach dem ersten Schlaganfall wurden zwei Scores bei unseren Probandinnen und Probanden erhoben.

Einerseits handelt es sich hierbei um den **NIHSS** (National Institutes of Health Stroke Scale). Dieser dient zur Beurteilung neurologischer Defizite der Person bei einem Schlaganfall, wobei anhand von mehreren möglichen Defiziten bis zu 42 Punkte vergeben werden. Es fließen folgende Faktoren ein: Vigilanz, Orientierung, Befolgen von Aufforderungen, Okulomotorik, Gesichtsfeld, Fazialisparese, Arm- und Beinmotorik, Extremitätenataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie, Neglect. Die Summe der Punkte korreliert mit der Ausdehnung des Schlaganfalls.

Von unseren Patientinnen und Patienten wurde bei 84% der Personen ein NIHSS von 0 festgestellt, 13% zeigten 1-2 Punkte, eine Patientin hatte einen NIHSS von 10.

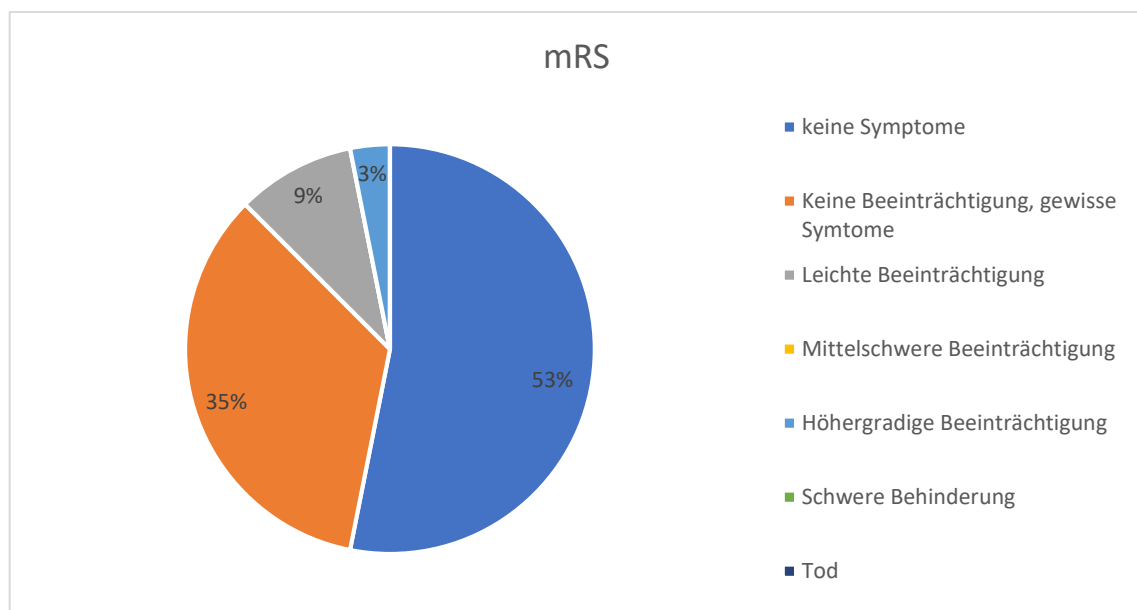
Der zweite Score ist der **mRS** (modified Rankin Scale). Im Gegensatz zum NIHSS, welcher explizit ein Scoring für Schlaganfallsymptomatik darstellt, befasst sich der mRS mit dem Grad der Beeinträchtigung nach einer Erkrankung.

Die Skala reicht von 0 bis 6 und zeigt in diesen sieben Schritten Funktionalitätsdifferenzen zwischen keiner Symptomatik und somit vollkommener Gesundheit und dem Tod an (siehe Tabelle 5).

Wert	Bedeutung
0	keine residuelle Symptomatik
1	residuelle Symptome ohne Beeinträchtigung im Alltag
2	Leichte Beeinträchtigung Versorgung selbständig, Einschränkungen im Alltag
3	mittelschwere Beeinträchtigung Versorgung mit Hilfeleistung, Bewegung ohne Hilfe möglich
4	Höhergradige Beeinträchtigung Bei Körperpflege sowie Bewegung auf Hilfe angewiesen
5	schwere Beeinträchtigung Bettlägerig, inkontinent, permanente Hilfe notwendig
6	Tod

Tabelle 5: modified Rankin Scale.

53% der Probandinnen und Probanden wiesen einen mRS-Wert von 0 auf, 35% einen mRS von 1. 9% erhielten zwei Punkte, was einer leichten Beeinträchtigung entspricht und eine Patientin zeigte einen mRS von 4, entsprechend einer schweren Beeinträchtigung. (siehe Abbildung 15).

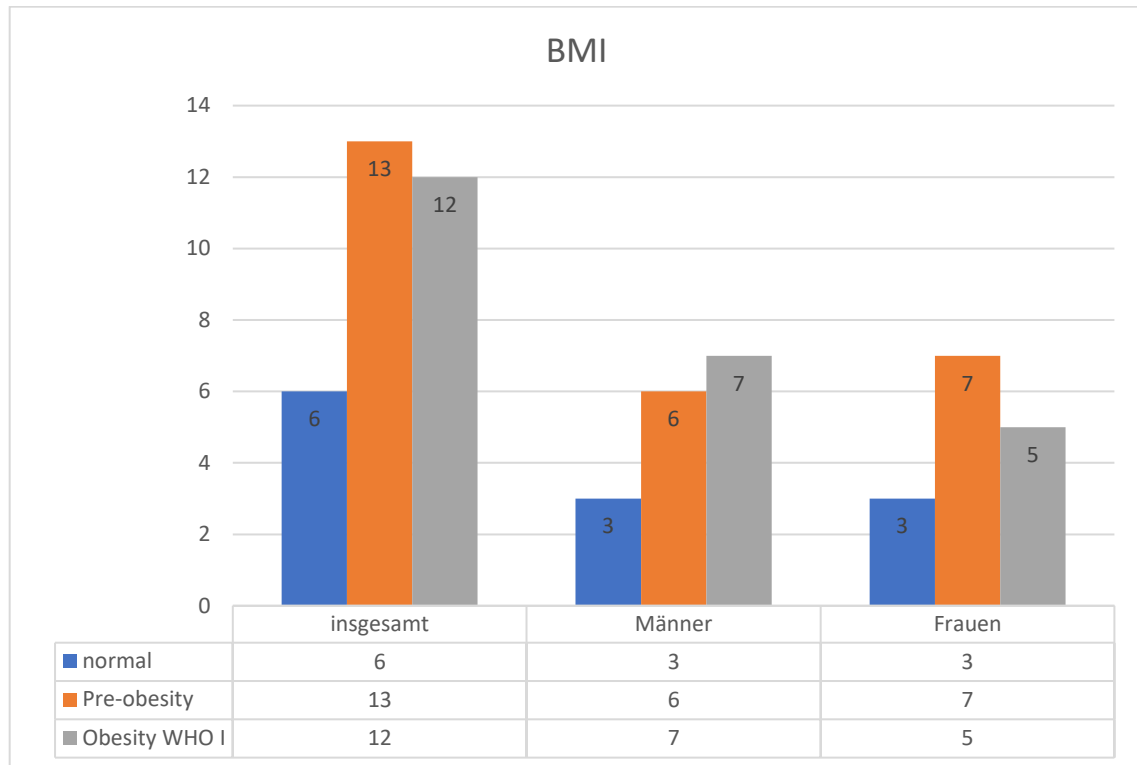


**Abbildung 15: mRS-Werte im Studienkollektiv.**

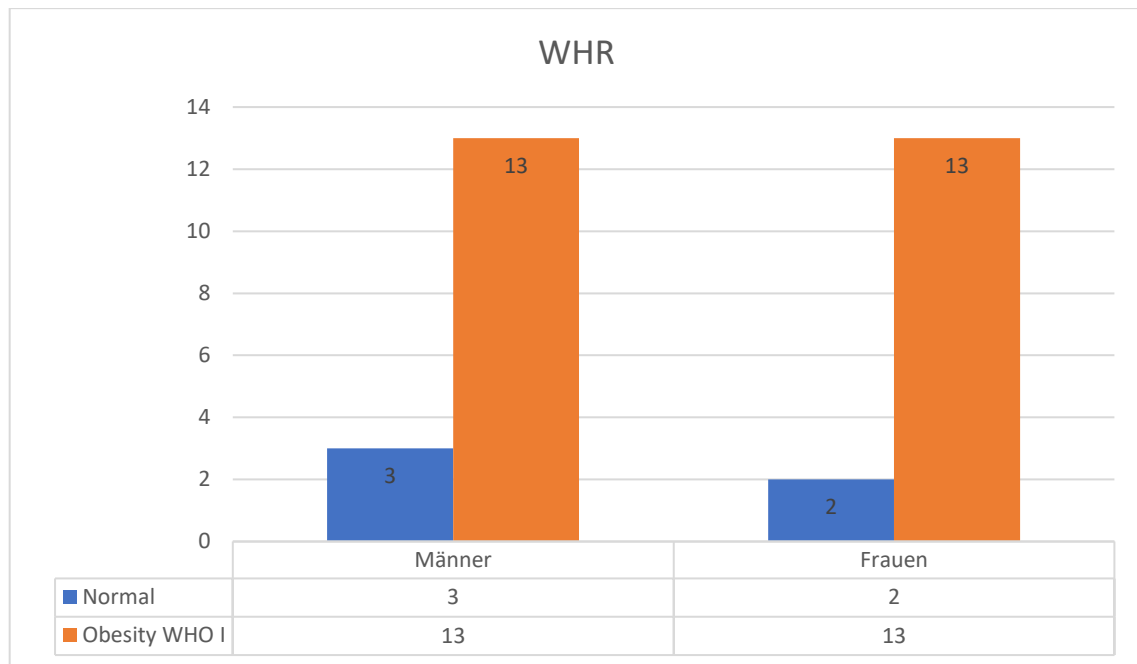
Werte, die außerdem im Rahmen von SIFAP-FIND bei den Patientinnen und Patienten erhoben wurden, sind unter anderem die Größe, das Gewicht, sowie der Hüft- bzw. Taillenumfang, um Body-Maß-Index (BMI) und Waist-to-hip-ratio (WHR) zu bestimmen.

Beide zeigen deutlich, dass in dem Studienkollektiv sehr viele Personen übergewichtig sind. Betrachtet man den BMI-Wert, welcher sich aus Körpergröße und Gewicht der Personen zusammensetzt, sieht man, dass nur 19% aller normalgewichtig sind, die restlichen sind entweder präadipös ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ), mit insgesamt 13 Personen, oder adipös ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), mit 12 Personen. Es zeigen sich keine merkbaren Unterschiede zwischen den Geschlechtern (siehe Abbildung 16).

Betrachtet man die WHR, welche eine Grenze zu adipös bei Frauen ab einem Wert von 0.85, bei Männern ab 0.9 zieht, zeigt sich auch hier deutlich, dass nur 3 von 16 Männern (19%) und nur 2 von 15 Frauen (13%) eine normale WHR aufweisen, jeweils 13 der Männer und Frauen haben hier erhöhte Werte (siehe Abbildung 17).

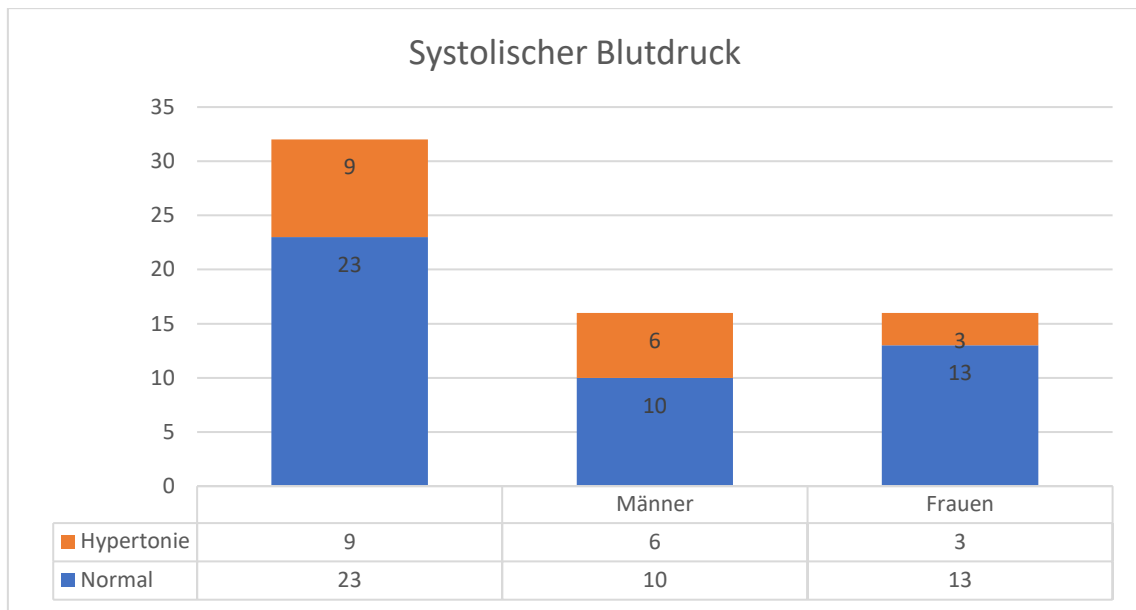


**Abbildung 16: BMI-Verteilung im Studienkollektiv, eingeteilt nach normal ( $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ) prä-adipös ( $< 25 \leq 30 \text{ kg/m}^2$ ) und adipös ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) und Geschlecht.**



**Abbildung 17: WHR-Verteilung im Studienkollektiv, eingeteilt nach normal (männlich  $\leq 0.9$ , weiblich  $\leq 0.85$ ) und adipös (männlich  $> 0.9$ , weiblich  $> 0.85$ ) je Geschlecht.**

Ein weiterer erhobener Parameter ist der systolische Blutdruckwert. Dieser war bei den meisten Patientinnen und Patienten im Bereich bis 140 mmHg, bei nur 9 Personen, darunter eine leichte männliche Prädominanz mit 6 Männern und nur drei Frauen, konnten hypertone Blutdruckwerte über 140 mmHg nachgewiesen werden (siehe Abbildung 18).



**Abbildung 18: Systolische Blutdruckwerte im Studienkollektiv, eingeteilt nach normal und hyperten (> 140 mmHg) und Geschlecht.**

Bei den klinischen Untersuchungen wurden außerdem EKGs der Probandinnen und Probanden geschrieben. Bei 9 von 32 Personen, das sind 28% der Kohorte, konnten Abnormitäten gefunden werden. Bei vier davon handelt es sich um Ischämiezeichen, wie pathologische Qs oder eine fehlende R-Progression. Eine Person davon wies zusätzlich Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie und einen linksanterioren Hemiblock auf, eine andere Person ventrikuläre Extrasystolen. Zwei Patientinnen und Patienten zeigten einen AV-Block ersten Grades und eine Person einen inkompletten Rechtsschenkelblock.

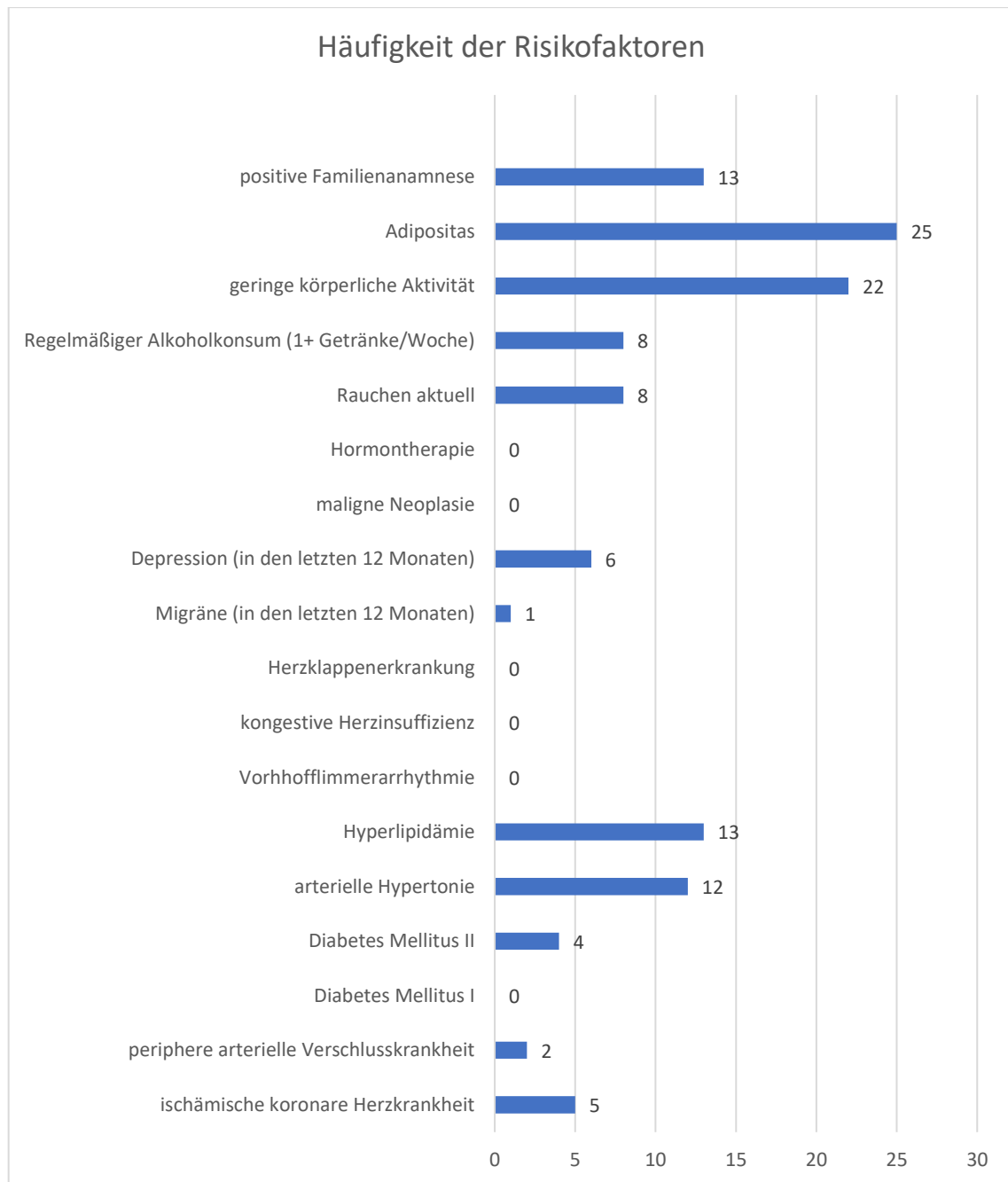
Weiter wurde eine Sonographie der Hals- und Hirngefäße durchgeführt. Bei drei Personen aus der Kohorte konnte zumindest eine schwerwiegendere Pathologie hierbei festgestellt werden. Eine Person zeigte einen beidseitigen Verschluss der A. carotis interna (ACI), eine Person einen einseitigen ACI-Verschluss. Bei einem weiteren Patienten konnte ein Verschluss einer A. vertebralis festgestellt werden.

### **3.3 Komorbiditäten und Risikofaktoren**

31 Personen wiesen mindestens einen der folgenden, erhobenen Risikofaktoren auf:

- ischämische koronare Herzkrankheit,
- periphere arterielle Verschlusskrankheit,
- Diabetes Mellitus I,
- Diabetes Mellitus II,
- arterielle Hypertonie,
- Hyperlipidämie,
- Vorhofflimmerarrhythmie,
- kongestive Herzinsuffizienz,
- Herzklappenerkrankung,
- Depression,
- maligne Neoplasie,
- Hormontherapie,
- Rauchen aktuell,
- regelmäßiger Alkoholkonsum,
- geringe körperliche Aktivität,
- Adipositas,
- positive Familienanamnese,
- Migräne.

Im Durchschnitt konnten bei den Patientinnen und Patienten 3 Risikofaktoren erhoben werden. Bei über der Hälfte der Personen (69%) ließen sich 1-5 Risikofaktoren feststellen, 25% wiesen 5-10 auf, eine Person litt an mehr als zehn Risikofaktoren (siehe Abbildung 20).



**Abbildung 19: Häufigkeit der erhobenen Risikofaktoren im Studienkollektiv.**

Der anamnestisch am häufigsten erhobene Risikofaktor war die Adipositas, welche 25 (78%) der Patientinnen und Patienten angaben. Ebenfalls häufig waren die geringe körperliche Aktivität, welche 22 Personen (69%), sowie eine Hyperlipidämie, welche 13 (41%) aus der Gruppe aufwiesen. Gleich viele Personen gaben eine positive Familienanamnese zu vaskulären Ereignissen (wie z.B. ein Schlaganfall oder Herzinfarkt) an und bei 12 (38%) der Teilnehmenden konnte eine arterielle Hypertonie erhoben werden. Von 19 ursprünglichen

Raucherinnen und Rauchern haben 11 den Nikotinabusus inzwischen beendet. 25% der Teilnehmenden sind also aktuelle Raucher oder Raucherinnen. Im Median haben die Probandinnen und Probanden 11 pack years geraucht (Spannweite 3 bis 90 pack years). Weitere 8 Personen (25%) geben einen regelmäßigen Alkoholkonsum, also Einnahme von mehr als einem Getränk pro Tag, an. 5 Personen (16 %) litten an einer ischämischen koronaren Herzkrankheit, zwei weitere an einer Herzklappenerkrankung (6%) bzw. ebenfalls zwei (6%) an einer pAVK. Bei vier (13%) der teilnehmenden Personen wurde ein Diabetes Mellitus Typ 2 diagnostiziert (siehe Abbildung 19).



**Abbildung 20: Verteilung der Anzahl an Risikofaktoren im Studienkollektiv.**

Darüber hinaus wurde bei sieben Personen eine elektive kardiovaskuläre Operation oder Intervention durchgeführt. Bei sechs dieser Personen ist ein PFO verschlossen worden, bei einem Patienten wurde eine Koronarbypass-Operation und eine Stentimplantation in der unteren Extremität bei pAVK durchgeführt.

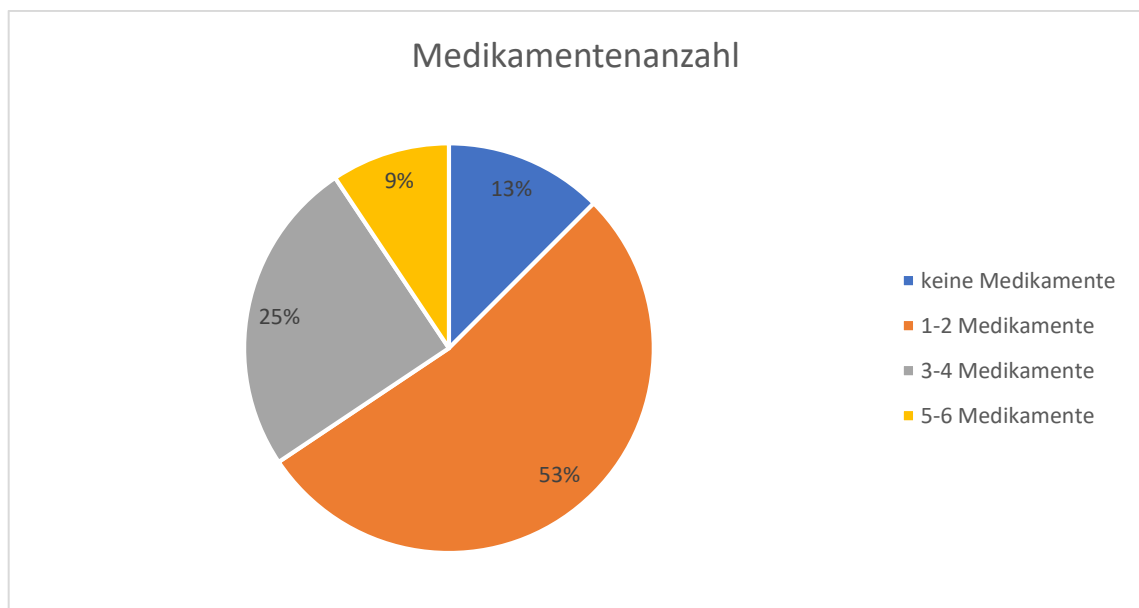
6 Personen (19%) sind außerdem mit einer Depression diagnostiziert worden.

Epileptische Anfälle wurden bei keiner Person aus der Kohorte beobachtet, genauso trat bei niemandem ein malignes Geschehen, eine Vorhofflimmerarrhythmie, eine Herzklappenerkrankung, eine kongestive Herzinsuffizienz, oder ein Diabetes mellitus I auf; eine Hormontherapie gab keiner der Patienten / keine der Patientinnen an. (siehe Abbildung 19).

### 3.4 Medikamente

Die Patientinnen und Patienten wurden umfassend zu ihrer aktuellen Medikation, besonders hinsichtlich des jungen Schlaganfalls in der Vorgeschichte, befragt und verschiedene Medikamentengruppen wurden überprüft. Phytopharmaka und Nahrungsergänzungsmittel sind hierbei nicht einberechnet worden.

Mit 53% (17 Personen) der Befragten nahm ein Großteil des Kollektivs regelmäßig ein bis zwei Medikamente ein. 13% (4 Personen) nahmen gar keine Medikation ein, 25% (8 Personen) 3-4 Medikamente. 9% nahmen zum Zeitpunkt der Befragung über 4 Medikamente täglich ein (siehe Abbildung 21).



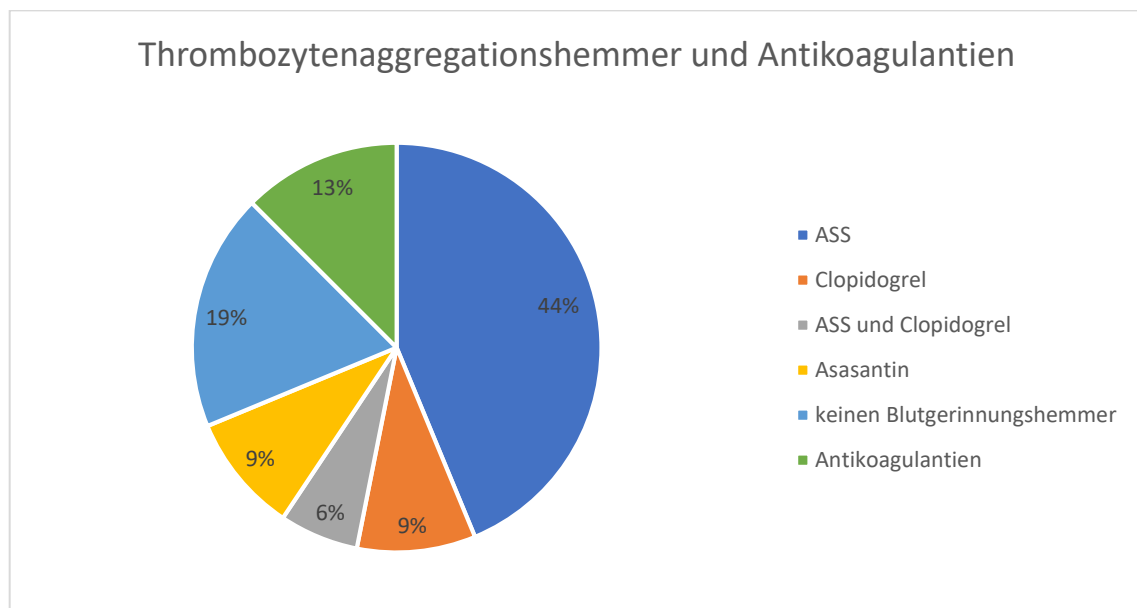
**Abbildung 21: Verteilung der Summe an regelmäßig eingenommenen Medikamenten pro Patient oder Patientin im Studienkollektiv.**

Die am häufigsten eingenommene Medikamentengruppe waren Thrombozytenaggregationshemmer, welche von 22 Patientinnen und Patienten eingenommen wurden. (siehe Abbildung 23).

Der häufigste Wirkstoff, Acetylsalicylsäure, wurde von 44% (14 Personen) als Monopräparat eingenommen, 6% (2 Personen) nahmen ihn zusätzlich mit Clopidogrel ein, drei weitere Personen (10%) nahmen Clopidogrel alleine ein, genauso viele den Kombinationsstoff aus Aspirin und Dipyridamol: Asasantin (siehe Abbildung 22).

Vier Personen nahmen Antikoagulantien ein (in allen Fällen Vitamin-K-Antagonisten). Neue orale Antikoagulantien wurden von keinen Patientinnen oder Patienten eingenommen.

Obwohl Thrombozytenaggregationshemmer (und, wo stattdessen indiziert, Antikoagulantien) als etablierte medikamentöse Sekundärprophylaxe eines erneuten Schlaganfalls empfohlen werden, nahmen 19% (6 Personen) gar keine Blutgerinnungshemmer mehr ein.

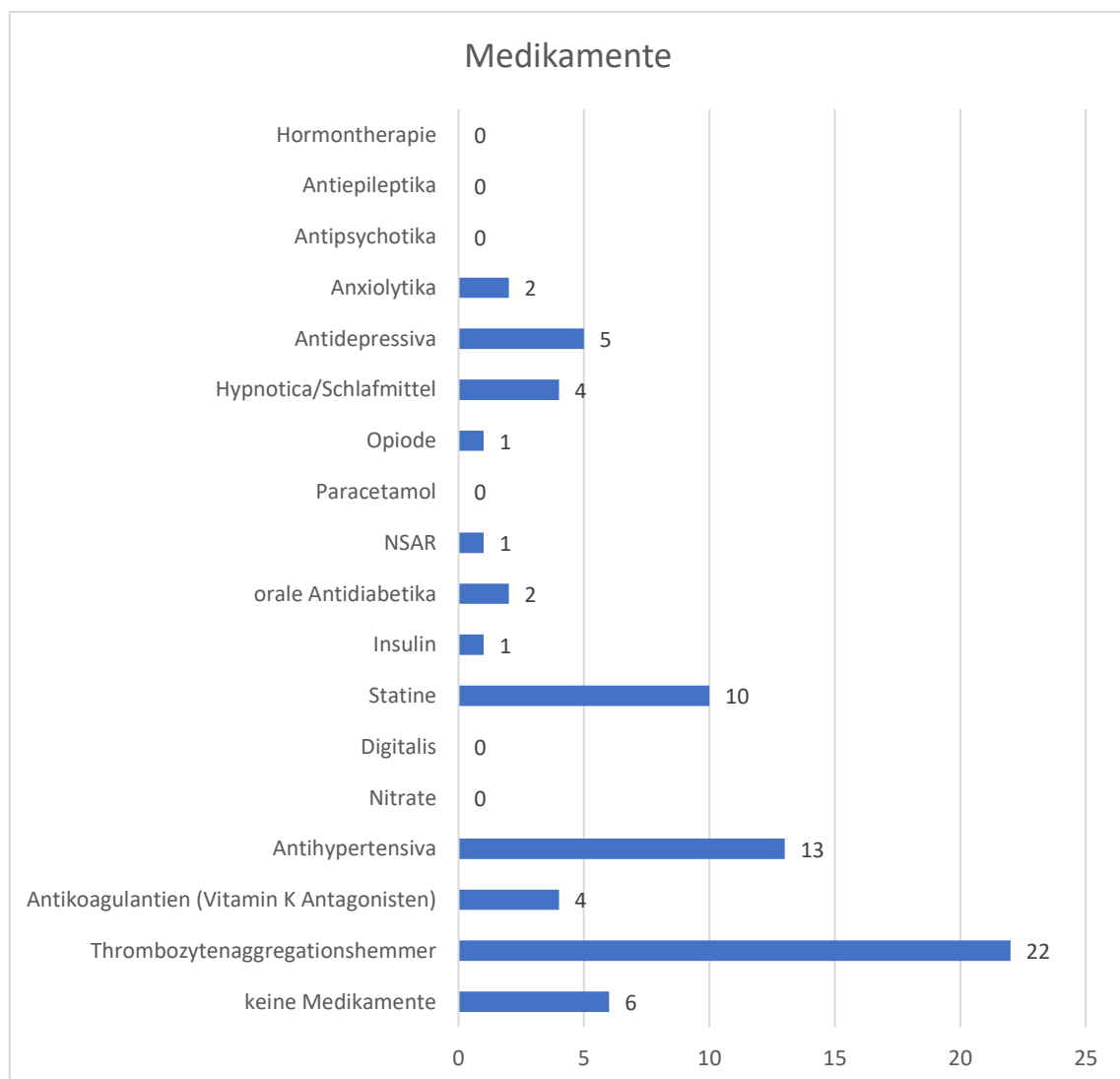


**Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der regelmäßig eingenommenen Blutgerinnungshemmer im Studienkollektiv.**

Die Medikamentengruppe, die am zweithäufigsten eingenommen wurde, stellen Antihypertensiva dar; insgesamt gaben 13 Patientinnen und Patienten (40%) an, diese regelmäßig einzunehmen.

Zwei weitere Gruppen kamen in der Kohorte regelmäßig vor: Statine wurden von 10 Personen (31%) angegeben und 5 (16%) der Patientinnen und Patienten nahmen Antidepressiva ein.

Hypnotika, Antikoagulantien, Anxiolytika, NSAR und Opioide wurden nur von einzelnen Patientinnen und Patienten eingenommen. Von den 4 Patientinnen und Patienten, die an Diabetes Mellitus Typ II erkrankt waren (siehe Abbildung 19), nahmen nur zwei Personen orale Antidiabetika ein, eine Person wurde mit Insulin behandelt. Keine und keiner aus der Gruppe gab an, Digitalis, Nitrate, Antipsychotika, Antiepileptika oder eine hormonelle Medikamententherapie zu erhalten (siehe Abbildung 23).

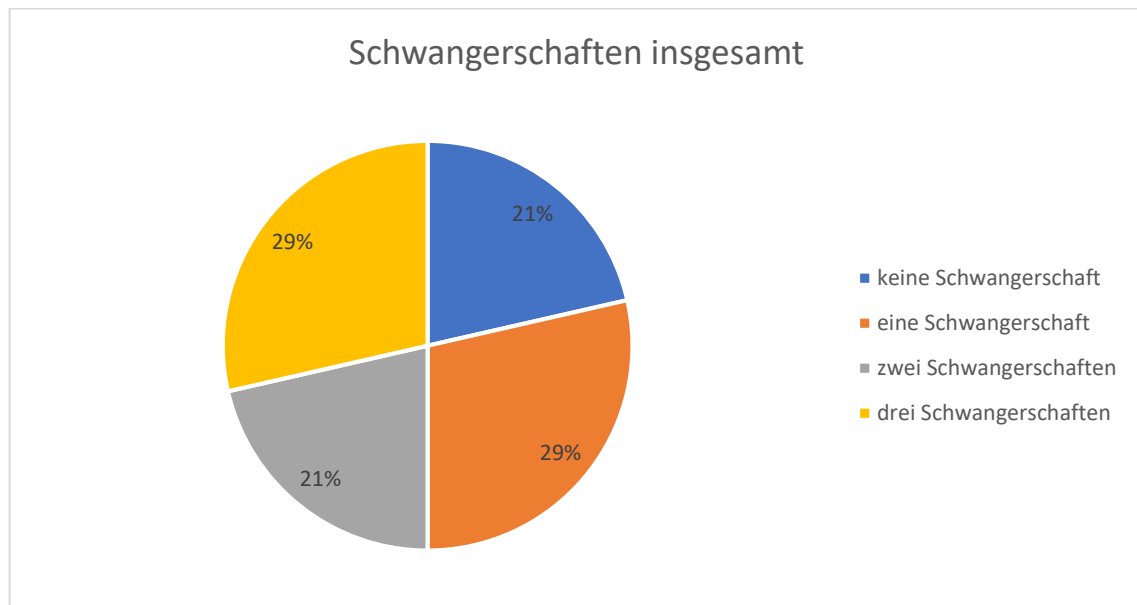


**Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Medikamente, die vom Studienkollektiv regelmäßig eingenommen werden.**

### 3.5 Schwangerschaften

Neben den oben bereits angeführten Daten wurden bei Patientinnen (47% des Studienkollektivs) ebenfalls deren Schwangerschaften und Aborte vor und nach dem Schlaganfall erhoben, bei einer Person fehlen die Angaben diesbezüglich.

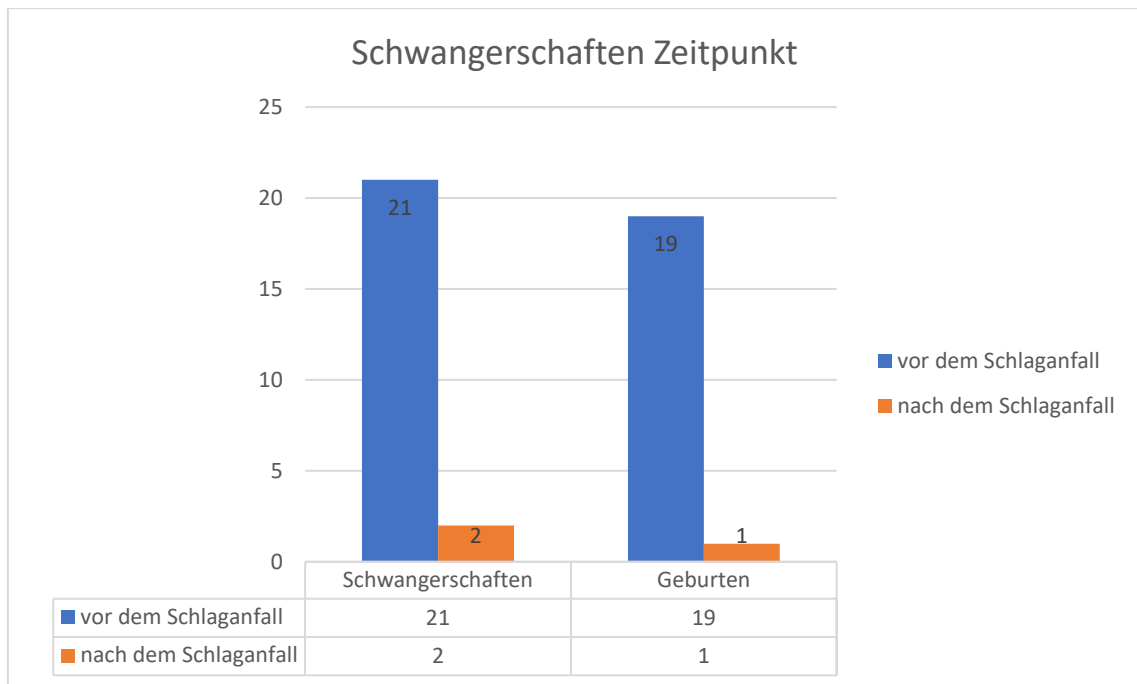
Von dieser Gruppe waren 21%, das sind drei Patientinnen, weder vor noch nach dem Schlaganfall schwanger. Am häufigsten fanden sich eine und drei Schwangerschaften im befragten Kollektiv, mit jeweils vier Patientinnen, das sind jeweils 29 %. 21% verzeichneten zwei Schwangerschaften (siehe Abbildung 24).



**Abbildung 24: Gesamtanzahl der Schwangerschaften im weiblichen Studienkollektiv.**

Von insgesamt 23 Schwangerschaften (bei insgesamt 12 Patientinnen) fanden 21 vor dem Schlaganfall statt, wobei von diesen 19 Kinder zur Welt gebracht wurden, zwei spontane Aborte konnten erhoben werden.

Zwei Schwangerschaften fanden nach dem Schlaganfall statt, davon konnte ein Kind geboren werden, bei einer Schwangerschaft wurde ein Abort induziert (siehe Abbildung 25).



**Abbildung 25: Aufteilung der Anzahl der Schwangerschaften und Geburten vor und nach dem Schlaganfall im weiblichen Studienkollektiv.**

### ***3.6 Vaskuläre Rezidivereignisse***

Im Beobachtungszeitraum zwischen der SIFAP- und der SIFAP-FIND-Studie haben insgesamt fünf der Grazer Patientinnen und Patienten, das sind 16 % des Studienkollektivs der zweiten Studie, zumindest ein vaskuläres Rezidivereignis erlitten.

Alle fünf hatten ursprünglich einen ischämischen Schlaganfall erlitten und befanden sich zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung im Alter zwischen 55 und 65 Jahren. Drei der fünf Personen sind weiblich. Bei zwei der Probandinnen und Probanden konnten mehrere vaskuläre Rezidivereignisse dokumentiert werden, drei erlitten ein einzelnes Rezidivereignis.

Von den in Summe neun stattgefundenen vaskulären Rezidivereignissen wurden zum einen rezidivierende TIAs, zum anderen vier erneute, ischämische Schlaganfälle vorgefunden, wobei zwei der Infarkte bei einer einzelnen Patientin stattfanden. Hierbei handelte es sich, unterteilt nach Region, um einen Media-, einen Capsula-interna-, einen Posteriorinfarkt und eine stumme Ischämie nach Ballondilatation einer Stenose der A. cerebri media. Diese ereigneten sich alle im Zeitraum zwischen 2009 und 2015. Von den übrigen vier Rezidivereignissen wurden drei bei einer Patientin und eins bei einem weiteren Patienten beobachtet. Es handelte sich um eine Pulmonalarterienembolie und zwei tiefe Venenthrombosen bei der Patientin, welche zwischen 2013 und 2014 stattfanden und einen Myokardinfarkt 2009 bei einer weiteren Person. Alle fünf Patientinnen und Patienten mit vaskulären Rezidivereignissen weisen zumindest einen Risikofaktor auf, sind gemäß WHO-Kriterien übergewichtig und nehmen regelmäßig mindestens ein Medikament ein.

	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Erstereignis</b>	<b>Jahr</b>	<b>Rezidivereignis</b>	<b>Jahr</b>
<b>1</b>	Männlich	64	Mediainfarkt rechts	2007	Myokardinfarkt	2009
<b>2</b>	Weiblich	58	Thalamus- Mesencephalon- Infarkt links	2008	TVT TVT PAE	2013, 2014 2014
<b>3</b>	Männlich	61	Kleinhirnininfarkt	2007	Posteriorinfarkt	2015
<b>4</b>	Weiblich	56	Ponsinfarkt	2009	TIA Mediateilinfarkt Mediainfarkt links	2010 2012 2012
<b>5</b>	Weiblich	57	Thalamusinfarkt links	2009	Infarkt in Capsula interna links	2009

**Tabelle 6: Patientinnen und Patienten aus der ersten Grazer Kohorte mit Rezidivereignis.**

### 3.6.1 Patient 1, männlich, 64 Jahre:

Es handelt sich um einen männlichen Patienten, der im August 2007 einen **Mediainfarkt rechts** erlitt. Dieser kam aufgrund eines ACI-Verschlusses rechts zustande.

Er gab in der Kontrolluntersuchung 11 Jahre nach Erstereignis keine Beeinträchtigung seither an und erzielte beim **mRS und NIHSS** Scoring 0 Punkte.

Er erlitt **ein vaskuläres Rezidivereignis** im August 2009, einen nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, welcher mittels dreier koronarer Drug-Elutin-Stents behandelt wurde.

Seine aktuelle **Medikation** bestand aus den Thrombozytenaggregationshemmern Clopidogrel und Acetylsalicylsäure, den Blutdrucksenkern Enalapril, Metoprolol und Amlodipin und dem Lipidsenker Rosuvastatin.

**Risikofaktoren:** Komorbiditäten, die klinisch diagnostiziert wurden, waren eine behandelte und gut eingestellte Hyperlipidämie, eine gut eingestellte arterielle Hypertonie und ein neu diagnostizierter Diabetes Mellitus II mit einem HbA1c von  $53 \text{ mmol/mol}$ . BMI und WHR waren beide deutlich erhöht:  $32,8 \text{ kg/m}^2$  und 1,11 WHR.

Zusätzlich zu diesen Nebenerkrankungen ließ sich noch ein chronischer Nikotinabusus mit 65 pack years als Risikofaktor erheben, weiter auch eine positive Familienanamnese für vaskuläre Erkrankungen; damit erfüllt er praktisch alle klassischen, vaskulären Risikofaktoren.

Im **EKG** wurden korrespondierend zum stattgehabten Myokardinfarkt chronische Ischämiezeichen gefunden: ein pathologisches Q in Ableitungen III und aVF.

**Sonografisch** konnten ausgeprägte makroangiopathische Veränderungen festgestellt werden (ein Verschluss der A. carotis interna rechts, Plaques in der A. carotis interna links mit 40%iger Stenosierung, Plaques der A. carotis communis beidseits mit 30%iger Stenosierung und leichtgradige Stenosen der A. carotis externa beidseits).

Die **Therapieempfehlungen** inkludierten regelmäßige vaskuläre Risikokontrollen und Blutdruckkontrollen. Die duale Plättchenhemmung war nicht mehr notwendig, es wurde stattdessen eine Monotherapie empfohlen. Nahegelegt wurde weiters das Einleiten einer

Therapie bezüglich der Diabetes Mellitus II-Erstdiagnose mittels Metformin und eine dringende Nikotinkarenz.

Zusammenfassend zeigten sich bei diesem Patienten nahezu alle klassischen vaskulären Risikofaktoren, er erlitt bereits zur Baseline einen typisch atherothrombotischen Schlaganfall.

### 3.6.2 Patientin 2, weiblich, 58 Jahre:

Die Patientin hatet im Januar 2008 einen **Thalamus-Mesencephalon-Infarkt links** erlitten. Sie gab anamnestisch keinerlei Beeinträchtigungen davon an und zeigte somit auch einen **mRS und NIHSS** von 0. Als Nebenerkrankungen gab sie eine Peroneusparese seit der Knie-TEP rechts an.

Insgesamt erlitt sie **drei vaskuläre Rezidivereignisse**: 2013 und 2014 hatte sie nach einer Knie-Totalendoprothese (-TEP) jeweils eine tiefe Venenthrombose (TVT) und im letzten Jahr ebenfalls eine Pulmonalarterienembolie (PAE).

**Medikamente** die sie einnahm, waren eine Antikoagulation mittels Phenprocoumon und folgende Ergänzungsmittel: Trockenextrakt aus Rosskastaniensamen und Magnesiumcarbonat mit Magnesiumoxid.

**Risikofaktoren:** Klinisch wurde eine Hyperlipidämie mit Gesamtcholesterin  $231\text{ mg/dl}$ , LDL  $122\text{ mg/dl}$  und HDL  $56\text{ mg/dl}$  und erhöhte Nierenparameter (Kreatinin  $1,03\text{ mg/dl}$  und GFR  $60,19\text{ ml/min/1,73}$ ) festgestellt. Ihr BMI war mit  $25,1\text{ kg/m}^2$  knapp über dem WHO-Grenzwert und auch die WHR war leicht erhöht mit 0,98.

Die **Sonografie** ergab keinen pathologischen Befund, allein die Intima-Media-Dicke war mit 1,07 etwas erhöht. Das **EKG** wies keine Anomalitäten auf.

Als **Therapie** wurden regelmäßige Kontrollen des vaskulären Risikos und eine Weiterführung der Antikoagulation, sowie die Einleitung einer Lipidsenkung mittels Atorvastatin empfohlen. Die Kontrolle der Erhöhung der Nieren- und Entzündungsparameter wurde ihr nahe gelegt.

### 3.6.3 Patient 3, männlich, 61 Jahre:

Dieser Patient erlitt 2007 **Kleinhirnfarkte beidseits sowie einen Thalamusinfarkt rechts** aufgrund von Stenosen der Aa. vertebrales. Therapiert wurde er damals mittels beidseitiger Stent-Implantation.

Er verzeichnete im Dezember 2015 ein **vaskuläres Rezidivereignis**: einen Posteriorinfarkt links unter laufender Therapie mittels Clopidogrel.

An neurologischen Residualsymptomen bestand eine Hemihypästhesie der linken Hand sowie eine Quadrantenanopsie, weiters ein schmerzhaft erhöhter Muskeltonus links im thorako-abdominellen Übergang. Außerdem berichtete er von einer Leistungsminderung seit dem Schlaganfall. Daraus folgend zeigte der Patient einen NIHSS von 2 und einen mRS von 2, entsprechend einer diskreten Beeinträchtigung.

Folgende **Medikation** wurde anamnestisch erhoben: Thrombozytenaggregationshemmung mittels Clopidogrel und Acetylsalicylsäure, Blutdrucksenker Bisoprolol und Lisinopril sowie den Lipidsenker Rosuvastatin.

**Risikofaktoren:** Der Patient leidete unter einigen Nebenerkrankungen, unter anderem an einer koronaren Herzkrankheit, weswegen er 2008 einen Bypass (CABG) bekommen hat, sowie an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), die zu einer Stentimplantation 2014 führte. Anamnestisch wurde eine gut eingestellte Hyperlipidämie und Hypertonie erhoben. Außerdem wies er ein Persistierendes Foramen Ovale auf.

Die Nierenparameter waren bei der Untersuchung mit einem Kreatinin von  $1.32 \text{ mg/dl}$  und GFR von  $58.04 \text{ ml/min}$  auffällig, der Patient zeigte ein NT-proBNP von  $114 \text{ µg/ml}$ .

Außerdem wies der Patient ebenfalls einen adipösen Habitus auf mit einem stark erhöhten BMI von  $31,7 \text{ kg/m}^2$  und einem WHR von 1,01.

Bezüglich der weiteren Risikofaktoren: Er war ein ehemaliger Raucher mit 20 pack years, aktuell rauchte er aber nicht mehr; er konsumierte außerdem regelmäßig Alkohol, gab aber keinen Konsum 2018 an. Auch seine Familienanamnese zu vaskulären Ereignissen ist positiv.

**Sonographisch** waren beide Aa. vertebrales nach der Stentimplantation 2007 unauffällig. Im Vergleich zum Vorbefund 2008 wurden aber Plaques in der A. carotis interna beidseits mit 20-30%iger Stenosierung neu festgestellt.

Das **EKG** war bei diesem Patienten auffällig mit pathologischen Qs in Ableitung I, aVL und V1-V3, des Weiteren wies er einen Rechtsschenkelblock und einen linksanterioren Hemiblock, sowie Zeichen einer linksventrikulären Hyperplasie auf.

Als **Therapie** wurden regelmäßige Kontrollen der vaskulären Risikofaktoren vorgeschlagen, sowie eine Kontrolle der auffälligen Nierenparameter.

Bezüglich des schmerzhaft erhöhten Muskeltonus, welcher am ehesten als Residuum des Schlaganfalls zu werten ist, wurde eine Therapie mittels periphereren Muskelrelaxantien empfohlen.

### 3.6.4 Patientin 4, weiblich, 56 Jahre:

Die Patientin hat im Dezember 2009 einen **Ponsinfarkt** erlitten.

Sie gab keine residuale Symptomatik nach dem Infarkt an und erreichte daher einen **NIHSS und mRS** von 0 Punkten.

Bei ihr konnten multiple **vaskuläre Rezidivereignisse** erfasst werden: Direkt im Anschluss an den Infarkt erlitt sie mehrere rezidivierende TIAs im Januar 2010, sowie einen Mediateilinfarkt im August 2012 aufgrund einer höhergradigen Mediastenose.

Aufgrund der immer wiederkehrenden, vaskulären Rezidivereignisse wurde die Patientin engmaschig kontrolliert, schließlich wurde im Dezember 2012 eine Ballondilatation einer Stenose der A. cerebri media links durchgeführt, postinterventionell konnten einige stumme Ischämieareale im Mediastromgebiet links in der MRT gefunden werden. Im weiteren Verlauf wurden höhergradige Strömungsbeschleunigungen in multiplen intrakraniellen Arterien festgestellt. Trotz ausführlicher Abklärung konnte hierfür keine sichere Ätiologie bestätigt werden – bei zwischenzeitlichem Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis wurde eine Kortisontherapie eingeleitet. Im weiteren Verlauf über mehrere Jahre waren die Strömungsbeschleunigungen bis auf eine leichte residuelle Beschleunigung in der A. cerebri media links wieder rückläufig.

**Medikamentös** war sie mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel, dem Lipidsenker Atorvastatin, dem Glukokortikoid Prednisolon, sowie dem H2-Antihistaminikum Famotidin eingestellt.

Zu den **Risikofaktoren**: anamnestisch konnte ein persistierendes Foramen ovale erhoben werden. Außerdem fand sich eine Hypercholesterinämie in den Untersuchungen mit einem Gesamtcholesterin von 215 *mg/dl*, LDL 93 *mg/dl* und HDL 103 *mg/dl*. Ihr BMI und WHR waren zwar beide erhöht, aber noch im prä-adipösen Bereich mit 26,0 *kg/m<sup>2</sup>* BMI und 0,91 WHR.

Zusätzlich dazu wurde eine positive Raucheranamnese in der Vergangenheit erfasst, nach 30 pack years rauchte die Patientin zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr.

Im **Ultraschall** konnte eine diskrete Plaquebildung der A. carotis interna festgestellt werden. Weiters konnte eine persistierende Strömungsgeschwindigkeitssteigerung im Hauptstamm der A. cerebri media links gezeigt werden. Ihr **EKG** war unauffällig.

**Therapeutisch** wurde die Patientin auf eine regelmäßige Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren hingewiesen, wobei auch eine Erweiterung der lipidsenkenden Therapie angedacht werden sollte.

### 3.6.5 Patientin 5, weiblich, 57 Jahre:

Die 57-Jährige hatte im Februar 2009 einen **Thalamusinfarkt links** erlitten. Sie gehörte zu den wenigen Patientinnen und Patienten der Kohorte, die eine klinische fassbare, neurologische Residualsymptomatik aufwies. Sie berichtete über eine diskrete Schwäche der rechten unteren Extremität, eine subjektiv reduzierte Stressresistenz, sowie eine Beeinträchtigung der Sprache bei Belastung. Im rechten Unterschenkel verspürte sie außerdem einen neuropathischen Schmerz, welcher therapeutisch mittels Pregabalin behandelt wurde. Aufgrund dieser Symptomatik hatte sie das Autofahren nach dem Index-Schlaganfall beendet. Sie weist einen **NIHSS** von 0, aber einen **mRS** von 2 auf.

Bei ihr trat ein **vaskuläres Rezidivereignis** im Juni des gleichen Jahres, also 2009 auf: ein ischämischer Infarkt der Capsula interna links.

Ihre **Medikation** zum Zeitpunkt der Untersuchung bestand aus dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel, einer Lipidsenker-Kombination aus Ezetimib und Simvastatin und dem Antikonvulsivum Pregabalin.

Als **Risikofaktor** konnte ein PFO erhoben werden, welches im Juni 2009 (kurz vor dem Rezidiv-Schlaganfall) katheterinterventionell verschlossen wurde. Im Labor zeigte sich eine Hyperlipidämie: Gesamtcholesterin  $190\text{ mg/dl}$ , LDL  $97\text{ mg/dl}$  und HDL  $64\text{ mg/dl}$ . Zusätzlich dazu ergab das Laborergebnis ein grenzwertig erhöhtes HbA1c mit einem Wert von  $44\text{ mmol/mol}$ . BMI und WHR sprachen auch bei ihr für eine Prä-Adipositas mit  $28,1\text{ kg/m}^2$  BMI und  $0,94$  WHR. Zusätzlich wies sie noch zwei weitere Risikofaktoren auf: Geringe körperliche Aktivität und eine positive Familienanamnese für vaskuläre Rezidivereignisse. Sie war ebenfalls ehemalige Raucherin (35 pack years).

Die **Sonografie** zeigte diskrete Plaques der Carotis-Bifurkation beidseits, das **EKG** war bei ihr unauffällig.

Die vorgeschlagene **Therapie** umfasste wie bei allen anderen Patientinnen und Patienten mit vaskulärem Rezidivereignis eine regelmäßige Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren. Zusätzlich aufgrund des erhöhten HbA1c-Wertes wurde ein Glukosetoleranztest empfohlen. Bei bisher mäßiger Wirkung des Pregabalins wurde eine Dosissteigerung dieses

Medikamentes, sowie die Intensivierung der lipidsenkenden Therapie (Umstellung auf höherpotentes Statin) empfohlen.

## 4 Diskussion

Obwohl der Anteil erlittener Schlaganfälle jüngerer Erwachsener mit 10% aller hospitalisierten Schlaganfälle relativ gering erscheint, zeigt sich bei dieser Population nicht nur eine höhere Morbidität und Mortalität gegenüber gesunden Vergleichsgruppen, sondern auch aus dem Alter heraus resultierende Probleme, die in dieser Bevölkerungsgruppe besonders relevant sind. Junge Patientinnen und Patienten, die nach einem Schlaganfall Einschränkungen oder Behinderungen mit sich tragen, müssen nicht nur weitaus länger mit diesen leben und umgehen lernen, sondern werden dadurch auch in ihrem Arbeits- und sozialen Umfeld eingeschränkt. Das kann bis zur Arbeitslosigkeit und existentiellen Problemen führen, auch da mit der Einschränkung zusätzliche Kosten für die Personen selbst und deren Familien entstehen können. Auch die ökonomische Belastung des Gesundheits- und Sozialsystems ist stärker. (38)(39)(41)

In den letzten Jahren wurden einige Studien zum Schlaganfall bei jungen Patientinnen und Patienten veröffentlicht. Der Vergleich derer ist allerdings erschwert, da es einige Diskrepanzen der Parameter gibt; zum einen ist die Altersgruppe unterschiedlich definiert, sowie der beobachtete Zeitraum, oder auch die verwendete Methodik und Diagnostik. Das führt dazu, dass die Ergebnisse von Studie zu Studie stark variieren. In einem sind sich aber alle Studien einig: es werden mehr Daten, vor allem prospektive Daten, die multizentrisch erhoben werden, benötigt, um die Ätiologie des jungen Schlaganfalls eindeutiger zu charakterisieren und in weiterer Folge die Prophylaxe und Therapie zu verbessern. (55)

Aus diesem Grund wurde die SIFAP-FIND-Studie initiiert. Mit der geplanten breitgefächerten Datenerhebung eines späten Follow-ups ist die Studie die erste auf diesem Gebiet; andere, bereits existierende Studien haben entweder retrospektive Daten untersucht, einen kürzeren Untersuchungszeitraum von unter einem Jahr verwendet, oder aber sich prospektiv auf nur einen Faktor fokussiert, wie zum Beispiel die Einnahme von Statinen nach Schlaganfall unklarer Genese, oder aber die Mortalität bzw. Morbidität, sowie Einschränkungen nach jungem Schlaganfall. (41)(44)(51)(52)(53)(77)(62)(65)(66)(78)

In der vorliegenden Diplomarbeit habe ich mich mit einem Teil der bereits erhobenen Daten aus der SIFAP-FIND Studie beschäftigt und diese ausgewertet. Ich beschränkte mich hierbei auf die ersten Daten der Grazer Kohorte der großen Kooperationsstudie SIFAP-FIND, durch welche in Zukunft ein weitaus größerer Datenpool zu diesem Thema zur Verfügung stehen wird; die Daten der anderen Zentren sind aber noch nicht vorliegend.

## ***4.1 Studienpopulation***

Von insgesamt 126 Patientinnen und Patienten, die im Rahmen von SIFAP an der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz erstbehandelt wurden, habe ich durch die in den Methoden erwähnten Ausschlusskriterien die Ergebnisse von schlussendlich 32 Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von Februar bis Juli 2018 in der Neurologie Graz mit einer mittleren Follow-Up-Zeit von 9,5 Jahren wieder einbestellt wurden, für diese Arbeit ermittelt, ausgewertet und jene 5 Personen, die in den letzten zehn Jahren ein vaskuläres Rezidivereignis erlitten haben, als Fallbeschreibung genauer ausgearbeitet.

Die Personen, die in SIFAP ursprünglich eingeschlossen wurden, waren im Alter zwischen 18 und 55 Jahren. In Vergleichsstudien gibt es abweichende Alterskriterien, was einen genauen Vergleich der Ergebnisse erschwert. Die oberen Grenzwerte sind variabel zwischen 40 und 55 Jahren. In einer Schweizer Studie, die eine Kohorte von 614 jungen Patientinnen und Patienten nach bereits drei Monaten nach dem Erstereignis untersuchte, wurde ein Altersfenster von 16 bis 45 Jahren angegeben (37)(44), eine Studie der Lille University, die ihr Kollektiv an 287 Personen nach drei Jahren über fünf Jahre hinweg kontrollierte, schloss alle ein, die im Alter von 15 bis 45 den ersten Schlaganfall erlitten, gleich wie eine Studie aus Madrid. (65)(66) Weitere Studien gaben wieder andere Altersspannen an: eine Studie aus Finnland schloss alle Personen zwischen dem Alter von 15 und 49 ein, eine Niederländische alle Personen zwischen 18 und 50 Jahren. (39)(41)

In der Altersverteilung in der SIFAP-Studie konnte erkannt werden, dass Frauen der Kohorte tendenziell einen Schlaganfall in jüngerem Alter erlitten haben als Männer. Im Durchschnitt waren unsere Patientinnen zum Zeitpunkt des 10-Jahres-Follow-Ups 52 Jahre alt, die Männer 57 Jahre. Diese Genderdifferenz entspricht Daten anderer Studien. (39)

## 4.2 *Klinisches Ergebnis*

### 4.2.1 **Mortalität**

Bei den 126 Grazer Personen der ursprünglichen SIFAP-Studie zeigten die Patientinnen und Patienten eine Mortalität von 5,6% nach zehn Jahren auf; jene Verstorbenen wurden wie in den Methoden erwähnt von SIFAP-FIND ausgeschlossen.

Dieses Ergebnis ist nur schwer mit anderen Studien vergleichbar, da die Zeitspanne der Untersuchung der verschiedenen Publikationen variiert. Dennoch ist unser Ergebnis unter Einbeziehung der unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen tendenziell geringer als bei Studien, welche einen längeren Zeitraum als bei der SIFAP-FIND-Studie gewählt haben. Diese beschrieben eine deutlich höhere Mortalitätsrate; darunter sind zwei Studien aus Finnland und den Niederlanden zu nennen; erstere zeigte eine 15,7%ige nach 17 Jahren, letztere eine 20%ige Mortalitätsrate 20 Jahre nach dem Erstereignis. (39)(41)

Interessanterweise zeigen aber auch Studien mit kürzeren Beobachtungszeiträumen höhere Mortalitätsraten als in unserem Kollektiv, wie zum Beispiel Publikationen der Helsinki University mit einer Mortalität von 17,2% nach fünf Jahren, sowie Studien der University of Bergen mit 9,9% nach gleichem Zeitraum, oder die Studie der Lille University mit 8,7 % nach drei Jahren. Eine weitere Studie von der University of Utrecht erhob sogar eine 20,6%ige Mortalität nach nur sechs Jahren. (53)(79)(65)(80)

Eine mögliche Begründung für die erhöhten Werte der Vergleichsstudien im Gegensatz zu SIFAP-FIND kann ein Selektionsbias beim Einschluss der Teilnehmenden sein. Patientinnen und Patienten wurden während des stationären Aufenthalts aufgrund des initialen Schlaganfalls in die SIFAP-Studie eingeladen. Patientinnen und Patienten mit besonders schwerem Schlaganfall, welche keine Einwilligung in die Studie geben konnten, konnten somit auch nicht in die Studie eingeschlossen werden. Außerdem sind die verglichenen Studien meist retrospektiv erhoben worden, weswegen auch Patienten und Patientinnen, die kurz nach Erstereignis verstorben sind, eingeschlossen wurden.

Im Gegensatz hierzu haben wiederum andere Studien ähnlich niedrige Mortalitätsraten erhoben wie bei SIFAP-FIND: Die Schweizer Studie ergab zum Beispiel nach drei Monaten

eine Mortalität von 2,9%, eine Studie des Auckland Hospital, New Zealand 5% nach drei Jahren, sowie eine Studie des Hospital St Maria, Lisbon nach 3,5 Jahren eine Rate von 2,8%. (44)(81)(82) Auch hier könnten ähnliche Selektionsbiases eine Rolle gespielt haben.

#### **4.2.2 Rezidivereignisse**

Aus der SIFAP-Population in Graz erlitten 15,6% vaskuläre Rezidivereignisse. Auch hier gab es unterschiedliche Ergebnisse anderer Studien; die Werte schwanken zwischen 2,7% und 15%. Den niedrigsten Wert mit 2,7% hat das Schweizer Kollektiv erhoben. (44) Höhere Werte erzielten die Publikationen der Helsinki University mit 11,9% vaskulären Rezidivereignissen, diese setzten sich zusammen aus 8,9% Schlaganfallrezidiven und 2,2% Herzinfarkten.

Sie gaben außerdem eine Häufung der Rezidive im ersten Jahr nach Erstereignis an, sowie eine Halbierung in den darauffolgenden Jahren, mit einem mittleren 2-jährigen Intervall zwischen Erst- und Zweitereignis. Myokardinfarkte vermerkten sie zu einem späteren Zeitpunkt als die Zweitinfarkte. (53) Zu diesem Ergebnis sind auch die Kolleginnen und Kollegen der Lille Universität gekommen, allerdings mit einer deutlich geringeren vaskulären Rezidivrate, mit nur 4,2%. 3,5% stellen Schlaganfälle dar, 0,6% des Kollektivs erlitt einen Myokardinfarkt. Die Hälfte der Schlaganfälle beobachteten sie im ersten Jahr nach Erstinfarkt, die Myokardinfarkte im Mittel nach zwei Jahren; die restlichen Schlaganfälle erfolgten in zweijährigen Abständen. (65) Auch eine Studie der San Pablo University in Madrid beschrieb höhere Werte im ersten Jahr und eine Abnahme derer in den Folgejahren. Sie erhoben nur Schlaganfallrezidive, dennoch beobachteten sie mit 15% die höchste Rezidivrate. (66) Studien der University of Bergen und der Helsinki University berichten auch nur von Rezidivschlaganfällen; auch sie fanden mit 9,9% sowie 13,6% höhere Werte als bei SIFAP-FIND. (41)(79)

Die Beobachtung einer Rezidivhäufung im ersten Jahr teilt auch SIFAP-FIND bei den erhobenen fünf Rezidivfällen: Drei der Patientinnen und Patienten (3-5), die einen Rezidivschlaganfall (respektive TIA) erlebten, erlitten diese(n) innerhalb des ersten Jahres nach dem ersten Schlaganfall. Zwei der Patientinnen und Patienten (Nummer 1 und 2),

welche von sonstigen vaskulären Rezidiven berichteten (Myokardinfarkt bzw. TVT und PAE), erlebten diese 2-3 Jahre nach Erstereignis. Die im Verhältnis hohe Rate an Rezidivereignissen im SIFAP-FIND-Studienkollektiv kann in erster Linie auf das exakte, persönliche Follow-Up und den langen Beobachtungszeitraum von rund zehn Jahren zurückgeführt werden.

Ein weiterer erhobener Parameter ist das Vorliegen von epileptischen Anfällen nach Erstereignis. Im SIFAP-FIND-Kollektiv hatte kein Patient und keine Patientin eine Epilepsie entwickelt. Entgegen diesem Ergebnissen erhoben andere Studien hier signifikant höhere Zahlen: die Studie der Lille University ergab, dass 6,6% ihrer Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern im Verlauf zumindest einen solchen Anfall erlebte. Das Kollektiv von Studien der University of Bergen sogar zu 10,5%, sowie auch das Kollektiv von einer Studie der San Pablo University in Madrid zu 10% und von einer weiteren der University of Bergen zu 9%.  
(62)(65)(66)(79)

Hierfür kann auch der bereits oben erwähnte Selektionsbias als Erklärung dienen, wonach Personen mit schweren Schlaganfällen gar nicht erst in SIFAP aufgenommen wurden. Diese Patientinnen und Patienten haben ein höheres Risiko eine symptomatische Epilepsie zu entwickeln, als Personen mit kleineren Schlaganfällen, wie eine Studie des Veterans Administration Hospital in Hines beobachtete. (83)

### 4.2.3 Morbidität und mRS

Bezüglich der Beeinträchtigung nach dem Erstereignis wurde sowohl der NIHSS, als auch der mRS bestimmt. Im SIFAP-FIND-Studienkollektiv wurde zu 97% ein mRS von 0-2, das bedeutet, dass die überwiegende Mehrheit der 32 Teilnehmer und Teilnehmerinnen zehn Jahre nach Ereignis weiterhin selbständig lebend ist, erhoben. Nur eine Person litt unter einer mittelschweren Beeinträchtigung und einer mRS von 4. Ähnlich erfreuliche Ergebnisse publizierte eine Studie der Lille University, wo 94% der Patientinnen und Patienten einen mRS von 0-2 nach drei Jahren erreichten. (65)

Im Gegensatz dazu zeigte eine Schweizer Studie mit 624 konsekutiv eingeschlossenen Schlaganfallpatientinnen und -patienten im Alter von 16-55 bei 85% der Teilnehmenden einen mRS von 0-2 bei einer Follow-Up-Untersuchung drei Monate nach dem Schlaganfall. Zwei weitere Studien unterstreichen diese Tendenz; bei Publikationen der University of Bergen erreichten nur 78% der Patientinnen und Patienten nach 5,7 Jahren einen mRS von 0-2, eine Studie der University of Utrecht beschrieb nach sechs Jahren einen mRS von 0-2 bei nur 75% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. (44)(79)(80)

Auch hier kann der zuvor genannte Selektionsbias der SIFAP Studie zu Einschluss – als auch potenziell zum Zeitpunkt des Follow-Ups dazu beitragen, dass ein größerer Anteil dieser Patientinnen und Patienten eine gutes funktionelles Outcome zeigen. Wie die Studie der Lille University vermutet, kann es aber auch daran liegen, dass Vergleichsstudien vor längerer Zeit durchgeführt worden sind, wo sowohl die Diagnostik, als auch die Therapie und Rehabilitationsmaßnahmen noch nicht so weit vorangeschritten waren. Besonders letztere können funktionelle Defizite stark positiv beeinflussen. (65)

#### 4.2.4 Risikofaktoren

Zum besseren Verständnis für das Wiederauftreten eines vaskulären Ereignisses und Prävention eines solchen ist es wichtig, Risikofaktoren zu erkennen, die in Korrelation damit stehen. Hierbei ist auch interessant, ob diese sich mit jenen eines Schlaganfalls bei Älteren decken, ob sie die gleichen sind wie beim Erstereignis, oder inwiefern sie sich differenzieren. Diese Information ist besonders in der Prophylaxe nach erstem Schlaganfall vor allem im niedergelassenen Bereich relevant.

Folgende Faktoren in absteigender Reihenfolge wurden bei SIFAP-FIND am häufigsten beobachtet:

- Adipositas,
- geringe körperliche Aktivität,
- eine positive Familienanamnese,
- Hyperlipidämie,
- arterielle Hypertonie,
- aktuelles Rauchen,
- Alkoholabusus.

Von den SIFAP-FIND Patientinnen und Patienten mit vaskulärem Rezidivereignis wiesen drei Personen mehr als fünf Risikofaktoren auf. Studien der Helsinki University haben die Wahrscheinlichkeit eines vaskulären Rezidivereignisses mit der Anzahl an Risikofaktoren der Patientinnen und Patienten korreliert. Eine andere Studie zeigte ebenso, dass Personen mit keinem, oder nur einem Risikofaktor, kein erhöhtes Risiko aufwiesen, einen Herzinfarkt später zu erleiden, sowie nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines weiteren Schlaganfalls. (51)(84)

Verschiedene Studien haben unterschiedliche Reihungen der Korrelation zwischen individuellen Risikofaktoren und Rezidivereignissen hergestellt.

Die Future Studie gibt an, dass Rauchen, eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR<60), pAVK in der Vorgeschichte und Herzerkrankungen am stärksten mit Rezidivereignissen korrelierten. (85) Studien der Helsinki University berichten im Gegensatz davon, dass das Vorliegen eines höheren Alters, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und einer TIA in der Vorgeschichte verstärkt zu Rezidivereignissen führte. (53)

Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie Der Università degli Studi di Brescia eine andere Gewichtung der Risikofaktoren: bei ihnen ergab sich eine starke Korrelation mit Rezidivereignissen besonders bei vorliegenden Antiphospholipidantikörpern, einer positiven Familiengeschichte für vaskuläre Ereignisse, Abbruch der Medikation, Migräne mit Aura, sowie aller „klassischen“ Risikofaktoren für vaskuläre Ereignisse. (86)

#### **4.2.4.1 Adipositas**

Um einen Zusammenhang zwischen individuellen Risikofaktoren und einem Rezidivereignis herzustellen, haben wir eine zu kleine Kohorte. Aufgefallen ist in dieser allerdings, dass alle fünf Patientinnen und Patienten mit vaskulärem Rezidivereignis zumindest prä-adipös sind, drei davon eine Adipositas aufweisen. Allerdings hatten auch ein Drittel der Patientinnen und Patienten ohne Rezidivereignis eine Adipositas.

In mehreren Studien wurde von einem sogenannten adipösen Paradoxon gesprochen, welches eine inverse Korrelation, also eine gar protektive Funktion, der Adipositas mit einem vaskulären Rezidivereignis beschrieb. (87) Andere Studien zeigten, dass ein metabolisches Syndrom in Kombination mit einem Diabetes Mellitus zu erhöhten wiederkehrenden Schlaganfällen führte. (88)

Bei der Mortalität nach Schlaganfall konnte eine U-förmige Korrelation gefunden werden: das niedrigste Mortalitätsrisiko wurde bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI um 35  $kg/m^2$  gefunden, welches einer Adipositas WHO Grad II entspricht; bei höheren und niedrigeren Gewichtswerten stieg das Risiko an. (89)(90)(91)

Welchen Zusammenhang es hierbei genau gibt, muss noch weiter erforscht werden. Man geht von unbekanntem, protektiven Faktoren aus, die erst ab einem gewissen Körpergewicht zum Tragen kommen, bevor der erste Schlaganfall erlebt wird.

Interessant ist dies besonders, da Adipositas als klassischer Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls zählt. Eine Schlussfolgerung daraus könnte also sein, dass ohne dem

Risikofaktor Adipositas es bei der betroffenen Person überhaupt erst gar nicht zu einem Schlaganfall gekommen wäre, diese aber mit einem hohen BMI eher einen leichten Schlaganfall entwickelt, als Personen mit Normalgewicht. (92)

#### **4.2.4.2 Persistierendes Foramen Ovale**

In unserem Kollektiv gab es insgesamt 6 Personen mit einem nachgewiesenen persistierenden Foramen ovale, welches im Verlauf der letzten zehn Jahre verschlossen wurde. Zwei Personen davon erlitten nach Verschluss ein weiteres vaskuläres Ereignis; bei einer Person kam es im Folgemonat zu einem weiteren ischämischen Schlaganfall, beim zweiten Patienten erst sechs Jahre später zu einer Beinvenenthrombose sowie einer Pulmonalarterienembolie. Ein Rezidivereignis wurde außerdem bei einem Patienten beobachtet, bei welchem kein Verschluss des PFO durchgeführt wurde.

Es gibt mehrere Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen wiederkehrenden zerebrovaskulären Ereignissen und einem PFO beschäftigt haben.

In der Vergangenheit wurden die Leitlinien aufgrund von verschiedenen Studienlagen öfter verändert, da diese zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Notwendigkeit eines Verschlusses gelangt sind. Zur Zeit der SIFAP-Studie wurde der Verschluss des PFO nach stattgehabtem kryptogenem Schlaganfall eher empfohlen, weswegen dieser bei einigen unserer Patienten und Patientinnen durchgeführt wurde.

Dies bestätigten auch einige rezente Studien. Die multizentrische RESPECT-Studie (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment) randomisierte Patientinnen und Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO in einer Gruppe mit PFO-Verschluss plus Thrombozytenaggregationshemmung und eine Gruppe, welche nur mit einer Thrombozytenaggregationshemmung behandelt wurden. In einem Beobachtungszeitraum von 5,9 Jahren wurde eine erhöhte Rezidivrate von Schlaganfällen in der Gruppe ohne PFO-Verschluss festgestellt. (93) Eine weitere Studie beobachtete 664 Personen über einen Zeitraum von 3,2 Jahren hinweg, auch sie zeigte eine reduzierte Rate von Rezidiv-Schlaganfällen bei Patientinnen und Patienten mit PFO-Verschluss. (60)

Beide Studien bemerkten allerdings ein erhöhtes Auftreten von Vorhofflimmerarrhythmien sowie resultierende Blutungen durch den perkutanen Eingriff, wobei sich ein besseres

Langzeit-Outcome der Patientinnen und Patienten trotz Auftreten von kurzzeitigem Vorhofflimmern mit PFO-Verschluss zeigte. (75)

Entsprechend wurde 2018 ein Positionspapier der österreichischen Schlaganfallgesellschaft publiziert, nach welcher bei Patientinnen und Patienten <60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall mit PFO ein PFO-Verschluss in Erwägung gezogen werden sollte. Eine ähnliche Empfehlung wurde auch von der European Society of Cardiology (ESC) im April 2019 ausgesprochen. (95)(96)

#### **4.2.5 Medikamente**

In unserer Kohorte ist aufgefallen, dass mit 12,5% der Teilnehmenden eine beträchtliche Anzahl der Patientinnen und Patienten im Verlauf der letzten Jahre ihre gesamte Medikation abgesetzt hatte. 18,8% der Teilnehmenden nahmen weder eine antithrombotische Therapie noch Antikoagulantien ein; 44% waren auf Aspirin als Monotherapie, 9% auf Clopidogrel und 6% auf beide Präparate eingestellt; weitere 9% wurden mit Asasantin therapiert. 13% nahmen Antikoagulantien ein. Bezüglich der Compliance von jungen Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall gibt es nur sehr wenige Daten; eine Erhebung aus der deutschen Schlaganfall-Datenbank hat eine höhere Compliance ergeben als in unserer Kohorte, wobei in der deutschen Studie der Beobachtungszeitraum mit einem Jahr deutlich kürzer war. 61,6% der beobachteten Personen, welche auf Clopidogrel eingestellt waren, nahmen diese Medikation nach einem Jahr weiterhin ein, sowie 77,4% derer, welchen orale Antikoagulantien verschrieben wurden. (97)

Die S3-Leitlinie zur Sekundärprophylaxe nach stattgehabtem Schlaganfall sieht eine pauschale Sekundärprophylaxe mittels eines Thrombozytenaggregationshemmer vor, solange keine Indikation für eine Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten oder NOAK besteht. Diese Leitlinie basiert allerdings in erster Linie auf Daten älterer Schlaganfallpatientinnen und -patienten. Ob diese Vorgaben auch auf junge Personen gleichermaßen anwendbar sind, ist noch nicht geklärt. In einer Studie von der University of Bergen wurde diese Fragestellung aufgegriffen und Unterschiede bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risikofaktorenprofil im Vergleich zu jenen, die keinen bis einen Risikofaktor aufweisen, gefunden. Letztere profitierten nicht von der medikamentösen

Sekundärprophylaxe, wohingegen man bei der Kohorte mit vielen Risikofaktoren einen präventiven Nutzen nachweisen konnte. (84)(98)(99)(100)

#### **4.2.6 Schwangerschaften**

Die von uns untersuchte Kohorte bestand aus 16 Frauen, von denen 79% mindestens ein Mal schwanger waren, größtenteils vor dem ersten Schlaganfall. In unserer Kohorte ist kein schwangerschaftsassoziierter Schlaganfall aufgetreten. Studien haben erhoben, dass peripartal ein neunfach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls besteht, als in einer Vergleichskohorte Nichtschwangerer. Auch sechs Monate nach Geburt ist das Risiko noch dreifach höher als in der Vergleichsgruppe. (101)(102)(103) Einzelne Studien konnten zeigen, dass vermehrte Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt bei Frauen nach Schlaganfall auftreten, als bei Frauen ohne vorhergehendem Schlaganfall. (104) Insbesondere Nullipara durchleben laut einer Studie der Radboud University vermehrte Komplikationen bei Erstschwangerschaft nach Schlaganfall. (105) Zu diesem Thema ist die Studienlage aber noch sehr spärlich. In unserer Kohorte wurden nach erlittenem Schlaganfall nur noch zwei Patientinnen schwanger, wobei eine davon einen Abort induzierte.

#### 4.2.7 Limitationen und Stärken

Hinsichtlich des Schlaganfalls bei jungen Patientinnen und Patienten gibt es wenige epidemiologische Daten, die in prospektiven, multizentrischen Studien mit großem Datenumfang erhoben wurden. Klinische Langzeitfolgen sind diesbezüglich auch noch nicht ausreichend beschrieben.

Mit der SIFAP-FIND Studie, welche klinische und bildgebende Untersuchungen gemeinsam mit einer umfangreichen Erhebung von Risikofaktoren, Komorbiditäten und Langzeitfolgen erhoben haben wird, wird erstmals ein großer Informationspool zu diesem Thema geschaffen werden.

Die umfassenden Erhebungen sind eine große Stärke der Studie, welche zusätzlich dazu im Vergleich zu bereits existierenden Studien mit einer zehnjährigen Beobachtungszeit Daten über einen außerordentlich langen Zeitraum hinweg beobachtet und beschreibt. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die multizentrische und multinationale Erhebung von Daten, welche einer Generalisierung von potenziellen Erkenntnissen von SIFAP-FIND erleichtert.

Die Daten im Rahmen der Diplomarbeit sind nur eingeschränkt beurteilbar, da wir nur eine sehr geringe Teilnehmerinnen- und Teilnehmerzahl bis zum jetzigen Zeitpunkt erhoben haben, welches die größte Limitation darstellt.

Eine weitere Limitation ist der bereits diskutierte Selektionbias zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Darüber hinaus ist ein potenzieller Recall-Bias zum Zeitpunkt des Follow-Ups zu vermerken. Dieser kommt dadurch zustande, dass zum einen bisher nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die freiwillig an der Studie teilnehmen wollten und dadurch möglicherweise jene Personen, die gut mobil sind und geringe Auswirkungen des Ereignisses aufweisen, häufiger vorstellig wurden. Bereits verstorbene Personen sowie jene, die möglicherweise hospitalisiert oder in Pflege sind, konnten nicht bzw. sehr erschwert zur Follow-Up-Untersuchung eingeladen werden, weshalb sich unsere Studienpopulation von konsekutiven Schlaganfallkohorten potenziell unterscheiden könnte.

Dennoch ist schon in unserer Kohorte ersichtlich, dass eine starke Akkumulation an Risikofaktoren bei den betroffenen Patientinnen und Patienten zu beobachten ist, darunter

Faktoren, die potentiell durch Modifikation des Lebensstils oder durch verbesserte medikamentöse Therapie stark reduziert werden könnten.

#### **4.2.8 Ausblick**

Nach geplanter Durchführung der SIFAP-FIND Studie an allen Zentren der ursprünglichen SIFAP-Studie, wird ein sehr großer Datensatz zu Langzeitfolgen des jung erlittenen Schlaganfalls zur Verfügung stehen.

Mit diesen Informationen wird es dann möglich sein, belastbare Daten sowohl zu neurologischen, als auch zu anderen medizinischen, aber auch psychosozialen und sozioökonomischen Langzeitfolgen bei jungen Schlaganfallpatientinnen und Schlaganfallpatienten erheben zu können.

Anhand dieser Ergebnisse könnte es in weiterer Folge möglich sein, den Langzeitverlauf junger Patientinnen und Patienten besser zu verstehen und Unterschiede zu älteren Patientinnen und Patienten präziser differenzieren zu können.

Das ist deswegen wichtig, damit anschließend klare Richtlinien hinsichtlich der akuten Versorgung, Primär-, sowie Sekundärprävention bei jungen Patientinnen und Patienten etabliert werden können, um in Zukunft nicht nur zielgerichteter Rezidivereignisse zu verhindern, sondern auch, um manche Langzeitfolgen adäquater therapieren bzw. in Teilen vermeiden zu können.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Wang H, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, u. a. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep; 390(10100): 1084–1150.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, u. a. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul; 44(7): 2064-89.
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, u. a. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun; 40(6): 2276-93.
4. WHO. Stroke, Cerebrovascular accident [Internet]. WHO. [zitiert 6. März 2018]. Verfügbar unter: [http://www.who.int/topics/cerebrovascular\\_accident/en/](http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/)
5. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: Risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol*. 2013 Jan; 70(1): 51-7.
6. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2014.
7. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011 Jul; 8(3): 319-29.
8. Curran RC, Crocker J. Atlas der Histopathologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001.
9. Griebler R, Winkler P, Gaiswinkler S, Delcour J, Juraszovich B, Nowotny M, Pochobradsky E, Schleicher B, Schmutterer I. Österreichischer Gesundheitsbericht 2016.

Berichtszeitraum 2005–2014/2015. Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; 2016.

10. Mattle H, Mumenthaler M, Schroth G. Kurzlehrbuch Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2012. Verfügbar unter: <https://books.google.at/books?id=WUA7CxrhosEC>

11. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, u. a. Acute Cerebrovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2013 Feb; 44(2): 340-9.

12. Bushnell C. Stroke Prevention in Women: Challenges and Opportunities. *Curr Atheroscler Rep*. 2008 Aug; 10(4): 347–353.

13. WHO. Top 10 causes of death [Internet]. WHO. [zitiert 7. März 2018]. Verfügbar unter: [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/)

14. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin I-F, Sacco RL. Stroke in the Young in the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2002 Dec; 33(12): 2789-93.

15. Hui C, Tadi P, Patti L. Ischemic Stroke. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/?report=classic>

16. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, u. a. 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 Jan; 24(1): 35-41.

17. González RG. Clinical MRI of acute ischemic stroke. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Aug; 36(2): 259-71.

18. Hart RG, Benavente O. Stroke: part I. A clinical update on prevention. *Am Fam Physician*. 1999 May; 59(9): 2475-82, 2485.

19. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, u. a. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug; 12(8): 822-38.

20. Abels B. Hirninfarkt [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 29. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Hirninfarkt>

21. WRITING GROUP MEMBERS, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, u. a. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 23. Februar 2010 [zitiert 20. Oktober 2018];121(7). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667>

22. Reeves M, Bhatt A, Jajou P, Brown M, Lisabeth L. Sex Differences in the Use of Intravenous rt-PA Thrombolysis Treatment for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2009 May; 40(5): 1743-9.
23. Allen NB, Holford TR, Bracken MB, Goldstein LB, Howard G, Wang Y, u. a. Trends in One-Year Recurrent Ischemic Stroke among the Elderly in the USA: 1994–2002. *Cerebrovasc Dis*. 2010 Oct; 30(5): 525–532.
24. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, u. a. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul; 376(9735): 112-23.
25. ncd\_report\_chapter1.pdf [Internet]. [zitiert 24. März 2018]. Verfügbar unter: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_chapter1.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_chapter1.pdf)
26. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1991 Dec; 22(12): 1485-90.
27. Oleg C., Shanthi M. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Switzerland: WHO Press; 2014.
28. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep; 2013(9): CD000197.
29. Wilbacher I. STROKE UNITS ÖSTERREICH IM INTERNATIONALEN VERGLEICH. Österreich: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger; 2005.
30. Kelly PJ, Kavanagh E, Murphy S. Stroke: New Developments and their application in clinical practice. *Semin Neurol*. 2016 Aug; 36(4):317-23.
31. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol*. 2017 Aug; 17(4): 252-265.
32. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, u. a. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun; 372(24): 2296-306.
33. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, u. a. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan; 372(1): 11-20.
34. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, u. a. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb; 378(8): 708-718.

35. Mendis S. Prevention and Care of Stroke in Low- and Middle-Income Countries; the Need for a Public Health Perspective. *Int J Stroke*. 2010 Apr; 5(2): 86-91.
36. Desfontaines P, Vanhooren G, Peeters A, Laloux P, Belgian Stroke Council. Proposal of guidelines for stroke units. *Acta Neurol Belg*. 2002 Jun; 102(2): 49-52.
37. Wessel TR. Relationship of Physical Fitness vs Body Mass Index With Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events in Women. *JAMA*. 2004 Sep; 292(10): 1179-87.
38. von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, Gaertner B, Schminke U, Curtze S, u. a. Lifestyle Risk Factors for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Young Adults in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 2013 Jan; 44(1): 119-25.
39. Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Maaijwee NAM, Schoonderwaldt HC, Dorresteyn LD, van Dijk EJ, u. a. Long-term Mortality After Stroke Among Adults Aged 18 to 50 Years. *JAMA*. 2013 Mar; 309(11): 1136-44.
40. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Jolink WMT, Klijn CJM, de Leeuw F-E. Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality. *JAMA*. 2019 Jun; 321(21): 2113-2123.
41. Aarnio K, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Long-Term Mortality After First-Ever and Recurrent Stroke in Young Adults. *Stroke*. 2014 Sep; 45(9): 2670-6.
42. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, Tolppanen H, Kaste M, Tatlisumak T. Causes of Death and Predictors of 5-Year Mortality in Young Adults After First-Ever Ischemic Stroke: The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009 Aug; 40(8): 2698-703.
43. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, u. a. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018 Sep; 17(9): 790-801.
44. Goeggel Simonetti B, Mono M-L, Huynh-Do U, Michel P, Odier C, Sztajzel R, u. a. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). *J Neurol*. 2015 Sep; 262(9): 2025-32.
45. Chen L, Deng W, Palacios I, Inglessis-Azuaje I, McMullin D, Zhou D, u. a. Patent foramen ovale (PFO), stroke and pregnancy. *J Investig Med*. 2016 Jun; 64(5): 992-1000.
46. Goliszek S, Wiśniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Czurzyński M, Kostrubiec M, u. a. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res*. 2014 Nov; 134(5): 1052-6.

47. Schiffmann R. Fabry disease. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2015 [zitiert 22. Oktober 2018]. S. 231–48. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444627025000172>
48. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov; 5: 30.
49. Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, Kase CS, Stampfer MJ, Berger K, u. a. Healthy Lifestyle and the Risk of Stroke in Women. *Arch Intern Med*. 2006 Jul; 166(13): 1403-9.
50. Myint PK, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K-T. Combined effect of health behaviours and risk of first ever stroke in 20 040 men and women over 11 years' follow-up in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer (EPIC Norfolk): prospective population study. *BMJ*. 2009 Feb; 338: b349.
51. Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. How Does Number of Risk Factors Affect Prognosis in Young Patients With Ischemic Stroke? *Stroke*. 2012 Feb; 43(2): 356-61.
52. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, Pitkäniemi J, Vassilopoulou S, Nardi K, u. a. Demographic and Geographic Vascular Risk Factor Differences in European Young Adults With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012 Oct; 43(10): 2624-30.
53. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, Metso TM, Arto V, Kaste M, u. a. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010 Nov; 68(5): 661-71.
54. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, u. a. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013 Sep; 81(12): 1089–1097.
55. Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Feb; 11: 157-64.
56. Edwards JD, Kapral MK, Lindsay MP, Fang J, Swartz RH. Young Stroke Survivors With No Early Recurrence at High Long-Term Risk of Adverse Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jan; 8(1): e010370.
57. Fonseca AC, Ferro JM. Drug Abuse and Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Feb; 13(2): 325.
58. Collado FMS, Poulin M, Murphy JJ, Jneid H, Kavinsky CJ. Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention and Other Disorders. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun; 7(12). pii: e007146.
59. Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Díez-Tejedor E. The utility of the RoPE score in cryptogenic stroke patients  $\leq 50$  years in predicting a stroke-related patent foramen ovale. *Int J Stroke*. 2016 Jan; 11(1): NP7-8.

60. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, u. a. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep; 377(11): 1033-1042.
61. Bright CJ, Hawkins MM, Guha J, Henson KE, Winter DL, Kelly JS, u. a. Risk of Cerebrovascular Events in 178 962 Five-Year Survivors of Cancer Diagnosed at 15 to 39 Years of Age: The TYACSS (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study). *Circulation*. 2017 Mar; 135(13): 1194-1210.
62. Waje-Andreassen U, Thomassen L, Jusufovic M, Power KN, Eide GE, Vedeler CA, u. a. Ischaemic stroke at a young age is a serious event - final results of a population-based long-term follow-up in Western Norway. *Eur J Neurol*. 2013 May; 20(5): 818-23.
63. Putaala J, Strbian D, Mustanoja S, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Functional outcome in young adult ischemic stroke: impact of lipoproteins. *Acta Neurol Scand*. 2013 Jan; 127(1): 61-9.
64. Maaijwee NAMM, Arntz RM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, Schoonderwaldt HC, van Dijk EJ, u. a. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Oct; 86(10): 1120-6.
65. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, u. a. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*. 2002 Jul; 59(1): 26-33.
66. Varona JF. Long-Term Prognosis of Ischemic Stroke in Young Adults. *J Neurol*. 2004 Dec; 251(12): 1507-14.
67. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, u. a. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005 Nov; 366(9499): 1794-6.
68. Rolfs A, Martus P, Heuschmann PU, Grittner U, Holzhausen M, Tatlisumak T, u. a. Protocol and Methodology of the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study: A Prospective Multicenter European Study of 5,024 Young Stroke Patients Aged 18–55 Years. *Cerebrovasc Dis*. 2011 Dec; 31(3): 253-62.
69. Huber R, Grittner U, Weidemann F, Thijs V, Tanislav C, Enzinger C, u. a. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Strokes in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 2017 Jan; 48(1): 30-35.

70. von Sarnowski B, Schminke U, Grittner U, Fazekas F, Tanislav C, Kaps M, u. a. Cervical Artery Dissection in Young Adults in the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study. *Cerebrovasc Dis.* 2015 Jan; 39(2): 110-21.
71. Thijs V, Grittner U, Dichgans M, Enzinger C, Fazekas F, Giese A-K, u. a. Family History in Young Patients With Stroke. *Stroke.* 2015 Jul; 46(7): 1975-8.
72. von Sarnowski B, Schminke U, Tatlisumak T, Putaala J, Grittner U, Kaps M, u. a. Prevalence of stenoses and occlusions of brain-supplying arteries in young stroke patients. *Neurology.* 2013 Apr; 80(14): 1287-94.
73. Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators, Kropp P, Holzhausen M, Kolodny E, Becker U, Dichgans M, u. a. Headache as a symptom at stroke onset in 4,431 young ischaemic stroke patients. Results from the “stroke in young fabry patients (SIFAP1) study”. *J Neural Transm (Vienna).* 2013 Oct; 120(10): 1433-40.
74. Tanislav C, Kropp P, Grittner U, Holzhausen M, Fazekas F, Jungehülsing GJ, u. a. Clinically Relevant Depressive Symptoms in Young Stroke Patients - Results of the sifap1 Study. *Neuroepidemiology.* 2015 Jan; 44(1): 30-8.
75. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Dichgans M, Gaertner B, Jungehülsing GJ, u. a. MRI in acute cerebral ischemia of the young: The Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study. *Neurology.* 2013 Nov; 81(22): 1914-21.
76. WHO | Nutrition - Body mass index - BMI [Internet]. [zitiert 19. Juli 2019]. Verfügbar unter: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
77. Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Statins after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults. *Neurology.* 2011 Aug; 77(5): 426-30.
78. Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, Arntz RM, Van Alebeek ME, Schaapsmeeders P, Schoonderwaldt HC, u. a. Risk factors and prognosis of young stroke. The FUTURE study: A prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC Neurol.* 2011 Sep; 11: 109.
79. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr K-M. Long-term outcome of cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol Scand.* 2004 Aug; 110(2): 107-12.
80. Kappelle LJ, Adams HP, Heffner ML, Torner JC, Gomez F, Biller J. Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke.* 1994 Jul; 25(7): 1360-5.

81. Chancellor AM, Glasgow GL, Ockelford PA, Johns A, Smith J. Etiology, prognosis, and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1989 Apr; 20(4): 477-82.
82. Ferro JM, Crespo M. Prognosis after transient ischemic attack and ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 1994 Aug; 25(8): 1611-6.
83. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke*. 1988 Dec; 19(12): 1477-81.
84. Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM. Do all young ischemic stroke patients need long-term secondary preventive medication? *Neurology*. 2005 Aug; 65(4): 609-11.
85. Arntz RM, van Alebeek ME, Synhaeve NE, van Pamelén J, Maaijwee NA, Schoonderwaldt H, u. a. The very long-term risk and predictors of recurrent ischaemic events after a stroke at a young age: The FUTURE study. *Eur Stroke J*. 2016 Dec; 1(4): 337-345.
86. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Zini A, u. a. Predictors of Long-Term Recurrent Vascular Events After Ischemic Stroke at Young Age: The Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation*. 2014 Apr; 129(16): 1668-76.
87. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke – Myth or reality? A systematic review. *PLoS One*. 2017 Mar; 12(3): e0171334.
88. Chen W, Pan Y, Jing J, Zhao X, Liu L, Meng X, u. a. Recurrent Stroke in Minor Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack With Metabolic Syndrome and/or Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun; 6(6). pii: e005446.
89. Skolarus LE, Sanchez BN, Levine DA, Baek J, Kerber KA, Morgenstern LB, u. a. Association of Body Mass Index and Mortality After Acute Ischemic Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Jan; 7(1): 64-9.
90. Olsen TS, Dehlendorff C, Petersen HG, Andersen KK. Body Mass Index and Poststroke Mortality. *Neuroepidemiology*. 2008 Feb; 30(2): 93-100.
91. Jang SY, Shin Y-I, Kim DY, Sohn MK, Lee J, Lee S-G, u. a. Effect of obesity on functional outcomes at 6 months post-stroke among elderly Koreans: a prospective multicentre study. *BMJ Open*. 2015 Dec; 5(12): e008712.
92. Aparicio HJ, Himali JJ, Beiser AS, Davis-Plourde KL, Vasan RS, Kase CS, u. a. Overweight, Obesity, and Survival After Stroke in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun; 6(6). pii: e004721.

93. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, u. a. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017 Sep; 377(11): 1022-1032.
94. Mojadidi MK, Elgendy AY, Elgendy IY, Mahmoud AN, Elbadawi A, Eshtehardi P, u. a. Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure After Cryptogenic Stroke. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Nov; 10(21): 2228-2230.
95. Alkhouli M, Sievert H, Holmes DR. Patent foramen ovale closure for secondary stroke prevention. *Eur Heart J.* 2019 Jul; 40(28): 2339-2350.
96. Österreichische Schlaganfallgesellschaft. Positionspapier - Update 2018. [Internet]. [zitiert 4. August 2019]. Verfügbar unter: [https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018\\_OEGSF\\_neurologisch.pdf](https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf)
97. Hamann GF, Weimar C, Glahn J, Busse O, Diener H-C. Adherence to Secondary Stroke Prevention Strategies – Results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15(4): 282-8.
98. Zhang Q, Wang C, Zheng M, Li Y, Li J, Zhang L, u. a. Aspirin plus Clopidogrel as Secondary Prevention after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2015 Dec; 39(1): 13-22.
99. Hong K-S, Lee S-H, Kim EG, Cho K-H, Chang DI, Rha J-H, u. a. Recurrent Ischemic Lesions After Acute Atherothrombotic Stroke: Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone. *Stroke.* 2016 Sep; 47(9): 2323-30.
100. Chi N, Wen C, Liu C, Li J, Jeng J, Chen C, u. a. Comparison Between Aspirin and Clopidogrel in Secondary Stroke Prevention Based on Real-World Data. *J Am Heart Assoc.* 2018 Oct; 7(19): e009856.
101. Ban L, Sprigg N, Abdul Sultan A, Nelson-Piercy C, Bath PM, Ludvigsson JF, u. a. Incidence of First Stroke in Pregnant and Nonpregnant Women of Childbearing Age: A Population-Based Cohort Study From England. *J Am Heart Assoc.* 2017 Apr; 6(4). pii: e004601.
102. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, u. a. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 May; 45(5): 1545-88.
103. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and Stroke Risk in Women. *Womens Health (Lond).* 2011 May; 7(3): 363-74.

104. Aarnio K, Gissler M, Grittner U, Siegerink B, Kaste M, Tatlisumak T, u. a. Outcome of pregnancies and deliveries before and after ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2017 Dec; 2(4): 346-355.
105. van Alebeek ME, de Vrijer M, Arntz RM, Maaijwee NAMM, Synhaeve NE, Schoonderwaldt H, u. a. Increased Risk of Pregnancy Complications After Stroke: The FUTURE Study (Follow-Up of Transient Ischemic Attack and Stroke Patients and Unelucidated Risk Factor Evaluation). *Stroke.* 2018 Apr; 49(4): 877-883.
106. Jusufovic M, Thomassen L, Skjelland M. Hjerneinfarkt ved åpent foramen ovale. *Tidsskr Den Nor Legeforening.* 2014 Jan; 134(2): 180–4.
107. Perez DJ. Spontaneous carotid artery dissection. *JAAPA.* 2017 Oct; 30(10): 27-29.
108. Stroke in Young Fabry Patients (sifap1): Frequency of Fabry Disease in an Unselected Group of Young Stroke Patients: an International, Multicentre Prevalence Study - ICH GCP - Clinical Trials Registry [Internet]. *Ichgcp.net.* 2019 [cited 3 August 2019]. Available from: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT00414583>