

Diplomarbeit

Rekanalisierende Therapie nach Schlaganfall – explorative Untersuchung zum Verlauf der Wiederherstellung motorischer Funktionen und entsprechender Prädiktoren

eingereicht von

Simon Siller

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Ass. Prof.in PD.in Dr.in Mag.a Daniela Pinter

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Christian Enzinger, MBA

Graz, 24.07.2019

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, 24.07.2019

Simon Siller eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich finanziell in den Jahren meines Studiums über Wasser gehalten haben. Ohne deren Unterstützung wäre dies nur sehr schwer möglich gewesen.

Danke an Maria, Simon, Miriam und Michaela für ihre wertvollen Inputs.

Ich möchte mich besonders bei meiner Betreuerin Frau Ass. Prof.in PD.in Dr.in Mag.a Daniela Pinter bedanken, die trotz des langen Betreuungsverhältnisses jederzeit für Fragen zur Verfügung stand und diese stets prompt beantwortete. Dabei verlor Sie zum Glück nicht die Geduld mit mir, und konnte so die meisten Unklarheiten bereinigen.

Auch bedanken möchte ich mich bei meinem zweiten Betreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Christian Enzinger, MBA der mir diese Arbeit vermittelte und ebenfalls jederzeit für Rückfragen zur Verfügung stand.

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Anzahl der Rekanalisationsbehandlungen bei SchlaganfallpatientInnen nimmt zu und allgemein ist die klinische Prognose gut. Allerdings werden in großen Registerstudien meist heterogene PatientInnengruppen untersucht, wodurch die Exploration möglicher zugrundeliegender Mechanismen erschwert wird. Die Erfassung der Prävalenz und des Verlaufes möglicher klinischer und motorischer Beeinträchtigungen in einer homogenen Schlaganfallkohorte und der assoziierten neuroplastischen Veränderungen werden im Rahmen eines größer angelegten Projektes an der Universitätsklinik für Neurologie Graz untersucht, um mögliche Hinweise zur Optimierung von Rehabilitationsmaßnahmen zu gewinnen. Ziel dieser Diplomarbeit war die Charakterisierung klinischer und motorischer Beeinträchtigungen von SchlaganfallpatientInnen mit Arteria cerebri media Infarkten und die Untersuchung des Verlaufes der Beeinträchtigung vor einer Rekanalisationsbehandlung, bei Entlassung sowie bei einem Follow-up nach drei Monaten. Es wurden dabei mögliche Einflüsse von Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, Nikotinabusus), MRT-Daten (Infarktvolume und Infarktseite), sowie der Behandlungsart (Lysetherapie, mechanische Thrombektomie oder beides) genauer untersucht.

Material und Methoden:

Die Daten wurden im Rahmen einer prospektiven Studie generiert und retrospektiv mittels Arztbriefen, Untersuchungsdokumenten und den Ergebnissen der MRT-Untersuchung erhoben. Dies geschah an drei Messzeitpunkten (Aufnahme, Entlassung und Follow-up nach drei Monaten). Folgende klinische Skalen und Tests wurden zur Bewertung verwendet: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), modifizierte Rankin Skala (mRS), Barthel Index und Nine Hole Peg Test (NHP).

Ergebnisse:

Im Rahmen der Diplomarbeit konnten 39 PatientInnen (im Mittel 66 Jahre alt; 24 Männer, 15 Frauen) in die Studie eingeschlossen werden. In allen vier Bewertungsskalen zeigten die PatientInnen deutliche Verbesserungen im

Beobachtungszeitraum, wobei die stärksten Verbesserungen durch die Rekanalisationsbehandlung erzielt wurden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Grades oder Verlaufs der Beeinträchtigung im Hinblick auf Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, Nikotinabusus) sowie der Infarktseite beobachtet. Trotz Unterschied des Beeinträchtigungsgrades in den Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme (am geringsten beeinträchtigte PatientInnen erhielten eine Lysetherapie) konnte nach drei Monaten kein Unterschied mehr festgestellt werden. Größere Läsionsvolumina korrelierten mit stärkerer Beeinträchtigung.

Fazit/Interpretation:

In einer homogenen Kohorte von SchlaganfallpatientInnen konnten wir eine starke funktionelle Verbesserung anhand von NIHSS, mRS und dem NHP-Test beobachten. NIHSS und mRS eignen sich gut zur funktionellen Bewertung. Der Barthel Index führt zu „Ceiling Effects“. In unserer Kohorte konnten wir keinen Einfluss der Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, Nikotinabusus bzw. der Infarktseite auf die Beeinträchtigung nach der Behandlung beobachten. Das Läsionsvolumen korrelierte mit dem Grad der Beeinträchtigung. Die PatientInnen zeigten unabhängig von der Art ihrer Rekanalisationsbehandlung deutliche funktionelle und motorische Verbesserungen. Die untersuchten PatientInnen zeigten nach 3 Monaten größtenteils keine bis geringe Beeinträchtigungen und große Selbstständigkeit.

Abstract

Objective:

The application of reperfusion therapies in acute stroke treatment is increasing, with promising clinical outcomes. However big register studies frequently include heterogeneous samples. In a bigger project at the department of neurology the prevalence and course of clinical and motor outcome and neuronal plastic changes after reperfusion therapy are assessed in a homogeneous stroke cohort. The objective of this thesis was the evaluation of clinical and motor function in stroke patients after an infarct in the territory of the arteria cerebri media at an acute stage (admission, discharge) and after three months (follow-up). The effect of risk factors (hypertension, hyperlipidaemia, atrial fibrillation and smoking), MRI parameters (infarct volume and lesion side) and type of treatment (thrombolysis, thrombectomy and both) was evaluated.

Methods:

We analysed clinical information obtained during a prospective study, retrospectively from medical reports and MRI analyses. This was done at three time points (at admission, discharge and follow-up after three months). Three widely used clinical scores and a motor function test were used, namely the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin Scale (mRS), Barthel Index and Nine Hole Peg Test (NHP).

Results:

We included 39 patients (mean age 66 years; 24 male, 15 female) in our study. Patients showed significant improvements in all clinical scores and tests after reperfusion treatment and further increases in function over the following three months. The presence of risk factors (hypertension, hyperlipidaemia, atrial fibrillation, smoking) and lesion side did not affect the level or evolution of disability. Although there were differences between the treatment groups, at the time of admission (patients with lower degrees of disability received more likely thrombolysis therapy), such differences were no longer observed after three months. Higher lesion volume correlated with higher levels of disability assessed by NIHSS.

Conclusions:

In a homogeneous cohort of stroke patients, we observed significant functional improvements assessed by the NIHSS, mRS and the NHP test. NIHSS and mRS were sensitive for functional assessment. The Barthel Index led to “ceiling effects”. We found that neither pre-existing risk factors (hypertension, hyperlipidaemia, atrial fibrillation, smoking) nor the lesion side had an effect on the level of disability after treatment. Higher lesion volume was associated with increased level of disability.

Patients showed significant functional and motoric improvements, irrespective of the type of reperfusion therapy. The majority of patients showed no or only minor impairment after three months, with a high level of independence.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	13
1.1 Schlaganfall	13
1.1.1 Epidemiologie	13
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls	14
1.1.3 Diagnostik	18
1.2 Rekanalisationsbehandlungen	19
1.3 Hemisphäre und Beeinträchtigungsgrad	21
1.4 Läsionsvolumen und Beeinträchtigungsgrad	22
1.5 Ziele der Diplomarbeit	22
2 Material und Methoden	24
2.1 Verwendete Scores und Tests	24
2.1.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	24
2.1.2 Modified Rankin Scale (mRS)	26
2.1.3 Barthel Index	26
2.1.4 Nine Hole Peg Test	27
2.2 Datenerhebung	28
2.3 Ablauf der Studie am Beispiel eines/r PatientIn	29
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien	30
2.4.1 Einschlusskriterien	30
2.4.2 Ausschlusskriterien	31
2.5 Auswertung	32
2.6 Hauptforschungsfrage und Hypothese	32
3 Ergebnisse – Resultate	34
3.1 PatientInnen vom 30.01.2017 bis zum 30.06.2017	34
3.2 StudienpatientInnen zwischen 08.03.2016 – 14.01.2018	35
3.2.1 Demographische Daten, klinische Daten, MRT Daten, Rekanalisationsbehandlung	36
3.2.2 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	41
3.2.3 Modified Rankin Scale (mRS)	42
3.2.4 Barthel Index	43
3.2.5 Nine Hole Peg Test	44
3.2.6 Einfluss von Risikofaktoren auf den klinische Outcome	44
3.2.7 Einfluss der Behandlungsart auf den klinischen Outcome	50
3.2.8 Einfluss der Infarktseite auf den klinischen Outcome	52
3.2.9 Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und Grad der Beeinträchtigung	53
4 Diskussion	55
4.1 Verlauf des Beeinträchtigungsgrades	55
4.2 Risikofaktoren und Einfluss auf die klinische Beeinträchtigung	56
4.2.1 Hypertonie	56
4.2.2 Hyperlipidämie	57
4.2.3 Vorhofflimmern	58

4.2.4	Nikotinabusus	59
4.3	Einfluss der Behandlungsart auf die klinische Beeinträchtigung	60
4.4	Einfluss der Infarktseite auf die klinische Beeinträchtigung.....	62
4.5	Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und dem Grad der Beeinträchtigung.....	64
4.6	NIHSS, Barthel Index, mRS und der NHP – Test und deren Aussagekraft hinsichtlich der motorischen Beurteilung eines Patienten im Studienkollektiv ..	66
4.6.1	NIHSS.....	66
4.6.2	mRS.....	67
4.6.3	Barthel Index.....	68
4.6.4	NHP - Test.....	69
4.7	Limitationen und Ausblick.....	70
5	Interessenskonflikte	70
6	Literaturverzeichnis	71

Glossar und Abkürzungen

ACM = Arteria cerebri media

Barthel = Barthel Index

BMI = Body Mass Index

CT = Computertomographie

DWI = Diffusion-weighted imaging

EBA = Erstbegutachtung, Beurteilung, Aufnahme = Zentrale Notaufnahme im
Universitätsklinikum Graz

FLAIR = Fluid-attenuated inversion recovery

IQR = Interquartile range = Interquartilsabstand

KHK = Koronare Herzkrankheit.

Medocs = Medizinisches Informations- und Dokumentationssystem des
Universitätsklinikums Graz

mRS = Modified Rankin Scale

MRT = Magnetresonanztomographie

MRI = Magnetic Resonance Imaging

n = Anzahl

NEF = Notarzteinsatzfahrzeug

NHP = Nine Hole Peg Test

NHP-b = Normwert Nine Hole Peg Test der beeinträchtigten Hand

NHP-nb = Normwert Nine Hole Peg Test der nicht beeinträchtigten Hand

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

PC-MRA = Phase-contrast magnetic resonance angiography

PWI = perfusion-weighted imaging

r = Korrelationskoeffizient

TOF-MRA = Time-of-flight magnetic resonance angiography

Abbildungsverzeichnis

	Name	Seite:
Abbildung 1:	Flussdiagramm: Übersicht der SchlaganfallpatientInnen vom 30.01.2017 bis 30.06.2017 welche im Rahmen der Diplomarbeit auf Ihre Eignung zur Studienteilnahme überprüft wurden	34
Abbildung 2:	NIHSS bei Aufnahme und NIHSS bei Entlassung	41
Abbildung 3:	NIHSS beim Follow-up	41
Abbildung 4:	mRS bei Aufnahme und mRS bei Entlassung	42
Abbildung 5:	mRS beim Follow-up	42
Abbildung 6:	Barthel Index bei Entlassung	43
Abbildung 7:	Barthel Index beim Follow-up	43

Tabellenverzeichnis

	Name	Seite:
Tabelle 1:	NIHSS Score adaptiert nach Lyden et al (1)	24
Tabelle 2:	Modifizierte Rankin Skala (mRS) adaptiert nach Van Swieten et al (2)	26
Tabelle 3:	Barthel Index adaptiert nach Mahoney et al (3)	27
Tabelle 4:	Alters- und Geschlechterverteilung der nicht inkludierten PatientInnen	34
Tabelle 5:	Demographische Daten der Studienkohorte	36
Tabelle 6:	Klinische Daten der Studienkohorte zum Zeitpunkt der Baseline, nach Rekanalisationsbehandlung und nach drei Monaten (Follow-up)	37
Tabelle 7:	Korrelation der Bewertungsskalen zum Zeitpunkt der Entlassung	38
Tabelle 8:	Korrelation der Bewertungsskalen zum Zeitpunkt des Follow-up	38
Tabelle 9:	MRT Daten der Studienkohorte	39
Tabelle 10:	Art der Medikation	39
Tabelle 11:	Verlauf der NIHSS Werte	41
Tabelle 12:	Verlauf der mRS Werte	42
Tabelle 13:	Verlauf der motorischen Beeinträchtigung gemessen anhand des NHP – Tests	44
Tabelle 14:	Untersuchung des möglichen Einflusses von Risikofaktoren in Hinblick auf den Beeinträchtigungsgrad, gemessen anhand von NIHSS und mRS zum Zeitpunkt der Aufnahme	45
Tabelle 15:	Untersuchung des möglichen Einflusses von Risikofaktoren in Hinblick auf den Beeinträchtigungsgrad, gemessen anhand von NIHSS, mRS, Barthel Index und NHP - Test zum Zeitpunkt der Entlassung	46
Tabelle 16:	Untersuchung des möglichen Einflusses von Risikofaktoren in Hinblick auf den Beeinträchtigungsgrad,	47

gemessen anhand von NIHSS, mRS, Barthel Index und
NHP - Test zum Zeitpunkt der Follow-ups

Tabelle 17:	Einfluss der Behandlungsart auf die klinische Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Aufnahme und beim Follow-up bzw. bei Entlassung und Follow-up	50
Tabelle 18:	Infarktseite und klinische Beeinträchtigung zum Zeitpunkt Aufnahme, Entlassung und Follow-up	52
Tabelle 19:	Läsionsvolumen und Grad der Beeinträchtigung	53

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall

Bei einem Schlaganfall kommt es zu einer Störung der Sauerstoff- und Glukoseversorgung im Gehirn. Dabei unterscheidet man zwei grundlegende Subtypen, den ischämischen und den hämorrhagischen Schlaganfall, welche meist durch eine Stenose, Ruptur eines hirnversorgenden Gefäßes oder eine systemische Hypoperfusion bedingt sind.(4)(5) Blutungen können auch in Folge von Gefäßmalformationen, Gerinnungsstörungen, Antikoagulation usw. auftreten.(4) Bei einer Stenose entsteht die Gewebeschädigung durch die Minderversorgung mit Glukose und Sauerstoff selbst (6), während bei der interzerebralen Blutung die Schädigung in zwei Schritten erfolgt: Primär durch den explosionsartigen Bluteintritt ins Gehirn und in weiterer Folge (falls es zu einer solchen kommt) der Drucksteigerung innerhalb der Schädelkalotte und damit einer Störung des Energiestoffwechsels in den Zellen.(5)(7)

In dieser Diplomarbeit werden nur PatientInnen mit ischämisch bedingten Schlaganfällen behandelt und daher wird im Weiteren hauptsächlich auf diese näher eingegangen.

1.1.1 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist die zweithäufigste Todesursache weltweit und der dritthäufigste Grund für bleibende Behinderungen im Erwachsenenalter. In Österreich lag der Schlaganfall 2015 nach Herz- und Krebserkrankungen an dritter Stelle der Todesursachen.(8)(9)(10) Bei 80% aller Schlaganfälle handelte es sich um Schlaganfälle mit ischämischer Ätiologie.(4)(10)

International bestehen Unterschiede in der Inzidenz und Mortalität abhängig vom betrachteten Staat. Während die Inzidenz in westlichen Industrienationen wie den USA zum Sinken neigt, steigt sie in Entwicklungsländern an.(11)(12)(13)

Abhängig von den ethnischen Gruppen zeigen sich in den USA Unterschiede in der Prävalenz von Schlaganfallgeschehen. Während Amerikaner mit asiatischer Herkunft mit 1,8% das geringste Risiko aufweisen, zeigen Amerikaner mit

indianischen Vorfahren eine Prävalenz von 5,4%.⁽⁹⁾ Prävalenzunterschiede auf Grund eines bestimmten Geburtslandes lassen sich in Österreich laut Gesundheitsministerium nicht feststellen, wobei es sich in 91% der Fälle um österreichische PatientInnen handelte.⁽¹⁰⁾

In Österreich hatten nach der Diagnosen- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten sowie der Todesursachenstatistik 2011 rund 20000 Menschen einen ischämischen Schlaganfall (standardisierte Rate von 152 pro 100000 Einwohner). Laut Daten von 2015 erleiden in Österreich Männer ab einem Alter von 45 Jahren häufiger einen Schlaganfall als Frauen und weisen in allen Altersgruppen eine höhere Schlaganfallinzidenz auf. Bei Betrachtung der einzelnen Bundesländer, zeigt die Steiermark die höchste Inzidenzrate und Vorarlberg die geringste. In Österreich kam es zwischen 2008 und 2011 außerdem insgesamt zu einem Anstieg der Inzidenzrate für ischämische Schlaganfälle (um 3,1% pro Jahr).⁽¹⁰⁾

Die Inzidenz und Prävalenz für das Erleiden eines Schlaganfalls steigt mit dem Alter deutlich.⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es zu einer Minderversorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Glukose.⁽⁵⁾ Dies geschieht in Folge einer Thrombose, Embolie oder systemischen Hypoperfusion.⁽⁴⁾⁽¹⁵⁾

Eine Thrombose wird durch eine lokale Störung des Blutflusses ausgelöst, zum Beispiel aufgrund von vaskulären Erkrankungen wie Arteriosklerose. Es kommt zu einem Anheften von Thrombozyten an die geschädigten Zellwände und damit zu einem endgültigen Verschluss des Gefäßes, wobei Arteriosklerose oder hämatologische Erkrankungen meist bei großen intrakranialen und extrakranialen Gefäßen die Ursache darstellen.⁽¹⁵⁾ Schädigungen in kleinen intrakranialen Arterien sind hingegen meist durch chronische Hypertonie verursacht. Ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10mmHg erhöht das Risiko für das Erleiden eines Schlaganfalles bereits um ca. 30%.⁽⁴⁾⁽¹⁵⁾ Hirnarteriendissektionen, Arteriitiden, fibromuskuläre Dysplasie, intensive lokale Gefäßkonstriktionen und Gefäßdilatationen sind seltenere Ursachen für Stenosen der Hirnarterien.⁽⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Embolien sind Gerinnsel oder Gewebe die im Körper entstehen und dann ins Gehirn geschwemmt werden. Dort verursachen sie eine Stenose der versorgenden Arterien. Quellen sind hierbei das Herz zum Beispiel bei Vorhofflimmern, Klappenvitien oder Endokarditis, sowie die zuführenden Arterien zum Beispiel durch Arterioskleroseplagues oder Blutgerinnsel die sich an anderer Stelle von einer Arterie lösen.(4)(15)(19)(20)(21)

Systemische Hypoperfusion und damit die Minderdurchblutung des Gehirns wird normalerweise durch ein Herzversagen (z.B. durch Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Arrhythmien) oder eine Verminderung des Blutdrucks durch Hypovolämie (z.B. starker Blutverlust, Exsikkose, Operationen) ausgelöst. Betroffen sind davon vor allem die Endstromgebiete.(15)(22)(23)

Folgend werden die Hauptrisikofaktoren für den ischämischen Schlaganfall detaillierter vorgestellt.

1.1.2.1 Hypertonie

Hypertonie ist ein Hauptrisikofaktor für Schlaganfälle, unabhängig von Alter und Geschlecht. Es besteht ein stärkerer Zusammenhang zwischen Hypertonie mit hämorrhagischen als mit ischämischen Schlaganfällen. (24)(25)(26)

Blutdruckwerte über 120/80mmHg stehen stark und direkt in Zusammenhang mit vaskulären Erkrankungen und dem Mortalitätsrisiko.(25) Dabei steht die Senkung des Blutdruckes in direktem Zusammenhang mit der Reduktion des Schlaganfallrisikos.(27)(28)(29)(30)(31) In der Altersgruppe von 40-69 Jahren zeigt sich ein doppelt so hohes Schlaganfallrisiko bei einer Erhöhung des Blutdrucks um 20mmHg über 115mmHg systolisch, im Vergleich zu älteren PatientInnen (hier wirkt sich die Erhöhung des Blutdruckes in einem geringeren Ausmaß negativ aus). In dieser Gruppe ist dafür das Gesamtrisiko für das Erleiden eines Schlaganfalls erhöht.(25) Empfohlen wird daher, dass der Blutdruck auf mindestens 140/85 oder niedriger gesenkt wird.(32) Die Anzahl der Todesfälle ist laut Andersen et al bei PatientInnen mit Hypertonie im ersten Jahr nach einem Schlaganfall aber nicht erhöht.(33)

1.1.2.2 Hyperlipidämie

Ein Review von 26 Schlaganfallvorsorgestudien beschreibt einen Inzidenzrückgang von Schlaganfällen von 3,4% zu 2,7% durch die Behandlung der Hyperlipidämie.(34) Auch andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass Hyperlipidämie das Schlaganfallrisiko erhöht (35)(36)(37)(38) und eine medikamentöse Therapie das Risiko deutlich verringert.(39) Eine andere Studie wiederum konnte keinen Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und Schlaganfallgeschehen finden.(40)

Zahlreiche Studien zeigen bessere Behandlungsergebnisse von PatientInnen mit Hyperlipidämie und deren motorischen Beeinträchtigung, vor allem in der Frühphase nach dem Schlaganfall als bei PatientInnen ohne Hyperlipidämie.(41)(42)(43)(44)(45)

1.1.2.3 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus PatientInnen zeigen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Arteriosklerose und Schlaganfälle. (31)(46)(47)

Diätische Maßnahmen und eine gute Insulineinstellung können laut der Übersichtsarbeit von Alloubani A et. al. das Schlaganfallrisiko senken.(31) Statintherapien reduzieren bei Diabetikern das Risiko für große vaskuläre Erkrankungen und Schlaganfälle ebenfalls.(48)(49)(50) Diabetes Mellitus hat keinen Einfluss auf die Schwere des Schlaganfalls, PatientInnen zeigen aber schlechtere funktionelle Behandlungsergebnisse nach einem Schlaganfall. Die genauen pathologischen Zusammenhänge hierzu, sind den AutorInnen folgend, bisher noch nicht ausreichend erforscht. Zusammenhänge mit den HbA1c-Werten oder Hyperglykämie werden aber vermutet. Bei der Schlaganfallmortalität zeigen sich keine Unterschiede zwischen PatientInnen mit Diabetes Mellitus und PatientInnen ohne Diabetes Mellitus.(51)(52)(53)

1.1.2.4 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist neben der Hypertonie einer der Hauptrisikofaktoren für das Erleiden eines Schlaganfalls.(33)(54)(55)(56) Es kommt zu deutlich schlechteren Ergebnissen nach der Behandlung als bei PatientInnen ohne Vorhofflimmern und einer Erhöhung der Mortalität.(33)(56)(57)(58)

Zur Prävention von kardioembolischen Geschehen bei Vorhofflimmern empfehlen mehrere Studien die Verordnung von Antikoagulantien.(59)(60)(61)(62)

1.1.2.5 Nikotinabusus

Nikotinabusus ist ein Risikofaktor für das Erleiden eines ischämischen Schlaganfalles.(35)(26)(63)(64)(65)(66)(67) Dies gilt unabhängig vom Geschlecht für Frauen und Männer gleichermaßen.(68)(69)(70)(71)(72) Ein Beenden des Rauchens führt zu einer deutlichen Reduktion des Schlaganfallrisikos.(68)(70)(71) Interessanterweise steigt das Schlaganfallrisiko ebenfalls bei Personen mit rauchenden Ehepartnern.(73)

1.1.2.6 Übergewicht

Ein Body Mass Index (BMI) von gleich oder über 25kg/m² ist assoziiert mit einem erhöhtem Risiko für einen Schlaganfall. Dies gilt sowohl für Frauen als auch Männer, hauptsächlich durch den Zusammenhang mit Hypertonie oder Diabetes Mellitus.(74)(75)(44)(76) Eine rezente Studie mit 782 SchlaganfallpatientInnen zeigt allerdings, dass die 10 Jahres Mortalitätsrate bei PatientInnen mit einem BMI von 25kg/m² bis 32,5kg/m² signifikant niedriger als in den Gruppen mit einem BMI unter 25kg/m² und über 32,5 kg/m² war.(77) Dies weist darauf hin, dass Übergewicht offenbar das Schlaganfallrisiko erhöht, aber nach einem Schlaganfallgeschehen die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessern könnte.

1.1.2.7 Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz ist ein Risikofaktor für das Erleiden eines Schlaganfalles. PatientInnen mit Niereninsuffizienz weisen zudem schlechtere Ergebnisse nach einem Schlaganfallgeschehen auf. Sie haben schwerere Beeinträchtigungen und höhere Mortalitätsraten als die Vergleichsgruppen ohne Niereninsuffizienz.(78)(79)(80)(81)(82)(83)

Bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz sollte daher möglichst versucht werden, Komorbiditäten wie Hypertonie, Diabetes Mellitus und Vorhofflimmern entsprechend zu behandeln, um das Schlaganfallrisiko für niereninsuffiziente PatientInnen soweit wie möglich zu senken. Dies gilt für die Primär- und Sekundärprävention.(81)(82)

1.1.2.8 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Nur 5% der PatientInnen mit einer pAVK zeigen auch Schädigungen bei den intrakraniellen arteriellen Gefäßen. Das jährliche Risiko an einem Schlaganfall zu erkranken beträgt bei PatientInnen mit pAVK 5-7% und steigt mit der Schwere der Erkrankung. Dies gilt besonders in Kombination mit einem der anderen (oben genannten) Risikofaktoren für das Erleiden eines Schlaganfalls.(84). Die pAVK kommt öfter bei Männern als Frauen vor und führt hauptsächlich zu embolischen Schlaganfällen.(21)

1.1.2.9 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die Koronare Herzkrankheit zeigt sich öfter bei Männern als bei Frauen (21) und ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko eines Schlaganfallgeschehens.(85) Es bestehen Überschneidungen im genetischen Risikoprofil von KHK PatientInnen und Schlaganfallerkrankungen.(86)

1.1.3 Diagnostik

Das oberste Ziel in der Schlaganfalldiagnostik ist die rasche Sicherung der Diagnose, um die PatientInnen zügig einer entsprechenden Behandlung zuzuführen. Bildgebende Verfahren spielen hier eine entscheidende Rolle, um im Fall von ischämischen Schlaganfällen eine rasche Entscheidung für die geeignete Therapie zu treffen.(87)(88)(89) In Graz handelt es sich hierbei üblicherweise um eine Aufnahme mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie.

1.1.3.1 Computertomographie (CT)

Die CT ist eine verlässliche Untersuchung zur Unterscheidung zwischen hämorrhagischem und ischämischem Schlaganfall. Sie ermöglicht auch bedingt Informationen über die Größe und Lokalisation des Schlaganfalls. Auch heute wird sie noch, üblicherweise auf Grund der guten Verfügbarkeit und Geschwindigkeit, zu diesem Zweck verwendet, auch wenn die Magnetresonanztomographie eine höhere Sensitivität für den Nachweis ischämischer Schlaganfälle hat, vor allem in

sehr frühen Phasen.(87)(88)(90)(91)(92) Das betroffene Gefäß kann meist auf Grund des hyperdensen Areals mit der CT gut erfasst werden. Zeigen sich eindeutige Befunde eines ischämischen Schlaganfalls, wird meist noch zusätzlich eine Kontrastmittel CT Angiographie durchgeführt, um die genaue Lokalisation der Gefäßstenose oder des Gefäßverschlusses festzustellen.(88) Nachteil der CT - Untersuchung gegenüber der Magnetresonanztomographie ist die Strahlenbelastung für den/die PatientIn und die niedrige Sensitivität.

1.1.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT - Bildgebung gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung für die Diagnostik des Schlaganfalls und Selektion der Therapie.(92) Hierzu werden Areale, die durch die Therapie wieder in der Funktion hergestellt werden können, mittels diffusionsgewichteter und perfusionsgewichteter MRT (DWI und PWI) bestimmt.(5)(91)(93) Durch die Darstellung des DWI/PWI – Mismatch (engl. diffusion weighted imaging und perfusion weighted imaging, dt. diffusionsgewichtete und perfusionsgewichtete MRT) werden Areale die durch die Therapie wieder in der Funktion hergestellt werden können (Penumbra) sichtbar gemacht.(94) Die FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) Sequenz bietet eine Möglichkeit der Bestimmung des Alters von Infarkten und Auffindung von Pathologien speziell in Bereichen nahe des Liquorraumes.(95)

Die Durchführung einer MRT Angiographie (Time-of-flight - magnetic resonance angiography (TOF - MRA) oder Phase-contrast magnetic resonance angiography (PC-MRA)) bei der Bestimmung von Gefäßstenosen hat den großen Vorteil der höheren Sensitivität ohne invasive Diagnostik und der fehlenden Strahlenbelastung gegenüber dem CT. Die MRT Angiographie kann außerdem zeitgleich erfolgen ohne zweimalige Bildgebung wie im CT.(88)

1.2 Rekanalisationsbehandlungen

Durch die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren, nimmt die Anzahl der Rekanalisationsbehandlungen bei SchlaganfallpatientInnen zu. Diese zeigen im Allgemeinen auch eine gute Prognose.(96)(97)(98)

Es gibt drei Möglichkeiten einer Rekanalisationsbehandlung in der Therapie des ischämischen Schlaganfalls: Thrombektomie, i.v. Thrombolyse und die Kombination aus beidem.(87) Die Lyse sollte grundsätzlich innerhalb von 4,5 Stunden nach dem Auftreten des Schlaganfalls erfolgen - je früher, desto bessere Ergebnisse sind zu erwarten.(99) Beim Betrachten der aktuellen Studienlage zeigt eine Kombination aus Lyse und Thrombektomie, im Vergleich zur reinen Lysetherapie, die besten Ergebnisse, (97)(100)(101)(102)(103) weshalb die aktuellen Leitlinien zur Therapie von ischämischen Schlaganfällen diese unter den entsprechenden Indikationen auch empfehlen.(87)(89) Die mechanische Thrombektomie soll hierbei innerhalb von 4,5 Stunden in Kombination mit einer Lysetherapie erfolgen. Wenn große Arterien betroffen sind sollte eine Thrombektomie bis 6 Stunden nach erster Feststellung der Symptome begonnen werden. Bei PatientInnen mit Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie ist die Thrombektomie, bei entsprechender Indikation, die Therapie der ersten Wahl.(87)(89)

Am Uniklinikum Graz wurden bei PatientInnen längere Zeit bis zum Vorliegen neuerer Studienergebnisse folgende Faktoren für die Indikationsstellung einer Thrombektomie in Betracht gezogen:

- NIHSS >8
- Zeit < 6 Stunden
- Alter < 85 Jahre
- Eine Blutung muss ausgeschlossen sein
- Verschluss eines großen proximalen Gefäßes
- Thrombuslänge > 5-8mm
- Gute kollaterale Gefäßversorgung
- Größe des Perfusionismismatch im MRT

Bei einer Thrombusgröße (>8mm) und Lokalisation in großen Gefäßen stellt ein Thrombus bei einem NIHSS > 10 eine Indikation für die Durchführung einer Thrombektomie dar, da die Lyse alleine oft nicht ausreicht um diesen aufzulösen.(104)(105)

1.3 Hemisphäre und Beeinträchtigungsgrad

In dieser Arbeit wurden nur PatientInnen mit Verschlüssen der Arteria cerebri media (ACM) eingeschlossen. Bei Stenosen der rechten ACM treten andere klinische Symptome auf als bei Stenosen der linken ACM. Es wurde untersucht ob eine Seite zu schwerwiegenderen motorischen Beeinträchtigungen als die andere neigt.

Die klinischen Symptome der PatientInnen sind dabei abhängig von der Lokalisation der Okklusion innerhalb der ACM und der betroffenen Seite.(106)

Der obere Anteil der ACM versorgt den Frontal- und den oberen Parietallappen.

PatientInnen mit Schädigungen in diesem Bereich zeigen vor allem visuellen Neglect, besonders oft wenn die rechte Hirnhälfte betroffen ist.(106). PatientInnen mit Schädigungen der rechten Hirnhälfte neigen auch dazu ihre Beeinträchtigung nicht wahrzunehmen und zu leugnen (Anosognosie).(107) Schädigungen der linken Hemisphäre führen häufig zum Auftreten von Aphasie. Sprachliche Äußerungen werden spärlicher und die PatientInnen können oftmals Anweisungen nicht befolgen. Bestimmte Aufgaben nach Aufforderung mit ihren Händen auszuführen gelingt meist nicht. Generelle Anweisungen die den ganzen Körper betreffen wie Aufstehen und Setzen funktionieren häufig noch. Antworten auf Ja und Nein Fragen können meist noch mit Hilfe von Gestik gegeben werden, Geschriebenes kann aber nicht mehr verstanden werden.(106)

Der untere Anteil der ACM versorgt den lateralen oberen Anteil des Temporallappens und den unteren Teil des Parietallappens.(106) PatientInnen mit Schädigungen in diesem Bereich zeigen motorisch oft weniger Ausfälle, haben aber visuelle Pathologien. Linksseitig betroffene PatientInnen zeigen Aphasien vom Wernicke Typ. Die PatientInnen verstehen hier meist die geschriebene Sprache besser als die gesprochene. (106)(108) Rechtsseitig Betroffene zeichnen und kopieren schlecht und haben Schwierigkeiten sich auf Karten zurecht zu finden.(106) Ein Neglect tritt üblicherweise bei Schädigungen im Lobulus parietalis inferior der nicht sprachdominanten Seite auf. Meistens handelt es sich hierbei um die rechte Hemisphäre.(109)

Infarkte in der Capsula Interna und der Basalganglien können zu Hemiparesen führen. Die Verteilung der Schwäche in Armen, Gesicht und Beinen zeigt sich hierbei variabel. Befindet sich die Läsion linksseitig zeigen sich Sprachstörungen

und Störungen im Sprachverständnis abhängig von Lokalisation und Größe des Infarkts.(110)(111) Rechtsseitige Schädigungen können einen visuellen Neglect verursachen.(106)

Große Infarkte der ACM können mittels Hemikraniektomie, aufgrund der drohenden letalen Hirnschwellung, durch die Unterversorgung der betroffenen Areale, behandelt werden.(112) Die Mortalitätsrate beträgt laut zwei Studien 17% bzw. 28%.(113)(114) Schwere Beeinträchtigungen sind leider oft der Fall.(106)(112)(113)(115) Bei großen Infarkten der ACM ist die Mortalität nicht seitenabhängig.(116) Sie verursachen schwere Paresen, Hemiplegien und Hemianopsien. Linksseitige Infarkte bedingen meist Aphasien, rechtsseitige schweren Neglect, Anosognosie, Apathie und schwere Apraxie.(106)

Bei welcher Infarktseite mit schwereren motorischen Beeinträchtigungen zu rechnen ist, ist anhand der aktuell verfügbaren Literatur schwer einzuschätzen. Manche Studien zeigen keine Unterschiede (117)(118)(119), andere zeigen schlechtere Ergebnisse für rechtsseitige Schlaganfälle (120)(121) und wieder andere für linksseitige.(122)(123) Wir erwarten keine Unterschiede die Infarktseite betreffend, auch weil der motorische Cortex nicht seitenspezifisch im Gehirn angelegt ist.

1.4 Läsionsvolumen und Beeinträchtigungsgrad

Die Läsionsgröße steht laut zahlreichen Studien im direkten Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der PatientInnen. (121)(124)(125)(126)(127)(128)(129) Je größer dabei das Läsionsvolumen ist, desto höher ist der Grad der Beeinträchtigung. Auf Grund dieser Studien erwarten wir im Rahmen dieser Arbeit, dass ein vergrößertes Läsionsvolumen mit einem schlechteren motorischen Outcome assoziiert ist.

1.5 Ziele der Diplomarbeit

In großen Registerstudien werden meist heterogene PatientInnengruppen untersucht, wodurch die Exploration möglicher zugrundeliegender Mechanismen erschwert wird. Diese Diplomarbeit entstand im Rahmen eines groß angelegten Projektes an der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums Graz bei dem SchlaganfallpatientInnen nach rekanalisierenden Therapien klinisch,

neuropsychologisch und mittels MRT untersucht wurden, um den Verlauf und mögliche Prädiktoren der funktionellen Wiederherstellung zu erfassen. In dem Projekt, wurde versucht eine möglichst homogene Studienkohorte zu erhalten, um bessere Aussagen über mögliche Prädiktoren für ein besseres Behandlungsergebnis treffen zu können.

In dieser Diplomarbeit wurden klinische und motorische Parameter, die im Zuge des oben genannten Projekts gewonnen werden konnten, erhoben und untersucht. Es handelte sich dabei um SchlaganfallpatientInnen nach einem Gefäßverschluss der Arteria cerebri media und einer Rekanalisationsbehandlung. Neben der Erfassung des Beeinträchtigungsgrades und dessen Verlaufes wurden noch zusätzlich folgende Gesichtspunkte analysiert:

- Vorerkrankungen und Risikofaktoren, die das Schlaganfallrisiko erhöhen können und mögliche Unterschiede hinsichtlich des klinischen Outcome.
- Mögliche Unterschiede der Behandlungsart auf den klinischen Outcome
- Mögliche Unterschiede der Infarktseite oder des Läsionsvolumens auf den klinischen Outcome.

Die Bewertungsskalen (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Modified Rankin Scale (mRS), Barthel Index und Nine Hole Peg Test (NHP)) die zur Beurteilung der PatientInnen verwendet wurden, wurden auf ihre Vorhersagekraft geprüft und in der Diskussion bewertet.

2 Material und Methoden

2.1 Verwendete Scores und Tests

2.1.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die NIHSS wurde erstmals 1989 publiziert.(130) Diese Skala enthielt 15 Bewertungskategorien mit deren Hilfe eine möglichst standardisierte Bewertung für SchlaganfallpatientInnen im klinischen Setting und für klinische Studien ermöglicht werden sollte. Die zuvor verwendeten Zielgrößen für die Untersuchung von SchlaganfallpatientInnen zeigten sich weder für den klinischen Alltag noch für wissenschaftliche Arbeiten und auch nicht für das Erstellen von Prognosen als praktikabel.(130)(131)

Diese ursprüngliche Version der NIHSS wurde 2001 modifiziert und wird seither in dieser veränderten Form verwendet. Diese Version der NIHSS umfasst 15 Bewertungskategorien mit einer Maximalpunktzahl von 42 Punkten (siehe Tabelle 1).(1)(132)

Tabelle 1: NIHSS Score adaptiert nach Lyden et al (1)

Punkt	Name	Reaktion
1A	Bewusstsein	0 = wach 2 = getrübt 3 = bewusstlos
1B	Fragen	0 = beantwortet beide korrekt 1 = beantwortet eine korrekt 2 = beantwortet keine korrekt
1C	Befehle	0 = führt beide Befehle korrekt aus 1 = führt einen Befehl korrekt aus 2 = führt keinen Befehl korrekt aus
2	Okulomotorik	0 = normal 1 = partielle Blickparese 2 = komplette Blickparese
3	Gesichtsfeld	0 = keine Ausfälle 1 = partielle Hemianopsie 2 = komplette Hemianopsie 3 = bilaterale Hemianopsie

4	Fazialisparese	0 = normal 1 = geringe Fazialisparese 2 = partielle Fazialisparese 3 = vollständige Fazialisparese
5	Motorik der Arme a) Links b) Rechts	0 = kein Absinken 1 = abweichen vor 10 Sekunden 2 = absinken vor 10 Sekunden 3 = kein Anheben gegen die Schwerkraft 4 = keine Bewegung
6	Motorik der unteren Extremität a) Links B) Rechts	0 = kein Absinken 1 = abweichen vor 10 Sekunden 2 = absinken vor 10 Sekunden 3 = kein Anheben gegen die Schwerkraft 4 = keine Bewegung
7	Ataxie	0 = fehlend 1 = in einer Extremität vorhanden 2 = in zwei Extremitäten vorhanden
8	Sensibilität	0 = normal 1 = leichter bis mittlerer Verlust 2 = schwerer bis vollständiger Verlust
9	Sprache	0 = normal 1 = leichte Aphasie 2 = schwere Aphasie 3 = stumm, globale Aphasie
10	Dysarthrie	0 = normal 1 = leicht 2 = schwer
11	Neglect	0 = kein Neglect 1 = leichter Neglect 2 = schwere Neglect

Die NIHSS kann verlässlich auch von Nicht-NeurologInnen und KrankenplegerInnen nach umfassender Unterweisung angewendet werden.(133) Sie liefert gut reproduzierbare Ergebnisse (134) und wird daher als Standardbewertungsskala für große Schlaganfall-Studien verwendet.(130)

Der NIHSS–Wert im Rahmen des Akutaufenthaltes wird zudem angewendet um Prognosen über die klinische Langzeitentwicklung und die korrekte Therapie zu treffen.(135)(136)

2.1.2 Modified Rankin Scale (mRS)

Die Rankin Scale wurde 1957 von Dr. John Rankin veröffentlicht. (137) Die Bewertung erfolgt hier nach dem Grad der Beeinträchtigung bei täglichen Aktivitäten.

Heute wird eine überarbeitete Version verwendet, welche eine Skalierung von 0 bis 5 vornimmt (siehe Tabelle 2).(2) An diese wird üblicherweise ein Grad 6 angehängt, um den Tod eines/er PatientIn auch statistisch mit Hilfe der mRS erheben zu können.

Tabelle 2: Modifizierte Rankin Skala (mRS) adaptiert nach Van Swieten et al (2)

Grad	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine signifikanten Behinderungen, trotz gewisser Symptome, in der Lage alle normalen Aktivitäten und Verpflichtungen auszuführen
2	Leichte Behinderung: Nicht in der Lage alle ursprünglichen Aktivitäten auszuführen, aber in der Lage selbstständig zu leben ohne fremde Hilfe.
3	Mittelschwere Behinderung: benötigt etwas Hilfe im Alltag, ist aber in der Lage ohne Hilfe zu gehen
4	Höhergradige Behinderung: Nicht in der Lage ohne Hilfe zu gehen, benötigt Hilfe bei der Körperpflege
5	Schwere Behinderung: Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige Pflegeunterstützung.
6	Tod infolge des Schlaganfalles

2.1.3 Barthel Index

Der Barthel Index wurde erstmals 1965 publiziert.(3) Er umfasst 10 Kategorien in denen ein/e PatientIn 0 bis maximal 100 Punkte erreichen kann (siehe Tabelle 3). Eine gesunde Person hat einen Barthel Index von 100 Punkten. Je weniger Punkte, desto höher der Grad der Beeinträchtigung. Er ist gedacht, um zu Beginn und am Ende einer Rehabilitationstherapie den Grad der Selbstständigkeit, sowie

den Pflegebedarf zu evaluieren. Dies ermöglicht Rückschlüsse über die Effektivität der durchgeführten Therapie. Beim Erreichen der Punktezahl 100 sollte laut AutorInnen außerdem über die Sinnhaftigkeit des Krankenhausaufenthalts beziehungsweise der Aufnahme in eine Rehabilitationstherapie nachgedacht werden.(3)(138)

Die Interrater Reliabilität (Verlässlichkeit für gleiche Ergebnisse bei der Bewertung von PatientInnen mit Hilfe des Barthel Index durch unterschiedliche Personen) zeigte sich als exzellent.(139)

Tabelle 3: Barthel Index adaptiert nach Mahoney et al (3)

	mit Hilfe	Selbstständig
1) Essen (wenn das Essen vorgeschnitten werden muss = Hilfe)	5	10
2) Bewegung vom Rollstuhl ins Bett und retour (inklusive Sitzen im Bett)	5 - 10	15
3) Körperpflege (Gesicht waschen, Haare kämmen, rasieren, Zähne putzen)	0	5
4) Benutzen der Toilette (An- und Ausziehen, Abwischen, Spülen)	5	10
5) Baden/Duschen	0	5
6) Selbstständiges Gehen/ Fahren mit dem Rollstuhl	0 - 10	15
7) Treppensteigen	5	10
8) An- und Ausziehen (inklusive Schuhe binden, Gürtel schließen)	5	10
9) Stuhlkontrolle	5	10
10) Harnkontrolle	5	10

2.1.4 Nine Hole Peg Test

Der Nine Hole Peg Test (NHP) ist ein Test für die Überprüfung der Fingergeschicklichkeit und Armmotorik. Dabei wird nach Unterweisung des/der PatientIn dieser zuerst mit der unbeeinträchtigten Hand und anschließend mit der beeinträchtigten Hand durchgeführt bzw. zuerst mit der dominanten Hand und anschließend mit der nicht dominanten Hand. Die Zeit, die für die Ausführung der Testaufgabe (dem Stecken von 9 Stiften in 9 Löcher) benötigt wird, wird

gemessen und anschließend mit Geschlechts- und Altersnormwerten verglichen.(140)(141)

Der Nine Hole Peg Test kann in jedem Alter (also auch bei Kindern) durchgeführt werden.(142)(143) Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde er verwendet um eine mögliche motorische Verbesserung der PatientInnen im Behandlungszeitraum darzustellen.

2.2 Datenerhebung

Die Daten zur vorliegenden Diplomarbeit wurden im Rahmen des Projekts „RS fMRT und DTI zur Beobachtung von motorischer Rehabilitation nach Schlaganfall“ vom 8. März 2016 bis 14. Jänner 2018 erhoben.

Im Rahmen des Projektes werden PatientInnen mit ischämischen Media-Infarkten direkt nach dem Infarkt und einer Rekanalisationsbehandlung sowie drei Monate später (Follow-up), klinisch, neuropsychologisch und mittels MRT untersucht.

Innerhalb dieses Zeitraums wurden die Daten von 39 PatientInnen erhoben. Zu Beginn der Diplomarbeit am 15.12.2016 standen bereits die Daten von 11 PatientInnen von Seiten des Institutes für Neurologie zur Verfügung. Klinische Daten dieser PatientInnen wurden entsprechend der Forschungsfragen der vorliegenden Diplomarbeit, vervollständigt (retrospektive Erhebung aus einer Medocs Recherche) und weitere StudienteilnehmerInnen hinzugefügt. Im Zuge der Diplomarbeit wurden alle PatientInnen, die im Zeitraum zwischen 30. Jänner 2017 bis 30. Juni 2017 in der Abteilung für Neurologie am Universitätsklinikum Graz aufgenommen wurden, gezielt mittels Medocs dreimal wöchentlich auf potenzielle StudienteilnehmerInnen überprüft. Aus den dabei überprüften 111 PatientInnen konnten nochmals 11 PatientInnen identifiziert werden, welche den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprachen. 17 PatientInnen wurden wieder von der Projektleitung bis 14.01.2018 rekrutiert und deren Daten vervollständigt.

Es wurden NIHSS, Barthel Index und die modified Rankin Skala bei jede/r StudienteilnehmerIn erhoben sowie ein Nine Hole Peg Test durchgeführt, wenn dies aufgrund der Beeinträchtigung möglich war. Typische Risikofaktoren für Schlaganfälle (siehe Tabelle 5) wurden aufgezeichnet und dokumentiert. Die Daten wurden über Medocs aus den Dokumenten des Aufenthaltes (Arztbrief,

Dekurs, Pflegedokumente) und den Follow-ups (Befund der Schlaganfallambulanz) erhoben.

Für diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein positives Ethikvotum (27-512 ex 14/15) eingeholt. Alle inkludierten PatientInnen unterzeichneten eine fünfseitige Einverständniserklärung.

2.3 Ablauf der Studie am Beispiel eines/r PatientIn

PatientInnen mit Verdacht auf einen Schlaganfall wurden, im Studienzeitraum in Graz, nach Vorankündigung durch den Notarzt direkt in die EBA (Erstbegutachtung, Beurteilung, Aufnahme = Notaufnahme) gebracht. Dort wurde routinemäßig ein kraniale CT (Computertomografie) oder eine kraniale MRT (Magnetresonanztomographie) durchgeführt um eine möglichst rasche Therapieentscheidung treffen zu können.

Anhand der CT oder MRT - Aufnahme wurde festgestellt, ob eine intrakranielle Blutung vorhanden war oder es sich um einen ischämischen Schlaganfall handelte. Bei PatientInnen mit einem ischämischen Schlaganfall wurde dann unter anderem auf Grund der Vorerkrankungen des/der PatientIn, der Zeitdauer seit dem Symptombeginn, NIHSS und dem Alter der PatientInnen entschieden, ob eine Rekanalisationsbehandlung indiziert war und welche Rekanalisationsbehandlung angewendet werden sollte (mechanische Thrombektomie und/oder Lysetherapie).(87)

Bei einem Teil der PatientInnen wurde eine Kombination aus Thrombektomie und Lysetherapie gewählt, beispielsweise weil diese von anderen Krankenanstalten ins Universitätsklinikum Graz überwiesen wurden und dabei bereits mit einer Lysetherapie, vor und während des Transportes begonnen wurde um die Zeit bis zum Therapiebeginn zu verkürzen.

Nach der Behandlung wurden die SchlaganfallpatientInnen auf die Stroke Unit, beziehungsweise die neurologische Intensivstation des Universitätsklinikums Graz verlegt.

Die PatientInnen wurden dann direkt nach Aufnahme und Rekanalisationsbehandlung als mögliche StudienteilnehmerInnen gemeldet.

Zusätzlich wurde durch die Projektbeteiligten durch wöchentliche mehrmalige systematische Suche im Medocs, nach geeigneten PatientInnen aktiv gesucht.

Die StudienteilnehmerInnen wurden einer möglichst frühen MRT Diagnostik nach der Rekanalisationsbehandlung zugeführt (Tage: 1,0; IQR: 2,0). Das Läsionsvolumen wurde hierbei mittels der MRT Daten (Läsionen wurden mittels DWI identifiziert und FLAIR-positive Areale eingezeichnet) ermittelt.

Im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung wurden standardisierte Scores erhoben (mRS, Barthel Index, NIHSS).

Des Weiteren nahmen die PatientInnen an einer motorischen (Nine Hole Peg Test (141)) und neuropsychologischen Testung teil. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung werden in einer gesonderten Diplomarbeit behandelt, weshalb im Weiteren nicht näher darauf eingegangen wird.

Eine Follow-up Untersuchung nach drei Monaten in der Schlaganfall - Ambulanz im Landeskrankenhaus Graz wurde bei allen TeilnehmerInnen durchgeführt. Neben den Routineuntersuchungen und der Evaluierung des Behandlungsverlaufs der PatientInnen wurden neuerlich mRS, Barthel Index und NIHSS erhoben und nochmals ein MRT sowie eine motorische und neuropsychologische Testung durchgeführt.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

2.4.1 Einschlusskriterien

- Alter 18-80 Jahre
- Ischämischer Schlaganfall mit nachgewiesenem ursächlichen Gefäßverschluss im Bereich der Arteria cerebri media und klinisch indizierter Durchführung einer akuten Rekanalisationsbehandlung (systemische Lysetherapie und/oder Thrombektomie)
- Klinisch indizierte bildgebende Kontrolle (Zeitfenster innerhalb der ersten 4 Tage nach der Rekanalisationsbehandlung)

2.4.2 Ausschlusskriterien

- NIHSS nach Rekanalisationsbehandlung über 16
- Prämorbid kognitive Beeinträchtigung (MMSE <26)
- Prämorbid Behinderung (mRS >4)
- Kontraindikation für MRT Untersuchung (Metallimplantate, Klaustrophobie etc.)

Grundvoraussetzung für die Teilnahme am Hauptprojekt war, dass die PatientInnen sich im Alter von 18 bis 80 befanden und einen nachgewiesenen Verschluss der Arteria cerebri media erlitten hatten. Die Altersgrenzen und diese spezielle Schlaganfallentität wurden gewählt, damit eine möglichst homogene PatientInnengruppe zur Auswertung zur Verfügung stand.

Da für das Hauptprojekt eine möglichst frühe MRT Untersuchung nötig war, wurde diese so bald wie möglich durchgeführt, wenn der Allgemeinzustand des Patienten/der Patientin dies zuließ. Die MRT Untersuchung wurde bei allen StudienteilnehmerInnen innerhalb der ersten 4 Tage nach dem Schlaganfall durchgeführt (Median Tage: 1,0; IQR: 2,0).

Da ein möglichst ruhiges Liegen der PatientInnen für deren bildgebende Untersuchung erforderlich war, wurden nur PatientInnen ohne höchstgradige motorische und/oder kognitive Beeinträchtigungen eingeschlossen. Dazu wurden als Grenzen ein NIHSS von maximal 16 und ein MMSE von unter 26 vorausgesetzt.

PatientInnen mit bereits bestehenden prämorbid Behinderungen wurden auf Grund der möglichen Verfälschung der klinischen und der MRT Daten und um eine möglichst homogene Kohorte zu erhalten ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Als Grenze wurde ein mRS >4 vor dem Schlaganfall festgelegt.

Teilnehmer und Teilnehmerinnen, bei denen eine MRT Untersuchung auf Grund einer Kontraindikation nicht möglich war, wurden ebenfalls ausgenommen.

Darüber hinaus wurden alle TeilnehmerInnen schriftlich über die genaue Verwendung ihrer Daten in Kenntnis gesetzt. Es wurden nur Daten der Personen verwendet welche ausdrücklich schriftlich ihre Zustimmung bekannt gaben. Die PatientInnen wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sie ihre Zustimmung jederzeit widerrufen können.

2.5 Auswertung

Die Auswertung der Daten und das Erstellen von Grafiken erfolgte mittels SPSS Version 23, 25 und Microsoft Excel 2010.

Mögliche Unterschiede bei nominalen Daten wurden mittels Chi Quadrat Test überprüft.

Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov Test überprüft. Nicht parametrische Daten wurden mittels Mann-Whitney-U Test für unverbundene Stichproben (z.B. Vergleich von PatientInnen mit versus ohne Bluthochdruck) bzw. Wilcoxon Test für verbundene Stichproben (z.B. Vergleich der Beeinträchtigung mRS zur Entlassung und nach drei Monaten), oder Friedman Test (z.B. Vergleich der Beeinträchtigung NIHSS vor Rekanalisation, nach Rekanalisation, bei Entlassung und nach drei Monaten) verglichen.

Die jeweilig gewählten Tests sind unter jeder Tabelle in den Ergebnissen auffindbar.

2.6 Hauptforschungsfrage und Hypothese

Im Universitätsklinikum Graz werden jährlich ca. 100 PatientInnen aus klinischer Indikation mittels Lyse und/oder Thrombektomie behandelt.

Studien legen nahe, dass die Kombination von klinischen Variablen und bildgebenden Parametern (z.B. diffusionsgewichtete Bildgebung (DTI), funktionelle MRT (fMRT)) großes Potential im Hinblick auf die Verbesserung der Vorhersage motorischer Funktionswiederherstellung nach einem Schlaganfall und damit assoziierter Mechanismen birgt. (124)

Im Rahmen des Projekts „RS fMRT und DTI zur Beobachtung von motorischer Rehabilitation nach Schlaganfall“ des Universitätsklinikums für Neurologie werden möglichst homogene Daten erhoben, um eine bessere klinische Prognose zu gewährleisten.

Im Zuge der Diplomarbeit wurde der Schwerpunkt auf die Analyse und Erhebung klinischer und motorischer Parameter von SchlaganfallpatientInnen nach einem Gefäßverschluss der Arteria cerebri media und Rekanalisationsbehandlung gesetzt.

Ziel war es, die Häufigkeit und den Verlauf klinischer und motorischer

Beeinträchtigungen bei PatientInnen mit Arteria cerebri media Infarkt direkt nach Rekanalisationsbehandlung und nach drei Monaten zu erfassen. Dabei wurden folgende Einflussfaktoren beachtet:

- Vorerkrankungen und Risikofaktoren, die das Schlaganfallrisiko erhöhen können (siehe Tabellen 14, 15 und 16)
- Behandlungsart (siehe Tabelle 17)
- Infarktseite (siehe Tabelle 18)
- Läsionsvolumen (siehe Tabelle 19)

Dies ist relevant da in den letzten Jahren immer mehr Rekanalisationsbehandlungen durchgeführt werden, welche grundsätzlich ein gutes klinisches Outcome aufweisen (96). Die untersuchten Kohorten umfassen jedoch meist sehr heterogene Gruppen, was Prognosen erschwert.

Grundsätzlich vermuteten wir, dass PatientInnen mit einer Vorerkrankung im Vergleich zu PatientInnen ohne Vorerkrankung auf Grund der besseren Ausgangslage, nach gleicher Behandlung in einem besseren motorischen und klinischen Zustand sind (siehe 1.1.2).

Der Einfluss der Infarktseite auf den Grad der Beeinträchtigung war mit der aktuellen Studienlage nicht genau einzuschätzen. Da der primäre motorische Cortex nicht seitenspezifisch im Gehirn angelegt ist erwarteten wir keine Unterschiede bei den rechts- und linksseitigen Schlaganfällen im Behandlungsergebnis (siehe 1.3).

Wir erwarteten, dass mit vergrößerten Läsionsvolumina auch die Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres motorisches Ergebnis steigt (siehe 1.4). Diese Untersuchungen wurden an Hand der in 3.1. vorgestellten Scores durchgeführt und mittels der Tests in 3.5. ausgewertet.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 PatientInnen vom 30.01.2017 bis zum 30.06.2017

Im Zeitraum zwischen 30. Jänner 2017 und 30. Juni 2017 wurden insgesamt 111 PatientInnen auf ihre Eignung als StudienteilnehmerInnen, im Rahmen der Diplomarbeit, überprüft. Die Überprüfung erfolgte dreimal pro Woche. Dabei wurden alle neu aufgenommenen PatientInnen der Neurologie Graz gesichtet und alle PatientInnen mit der Verdachtsdiagnose Mediainfarkt anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Insgesamt waren 71 der PatientInnen nicht für die Studie geeignet, da keine Lysetherapie oder Thrombektomie durchgeführt wurde. Grund dafür waren meist Überschreitungen des Therapiezeitraums (4,5 Stunden für eine Lysetherapie bzw. 6 Stunden für eine Thrombektomie), Wake up - Strokes mit unklarem Symptombeginn, zu hoher Blutdruck (>185/110) oder Sturzanamnese entsprechend der aktuellen Leitlinien.(87) Das zweithäufigste Ausschlusskriterium stellte das Alter (>80 Jahre) der PatientInnen dar (siehe Abbildung 1: Flussdiagramm). Die Geschlechterverteilung der nicht inkludierten PatientInnen war mit 48% weiblich und 52% männlich nahezu gleich (siehe Tabelle 4).

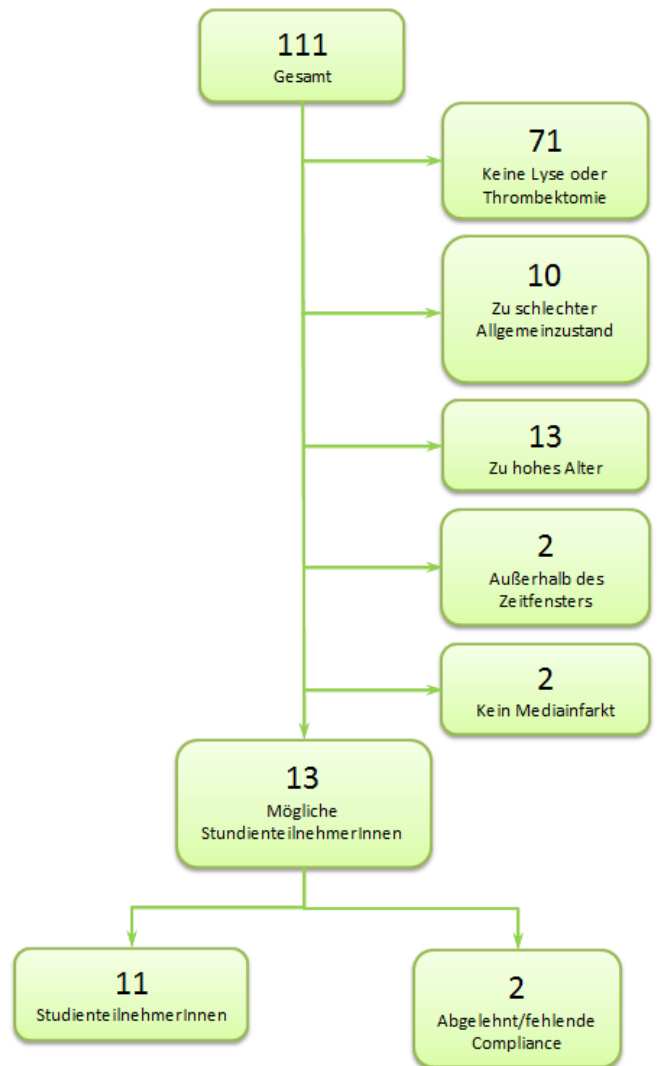


Abbildung 1: Flussdiagramm
Übersicht der SchlaganfallpatientInnen von 30.01.2017 bis 30.06.2017 welche im Rahmen der Diplomarbeit auf Ihre Eignung zur Studienteilnahme überprüft wurden

Tabelle 4: Alters- und Geschlechterverteilung der nicht inkludierten PatientInnen

Geschlecht (n,%)	Mittelwert (Standardabweichung) in Jahre
Männer (58, 52%)	68,43 (14,16)
Frauen (53, 48%)	76,36 (13,90)

n = Anzahl

3.2 StudienpatientInnen zwischen 08.03.2016 – 14.01.2018

In diese Diplomarbeit wurden insgesamt 39 PatientInnen im Zeitraum zwischen 08. März 2016 und 14. Jänner 2018 eingeschlossen. Von diesen 39 stehen am 14. Jänner 2018 alle Baseline- und Entlassungsdaten zur Verfügung sowie die Follow-up Daten von 34 PatientInnen. Die 5 fehlenden PatientInnen hatten bis zum 14. Jänner 2018 entweder noch kein Follow-up ($n = 4$) oder sind zu ihrem Follow-up Termin nicht erschienen ($n = 1$). Alle Daten die nach 14. Jänner 2018 erhoben wurden, werden in gesonderten Arbeiten verwendet und verarbeitet.

Die Daten aller PatientInnen konnten retrospektiv nicht lückenlos erhoben werden. Es wurde daher bei jeder Tabelle genau aufgelistet ($n = \text{Anzahl}$) von wie vielen der 39 PatientInnen die vollständigen Daten für die jeweiligen Scores und Tests vorhanden waren und daher verwendet werden konnten.

3.2.1 Demographische Daten, klinische Daten, MRT Daten, Rekanalisationsbehandlung

Tabelle 5: Demographische Daten der Studienkohorte

Demographische Daten (Gesamt n = 39)	
Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme (Standardabweichung), Jahre	65,54 (10,81)
Geschlecht, männlich n (%)	24 (61,5%)
Alter Frauen: Mittelwert (Standardabweichung)	64 (14)
Alter Männer: Mittelwert (Standardabweichung)	66,5 (8,5)
BMI Frauen: Mittelwert (Standardabweichung) [kg/m ²]	25,5 (4,3)
BMI Männer: Mittelwert (Standardabweichung) [kg/m ²]	27 (2,7)
Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie, n (%)	27 (69,2%)
Hyperlipidämie, n (%)	21 (53,8%)
Vorhofflimmern, n (%)	13 (33,3%)
Nikotinabusus, n (%)	13 (33,3%)
Adipositas mit BMI > 30 , n (%)	6 (15,4%)
Hypercholesterinämie, n (%)	5 (12,8%)
Diabetes Mellitus, n (%)	4 (10,3%)
Niereninsuffizienz, n (%)	4 (10,3%)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	4 (10,3%)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	1 (2,6%)
Behandlungsart, n (%)	
Thrombektomie	17 (43,6%)
Lyse	11 (28,2%)
Beides	11 (28,2%)

BMI = Body Mass Index, n = Anzahl

Die 39 PatientInnen setzen sich aus 24 Männern und 15 Frauen zusammen. Der Altersmittelwert lag bei den Männern bei 66,5 Jahren (Standardabweichung 8,5 Jahre) und den Frauen bei 64 Jahren (Standardabweichung 14 Jahre).

Die Männer zeigten im Mittelwert einen BMI von 27kg/m² (Standardabweichung 2,7kg/m²) und die Frauen 25,5 kg/m² (Standardabweichung 4,3kg/m²).

Bei den StudienteilnehmerInnen wurden typische Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls erhoben. Der am häufigsten vorhandene

Risikofaktor für einen Schlaganfall stellte die Hypertonie mit 70% dar. Im Rahmen der Diplomarbeit wurde überprüft, ob das Vorhandensein eines Risikofaktors zu signifikanten Unterschieden im Beeinträchtigungsgrad und Verlauf führen. Auf Grund der geringen Patientenzahlen wurden diese Analysen lediglich für die 4 Risikofaktoren mit ausreichender Subgruppenanzahl durchgeführt (siehe auch Tabellen 14, 15 und 16). Bei der Art der Behandlung war das häufigste Behandlungsverfahren in unserer Kohorte die Thrombektomie (44%).

Tabelle 6: Klinische Daten der Studienkohorte zum Zeitpunkt der Baseline, nach Rekanalisationsbehandlung und nach drei Monaten (Follow-up)

Klinische Daten								
	Aufnahme		Entlassung		Follow-up		p Aufnahme / Entlassung	p Entlassung / Follow-up
	n	Median, (IQR)	n	Median, (IQR)	n	Median, (IQR)		
NIHSS	39	10 (10)	39	1 (3)	34	1 (2)	≤0,0001*	0,006*
mRS	39	4 (2)	39	2 (2)	35	1 (2)	≤0,0001*	0,004*
Barthel	-	-	37	100 (28)	34	100 (0)	-	0,001*
NHP-b [s]	-	-	20	-4,89 (5,57)	20	-1,6 (4,48)	-	0,033*
NHP-nb [s]	-	-	20	-1,46 (2,55)	20	-0,94 (2,95)	-	0,022*

Barthel = Barthel Index, IQR = Interquartile range, n = Anzahl, NHP-b = Nine Hole Peg Test

beeinträchtigte Hand normiert, NHP-nb = Nine Hole Peg Test nicht beeinträchtigte Hand normiert,

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score, mRS = Modified Rankin Scale, p =

Signifikanzwert Wilcoxon Test

Bei den PatientInnen zeigte sich im NIHSS, mRS, Barthel Index und beim NHP - Test eine signifikante Verbesserung des klinischen Zustandes über den Beobachtungszeitraum. Auf den klinischen Verlauf der Studienkohorte wird detailliert im folgenden Abschnitt für den NIHSS, mRS, Barthel Index sowie den NHP Test eingegangen. Die verwendeten Bewertungsskalen korrelierten wie in den Tabellen 7 und 8 dargestellt. Bei der Aufnahme korrelierten die NIHSS und die mRS sehr gut (Korrelationskoeffizient (r) = 0,642; p = <0,001). Dieser Trend setzte sich auch über die anderen Beobachtungszeitpunkte bei NIHSS, mRS und Barthel Score fort. Der NHP Test korrelierte zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung mit keinem der anderen Bewertungsskalen. Zum Zeitpunkt des Follow-

up zeigten sich aber Korrelationen mit allen anderen Bewertungsskalen bei den Daten der beeinträchtigten Hand. Bei der nicht beeinträchtigten Hand zeigte sich ausschließlich eine signifikante Korrelation mit dem Barthel Index.

Tabelle 7: Korrelation der Bewertungsskalen zum Zeitpunkt der Entlassung

	NIHSS	mRS	Barthel	NHP-b	NHP-nb
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
NIHSS	-	0,815* (<0,001)	-0,841* (<0,001)	-0,443 (0,050)	-0,318 (0,172)
mRS		-	-0,815* (<0,001)	-0,330 (0,156)	-0,250 (0,288)
Barthel			-	0,260 (0,268)	0,304 (0,193)
NHP-b				-	0,616* (0,004)

Barthel = Barthel Index, r = Korrelationskoeffizient, NHP-b = Nine Hole Peg Test beeinträchtigte Hand normiert, NHP-nb = Nine Hole Peg Test nicht beeinträchtigte Hand normiert, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score, mRS = Modified Rankin Scale, p = Signifikanzwert Spearman Korrelations Test

Tabelle 8: Korrelation der Bewertungsskalen zum Zeitpunkt des Follow-up

	NIHSS	mRS	Barthel	NHP-b	NHP-nb
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
NIHSS	-	0,808* (<0,001)	-0,513* (0,002)	-0,587* (0,007)	-0,285 (0,223)
mRS		-	-0,663* (<0,001)	-0,758* (<0,001)	-0,415 (0,069)
Barthel			-	0,494* (0,027)	0,466* (0,038)
NHP-b				-	0,391 (0,089)

Barthel = Barthel Index, r = Korrelationskoeffizient, NHP-b = Nine Hole Peg Test beeinträchtigte Hand normiert, NHP-nb = Nine Hole Peg Test nicht beeinträchtigte Hand normiert, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score, mRS = Modified Rankin Scale, p = Signifikanzwert Spearman Korrelations Test

Tabelle 9: MRT Daten der Studienkohorte

MRT Daten	
Zeit zwischen Symptombeginn und MRT (Tage, IQR)	1,0 (2,0)
Läsionsgröße, cm ³ (IQR)	9,60 (31,56)
Läsionsseite, rechts n (%)	17 (43,6%)
Verschluss Arteria cerebri media, M1 Segment, n (%)	16 (41%)
Verschluss Arteria cerebri media, M2 Segment, n (%)	8 (20,5%)
Verschluss Arteria cerebri media, M3 Segment, n (%)	1 (2,6%)
Verschluss Arteria cerebri media, Segment nicht genauer beschrieben, n (%)	14 (35,9%)

IQR = Interquartile range, MRT = Magnetic Resonance Imaging, n = Anzahl

Aus den MRT Daten geht hervor, dass in unserer Kohorte 43,6% einen rechtsseitigen Schlaganfall erlitten mit häufigstem Verschluss im M1 Segment (41%) (siehe Tabelle 9).

Bei jedem/er PatientIn wurde die Medikation bei Aufnahme, nach der Therapie und im Follow-up dokumentiert (siehe Tabelle 10).

Dabei wurden vier Medikamentengruppen unterschieden:

- Gruppe A: Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Acetylsalicylsäure + Dipyridamol)
- Gruppe B: Antikoagulation (Andere Antikoagulationen z.b.: Vitamin K Antagonisten usw.)
- Gruppe C: Thrombozytenfunktionshemmer + Antikoagulation
- Gruppe D: Keine blutverdünnenden Medikamente

Tabelle 10: Art der Medikation

	Art der Medikation			
	Gruppe A n (%)	Gruppe B n (%)	Gruppe C n (%)	Gruppe D n (%)
Aufnahme (n=39)	14 (35,9%)	3 (7,7%)	0 (0%)	22 (56,4%)
Entlassung (n= 37)	17 (45,9%)	16 (43,2%)	4 (10,8%)	0 (0%)
Follow-up (n=34)	13 (38,2%)	19 (55,9%)	2 (5,8%)	0 (0%)

n = Anzahl

Während bei Aufnahme noch 56% der PatientInnen nicht antikoaguliert waren, wurden während ihres Behandlungsaufenthaltes alle PatientInnen entsprechend ihrer Vorerkrankungen auf eine passende Antikoagulationstherapie eingestellt. Die größte Gruppe stellte im Follow-up die Gruppe B (Antikoagulation) mit 55,9% der PatientInnen dar.

3.2.2 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

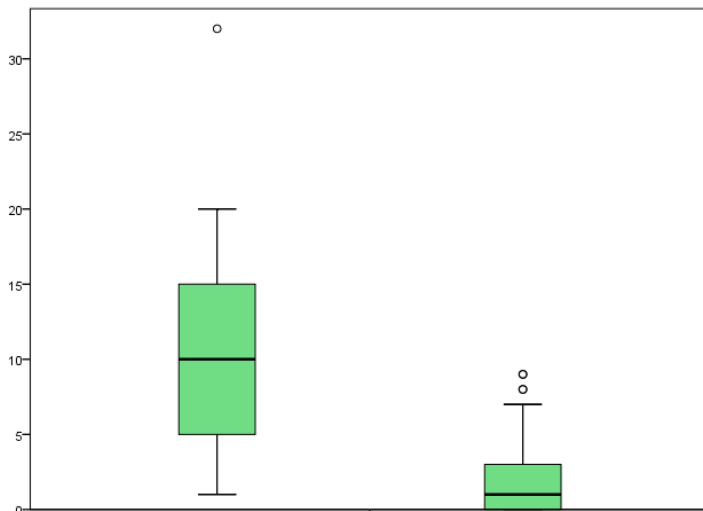


Abbildung 2

NIHSS bei Aufnahme

N = 39; Median = 10; IQR = 10
 Box = 5 - 15
 Min: 1; Max: 32; Ausreißer: 32

NIHSS bei Entlassung

N = 39; Median = 1; IQR = 3
 Box = 0 - 3
 Min: 0; Max: 9; Ausreißer: 8,9

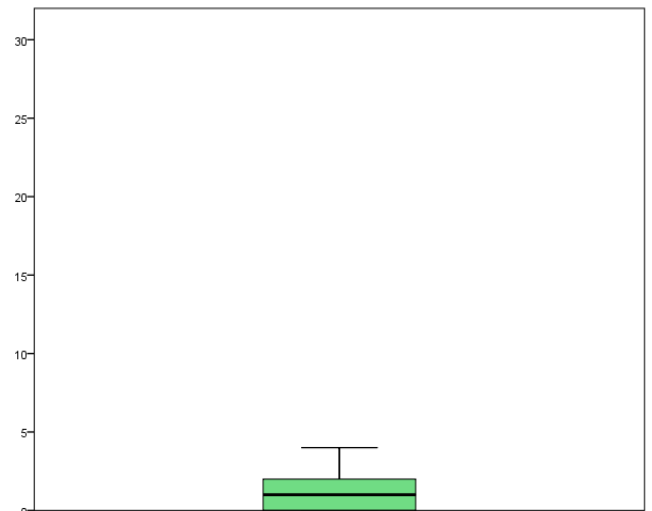


Abbildung 3

NIHSS beim Follow-up

N = 34; Median = 1; IQR = 2
 Box = 0 - 2
 Min: 0; Max: 4; Ausreißer: -

Eine Erfassung des NIHSS erfolgte bei der Aufnahme ins Krankenhaus, bei der Entlassung und beim Follow-up nach drei Monaten (siehe Tabelle 5).

Zwischen der Aufnahme und der Entlassung ($p=0,000$, $N = 39$) sowie der Entlassung und dem Follow-up ($p=0,006$, $N = 34$) zeigen sich signifikante Verbesserungen im NIHSS Wert, welche in Abbildung 2 und 3 dargestellt sind. Dass sich der Zustand der PatientInnen im Verlauf verbesserte, lässt sich auch mittels signifikantem Friedman Test über alle drei Messzeitpunkte bestätigen ($p<0,001$).

Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten bereits neun StudienteilnehmerInnen einen NIHSS von 0, konnten sich also nicht mehr weiter mit dem NIHSS erfassbar verbessern oder waren gar nicht mehr beeinträchtigt. (siehe Tabelle 11)

Tabelle 11: Verlauf NIHSS Werte

Zeitspanne	n	p	Verbessert	Verschlechtert	Gleich
Aufnahme und Entlassung	39	0,000	35	1	3
Entlassung und Follow-up	34	0,006	14	4	16 (9)

n = Anzahl, p = Signifikanzwert Wilcoxon Test

3.2.3 Modified Rankin Scale (mRS)

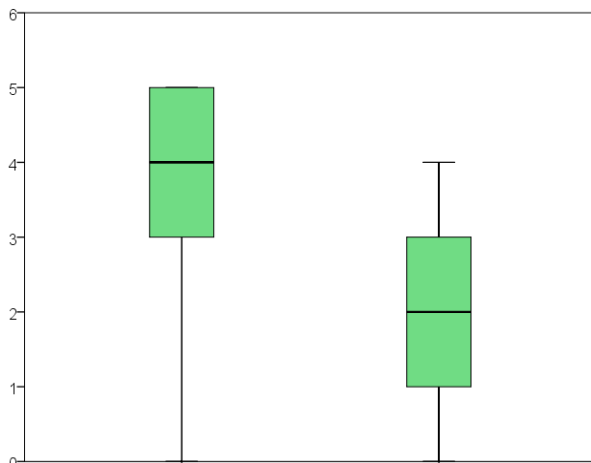


Abbildung 4:

mRS bei Aufnahme

N = 39; Median = 4; IQR = 2

Box = 3 - 5

Min: 0; Max: 5; Ausreißer: -

mRS bei Entlassung

N = 39; Median = 2; IQR = 2

Box = 1 - 3

Min: 0; Max: 4; Ausreißer: -

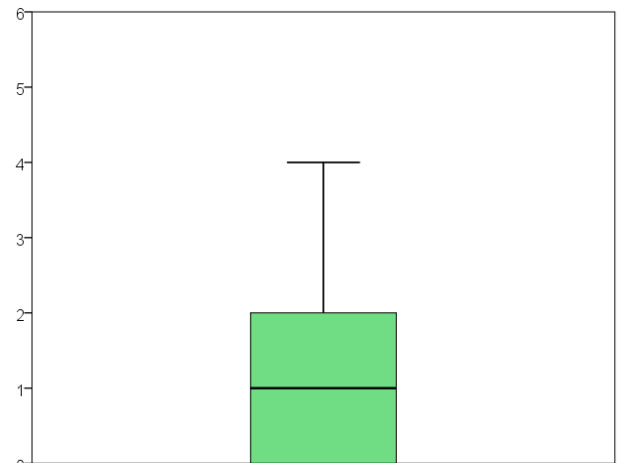


Abbildung 5:

mRS beim Follow-up

N = 35; Median = 1; IQR = 2

Box = 0 - 2

Min: 0; Max: 4; Ausreißer: -

Die mRS wurde bei allen PatientInnen im Zuge der Behandlung erhoben. Als drei definierte Punkte wurden hier die Aufnahme, die Entlassung und das Follow-up nach drei Monaten gewählt.

Zwischen der Aufnahme und der Entlassung ($p=0,000$, $N = 39$) sowie der Entlassung und dem Follow-up ($p=0,004$, $N = 35$) verbesserte sich der Zustand der PatientInnen (Abbildung 4 und 5). Auch der durchgeführte Friedman Test zeigte eine signifikante Verbesserung über alle drei Messzeitpunkte ($p<0,001$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Verlauf der mRS Werte

Zeitspanne	n	p	Verbessert	Verschlechtert	Gleich
Aufnahme und Entlassung	39	0,000	31	4	4(1)
Entlassung und Follow-up	35	0,004	14	3	18 (7)

n = Anzahl, p = Signifikanzwert Wilcoxon Test

Die Zahlen in Klammer stellen die PatientInnen dar welche zwischen Aufnahme und Entlassung bzw. zwischen Entlassung und Follow-up bereits eine mRS von 0 aufwiesen.

3.2.4 Barthel Index

Der Barthel Index wurde zu zwei Zeitpunkten, bei Entlassung und nach 3 Monaten (Follow-up) erfasst.

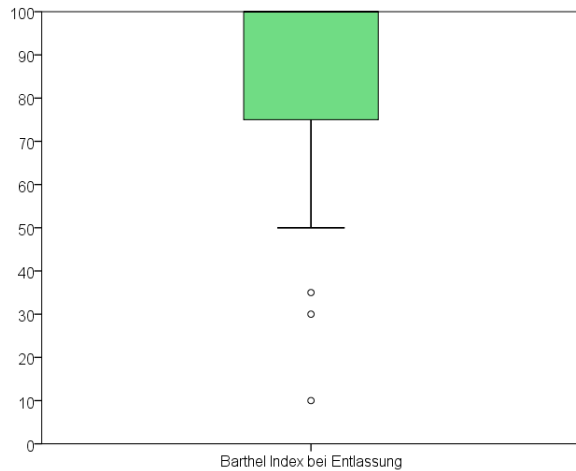


Abbildung 6: Barthel Index bei Entlassung
N = 37; Median 100, IQR = 28
Box = 72 - 100
Min: 10; Max: 100; Ausreißer: 10, 30, 35

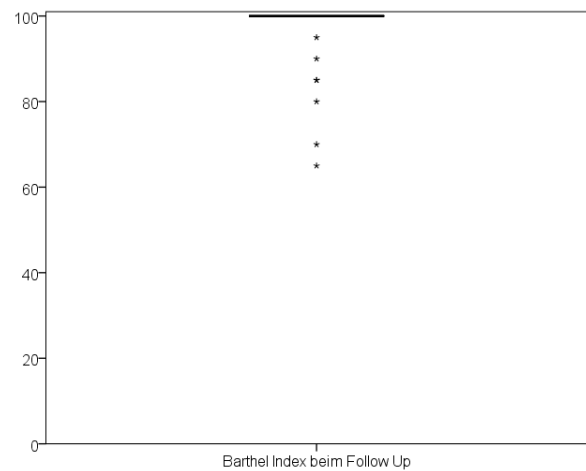


Abbildung 7: Barthel Index beim Follow-up
N = 34; Median 100; IQR = 0
Box = -
Min: 65; Max: 100; Ausreißer: 65, 70, 80, 85, 85, 90, 95

Die in Abbildung 6 und 7 (n= 2 und n=5) fehlenden Werte konnten aus den PatientInnendokumenten nicht erhoben werden.

Zwischen der Entlassung und dem Follow-up ist eine Verbesserung des Barthel Index zu erkennen aus welchem sich auf die Selbständigkeit der TeilnehmerInnen bei alltäglichen Tätigkeiten und deren Pflegebedarf rückschließen lässt. Dies wurde für die PatientInnen bei denen beide Werte (N=34) vorhanden waren auch durch den Wilcoxon Test bestätigt (p=0,001)

Dabei wurde festgestellt, dass 13 der PatientInnen sich verbesserten und ein/eine PatientIn sich verschlechterte.

20 PatientInnen zeigten stabile Werte, wobei von diesen 18 PatientInnen die volle Punktzahl von 100 bei der Entlassung und dem Follow-up aufwiesen.

3.2.5 Nine Hole Peg Test

Tabelle 13: Verlauf der motorischen Beeinträchtigung gemessen anhand des NHP – Tests

NHP - Test					
	Entlassung		Follow-up		p
	n	Median, (IQR)	n	Median, (IQR)	
NHP-b [s]	20	-4,89 (5,57)	20	-1,6 (4,48)	0,033*
NHP-nb [s]	20	-1,46 (2,55)	20	-0,94 (2,95)	0,022*

IQR = Interquartile range, n = Anzahl, NHP-b = Nine Hole Peg Test beeinträchtigte Hand normiert, NHP-nb = Nine Hole Peg Test nicht beeinträchtigte Hand normiert, p = Signifikanzwert Wilcoxon Test

Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der motorischen Funktion von Entlassung zum Follow Up, sowohl für die beeinträchtigte Hand (p = 0,033) als auch die nicht beeinträchtigte Hand (p = 0,022)

Es wurden lediglich Daten von PatientInnen ausgewertet von denen alle Messwerte korrekt dokumentiert werden konnten. PatientInnen mit einer vollständigen Parese der betroffenen Extremität konnten auf Grund der Undurchführbarkeit des Nine Hole Peg Tests nicht berücksichtigt werden, auch wenn bei diesen beim Follow-up eine Durchführung möglich gewesen wäre.

Es gibt einen Ausreißer in den Daten der beeinträchtigten Hand durch den schlechten motorischen Zustand des Patienten(-30,9). Im Beobachtungszeitraum verbesserten sich die beeinträchtigte Hand bei 15 PatientInnen, bei vier verschlechterten sie sich und ein/e PatientIn zeigte konstante Werte.

Die nicht beeinträchtigte Hand verbesserte sich bei 14 PatientInnen, bei vier verschlechterte sie sich und bei zwei PatientInnen zeigten sich konstante Werte.

3.2.6 Einfluss von Risikofaktoren auf den klinische Outcome

Folgend wurde untersucht, ob sich der Beeinträchtigungsgrad, gemessen anhand von NIHSS oder mRS, aufgrund des Vorhandenseins eines Risikofaktors unterscheidet. Ausgewertet wurde dies bei der Aufnahme, der Entlassung, sowie dem ersten Follow-up nach 3 Monaten. Aufgrund des nichtparametrischen

Skalenniveaus wurde hierzu der Mann–Whitney–U- Test verwendet (siehe Tabellen 14, 15 und 16).

Tabelle 14: Untersuchung des möglichen Einflusses von Risikofaktoren in Hinblick auf den Beeinträchtigungsgrad, gemessen anhand von NIHSS und mRS zum Zeitpunkt der Aufnahme

Aufnahme			
	Hypertonus Median; IQR (n = 27)	Kein Hypertonus Median; IQR (n = 12)	p - Wert
NIHSS	9; 10	10; 12	0,772
mRS	4; 2	4;3	0,663
	Hyperlipidämie Median; IQR (n = 21)	Keine Hyperlipidämie Median; IQR (n = 18)	p - Wert
NIHSS	8; 7	13; 11	0,121
mRS	4; 1	4; 3	0,953
	Vorhofflimmern Median; IQR (n = 13)	Kein Vorhofflimmern Median; IQR (n = 26)	p - Wert
NIHSS	11; 9	9,50; 11	0,511
mRS	4; 2	4; 2	0,419
	Nikotinabusus Median; IQR (n = 13)	Kein Nikotinabusus Median; IQR (n = 26)	p - Wert
NIHSS	11; 10	8,50; 10	0,238
mRS	4; 2	4; 2	0,446

IQR = Interquartile range, n = Anzahl, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score, mRS = Modified Rankin Scale, p = Signifikanzwert Mann – Whitney – U - Test

Tabelle 15: Untersuchung des möglichen Einflusses von Risikofaktoren in Hinblick auf den Beeinträchtigungsgrad, gemessen anhand von NIHSS, mRS, Barthel Index und NHP - Test zum Zeitpunkt der Entlassung

Entlassung			
	Hypertonus	Kein Hypertonus	p - Wert
	Median; IQR (n)	Median; IQR (n)	
NIHSS	1,50; 3 (24)	1; 4 (10)	0,772
mRS	2; 2 (27)	2; 2 (12)	0,645
Barthel Index	100; 25 (25)	90; 40 (12)	0,422
NHP-b	-5,04; 4,65 (15)	-1,78; 18,62 (5)	0,694
NHP-nb	-1,70; 2,49 (15)	-1,17; 3,61 (5)	0,359
Hyperlipidämie			
	Hyperlipidämie	Keine Hyperlipidämie	p - Wert
	Median; IQR (n)	Median; IQR (n)	
NIHSS	1; 5 (21)	1,50; 2 (18)	0,121
mRS	2; 2 (21)	2; 2 (18)	0,953
Barthel Index	95; 25 (19)	100; 34 (18)	0,719
NHP-b	-4,52; 8,69 (10)	-4,89; 5,44 (10)	1,000
NHP-nb	-3,05; 5,09 (10)	-1,19; 0,94 (10)	0,151
Vorhofflimmern			
	Vorhofflimmern	Kein Vorhofflimmern	p - Wert
	Median; IQR (n)	Median; IQR (n)	
NIHSS	1; 2 (13)	1,50; 4 (26)	0,511
mRS	2; 3 (13)	2; 2 (16)	0,419
Barthel Index	100; 48 (13)	97,50; 24 (24)	0,945
NHP-b	-4,74; 4,26 (9)	-6,22; 7,40 (11)	0,425
NHP-nb	-1,5; 1,57 (9)	-1,20; 5,10 (11)	0,879
Nikotinabusus			
	Nikotinabusus	Kein Nikotinabusus	p - Wert
	Median; IQR (n)	Median; IQR (n)	
NIHSS	2; 4 (13)	1; 3 (26)	0,238
mRS	2; 3 (13)	2; 1 (26)	0,446
Barthel Index	100; 30 (11)	97,50; 29 (26)	0,830
NHP-b	-5,27; 10,96 (6)	-4,15; 6,14 (14)	0,621
NHP-nb	-4,42; 5,25 (6)	-1,31; 1,85 (14)	0,248

IQR = Interquartile range, n = Anzahl, NHP-b = Nine Hole Peg Test beeinträchtigte Hand normiert, NHP-nb = Nine Hole Peg Test nicht beeinträchtigte Hand normiert, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score, mRS = Modified Rankin Scale, p = Signifikanzwert Mann – Whitney – U – Test

Tabelle 16: Untersuchung des möglichen Einflusses von Risikofaktoren in Hinblick auf den Beeinträchtigungsgrad, gemessen anhand von NIHSS, mRS, Barthel Index und NHP - Test zum Zeitpunkt der Follow-ups

Follow-up (3 Monate)			
	Hypertonus	Kein Hypertonus	p - Wert
	Median; IQR (n)	Median; IQR (n)	
NIHSS	1; 2 (24)	1; 2 (10)	0,382
mRS	1; 2 (24)	1; 2 (11)	0,668
Barthel Index	100; 10 (23)	100; 0 (11)	0,202
NHP-b	-2,87; 3,80 (15)	-0,78; 7,25 (5)	0,861
NHP-nb	-1,40; 3,00 (15)	-0,10; 2,59 (5)	0,126
	Hyperlipidämie	Keine Hyperlipidämie	p - Wert
	Median; IQR (n)	Median; IQR (n)	
NIHSS	1; 2 (18)	1; 2 (16)	0,677
mRS	1; 2 (18)	1; 2 (17)	0,862
Barthel Index	100; 8 (17)	100; 0 (17)	0,242
NHP-b	-3,04; 3,91 (10)	-2,89; 4,9 (10)	0,910
NHP-nb	-1,56; 4,08 (10)	-0,63; 2,65 (10)	0,096
	Vorhofflimmern	Kein Vorhofflimmern	p - Wert
	Median; IQR (n)	Median; IQR (n)	
NIHSS	1; 2 (13)	1; 2 (21)	0,515
mRS	1; 1 (13)	1; 2 (22)	0,629
Barthel Index	100; 0 (13)	100; 3 (21)	0,744
NHP-b	-3,19; 3,84 (9)	-2,78; 3 (11)	0,210
NHP-nb	-0,75; 2,43 (9)	-1,40; 3,10 (11)	0,362
	Nikotinabusus	Kein Nikotinabusus	p - Wert
	Median; IQR (n)	Median; IQR (n)	
NIHSS	1; 3 (11)	1; 2 (23)	0,305
mRS	1; 2 (11)	1; 2 (24)	0,780
Barthel Index	100; 0 (11)	100; 0 (23)	0,774
NHP-b	-2,60; 4,38 (6)	-3,13; 5,01 (14)	0,967
NHP-nb	-2,90; 4,10 (6)	-0,76; 2,10 (14)	0,127

IQR = Interquartile range, n = Anzahl, NHP-b = Nine Hole Peg Test beeinträchtigte Hand normiert, NHP-nb = Nine Hole Peg Test nicht beeinträchtigte Hand normiert, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score, mRS = Modified Rankin Scale, p = Signifikanzwert Mann-Whitney-U-Test

3.2.6.1 Hypertonus

Circa 70% der Studienpatienten und Studienpatientinnen wiesen einen arteriellen Hypertonus auf. Der arterielle Hypertonus war damit der am häufigsten vorkommende Risikofaktor bei unserer Untersuchung (siehe Tabelle 5).

Zu keinem der drei Messzeitpunkte konnte in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines Hypertonus, ein Unterschied im Grad der Beeinträchtigung erkannt werden. Es zeigten sich weder beim NIHSS, mRS, Barthel Index, oder dem NHP-Test signifikante Unterschiede zwischen den beiden betrachteten Gruppen von Patienten oder Patientinnen mit oder ohne Hypertonus.

Die Verteilung der Gruppen war dabei circa im Verhältnis 1:2 (siehe Tabelle 14, 15 und 16).

3.2.6.2 Hyperlipidämie

Die Gruppen der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen mit dem Risikofaktor Hyperlipidämie waren annähernd gleichmäßig verteilt.

Beim Vergleich der Ergebnisse der beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied sowohl im NIHSS, mRS, Barthel Index und dem NHP – Test festgestellt werden. Der Risikofaktor Hyperlipidämie scheint laut unseren Daten also keinen Einfluss auf den Outcome der PatientInnen, im betrachteten Zeitraum von 3 Monaten, zu haben. (siehe Tabellen 14, 15 und 16).

3.2.6.3 Vorhofflimmern

Bei 1/3 der Studienkohorte wurde Vorhofflimmern als Vorerkrankung festgestellt (Tabelle 5).

Die Betrachtung unserer Daten ergab keinen Unterschied in der Beeinträchtigung der PatientInnen. Verglichen wurden NIHSS, mRS, Barthel Index und der NHP – Test zu allen drei Messzeitpunkten (siehe Tabellen 14, 15 und 16).

3.2.6.4 Nikotinabusus

Beim Vergleich des Outcome zwischen RaucherInnen und NichtraucherInnen konnte weder beim NIHSS, mRS, Barthel Index oder dem NHP-Test ein signifikanter Unterschied zu alle Messzeitpunkten festgestellt werden (siehe Tabelle 14, 15 und 16).

3.2.7 Einfluss der Behandlungsart auf den klinischen Outcome

Tabelle 17: Einfluss der Behandlungsart auf die klinische Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Aufnahme und beim Follow-up bzw. bei Entlassung und Follow-up

Score	Behandlungsart n (%)	Aufnahme Median; IQR	p	Follow-up Median; IQR	p	
NIHSS	Lyse	17 (44%)	6; 5	0,004*	0,5; 2	0,194
	Thrombektomie	11 (28%)	11; 9		2; 1	
	Beides	11 (28%)	16; 7		1; 1	
mRS	Lyse	17 (44%)	4; 2	0,069	0,5; 2	0,179
	Thrombektomie	11 (28%)	4; 2		1,5; 2	
	Beides	11 (28%)	4; 1		1; 0	
Score	Behandlungsart n (%)	Entlassung Median; IQR	p	Follow-up Median; IQR	p	
Barthel	Lyse	16 (42%)	100; 28	0,037*	100; 0	0,073
	Thrombektomie	11 (29%)	85; 40		100; 20	
	Beides	11 (29%)	100; 6		100; 0	
NHP-b	Lyse	12 (60%)	-3,50; 5,49	0,328	-1,95; 1,78	0,044*
	Thrombektomie	5 (25%)	-9,76; 17,42		-3,62; 5,12	
	Beides	3 (15%)	-6,5; -		-5,92; 5,2	
NHP-nb	Lyse	12 (60%)	-1,19; 2,28	0,670	-0,68; 1,65	0,723
	Thrombektomie	5 (25%)	-2,83; 4,41		-2,39; 3,49	
	Beides	3 (15%)	-1,50; -		-2,19; -	

Barthel = Barthel Index, IQR = Interquartile range, n = Anzahl, NHP-b = Nine Hole Peg Test beeinträchtigte Hand normiert, NHP-nb = Nine Hole Peg Test nicht beeinträchtigte Hand normiert, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score, mRS = Modified Rankin Scale, p = Signifikanzwert Kruskal-Wallis-Test

In unserer Studie wurde unterschieden, ob die PatientInnen entweder mittels Lyse, Thrombektomie oder einer Kombination dieser beiden Verfahren behandelt wurden. Bei der Aufnahme zeigten sich im NIHSS signifikant niedrigere Werte bei PatientInnen, welche eine Lysetherapie erhalten hatten, im Vergleich zu denjenigen mit einer Thrombektomie oder kombinierter Therapie (p=0,004). Bei der Entlassung im Barthel Index (p=0,037) zeigten sich beim Vergleich der drei

Behandlungsgruppen, noch statistisch signifikante Unterschiede (geringerer Barthel Index für PatientInnen mit Thrombektomie verglichen zu den beiden anderen Gruppen). Die PatientInnen zeigten nach drei Monaten keine signifikanten Unterschiede im Beeinträchtigungsgrad gemessen anhand von NIHSS, mRS und Barthel Index.

Beim Nine Hole Peg Test der beeinträchtigten Hand zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsarten beim 3-Monats-Follow-up ($p = 0,044$).

3.2.8 Einfluss der Infarktseite auf den klinischen Outcome

Tabelle 18: Infarktseite und klinische Beeinträchtigung zum Zeitpunkt Aufnahme, Entlassung und Follow-up

Aufnahme					
	Rechts	n (%)	Links	n (%)	p
	Median; IQR		Median; IQR		
NIHSS	11; 10	17 (44%)	7; 10	22 (56%)	0,100
mRS	4; 2	17 (44%)	4; 2	22 (56%)	0,174
Entlassung					
	Rechts	n (%)	Links	n (%)	P
	Median; IQR		Median; IQR		
NIHSS	1; 4	17 (44%)	1,50; 3	22 (56%)	0,718
mRS	2; 2	17 (44%)	2; 2	22 (56%)	0,581
Barthel	100; 16	16 (43%)	90; 43	21 (57%)	0,235
NHP-b	-5,27; 5,34	8 (40%)	-4,15; 6,96	12 (60%)	0,643
NHP-nb	-2,13; 5,85	8 (40%)	-1,35; 2,17	12 (60%)	0,728
Follow-up					
	Rechts	n (%)	Links	n (%)	P
	Median; IQR		Median; IQR		
NIHSS	0; 1	13 (38%)	1; 2	21 (62%)	0,065
mRS	1; 1	14 (40%)	1; 2	21 (60%)	0,367
Barthel	100; 0	14 (41%)	100; 4	20 (59%)	0,586
NHP-b	-1,96; 4,63	8 (40%)	-1,6; 4,35	12 (60%)	0,938
NHP-nb	-2,29; 4,26	8 (40%)	-0,68; 2,07	12 (60%)	0,076

Barthel = Barthel Index, IQR = Interquartile range, n = Anzahl, NHP-b = Nine Hole Peg Test

beeinträchtigte Hand normiert, NHP-nb = Nine Hole Peg Test nicht beeinträchtigte Hand normiert,

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score, mRS = Modified Rankin Scale, p =

Signifikanzwert Mann – Whitney – U – Test

In unseren Daten zeigten sich weder beim NIHSS, mRS, Barthel Index noch dem NHP – Test signifikante Unterschiede im motorischen Outcome, unabhängig von der Infarktseite und dem Betrachtungszeitpunkt (siehe Tabelle 18).

3.2.9 Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und Grad der Beeinträchtigung

Tabelle 19: Läsionsvolumen und Grad der Beeinträchtigung

	Zeitpunkt (n)	Läsionsvolumen cm ³ (IQR)	Median; IQR	Korrelations - Koeffizient	p
NIHSS	Aufnahme (35)	9,60 (31,56)	10; 10	0,647	0,000027*
	Entlassung (35)	9,60 (31,56)	2; 4	0,491	0,002721*
	Follow-up (31)	8,31 (26,23)	1; 2	0,567	0,000891*
mRS	Aufnahme (35)	9,60 (31,56)	4; 2	0,565	0,000401*
	Entlassung (35)	9,60 (31,56)	2; 2	0,418	0,01*
	Follow-up (32)	8,46 (30,32)	1; 1	0,340	0,057
Barthel	Entlassung (34)	9,10 (33,80)	95; 33	-0,293	0,09
	Follow-up (31)	8,61 (31,75)	100; 85,16	0,090	0,63
NHP-b	Entlassung (17)	2,78 (5,29)	-5,50; 6,11	-0,335	0,189
	Follow-up (17)	2,78 (5,29)	-2,1; 4,90	-0,498	0,04*
NHP-nb	Entlassung (17)	2,78 (5,29)	-1,42; 2,55	-0,585	0,014*
	Follow-up (17)	2,78 (5,29)	-0,76; 2,83	-0,338	0,184

Barthel = Barthel Index, IQR = Interquartile range, n = Anzahl, NHP-b = Nine Hole Peg Test beeinträchtigte Hand normiert, NHP-nb = Nine Hole Peg Test nicht beeinträchtigte Hand normiert, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score, mRS = Modified Rankin Scale, p = Signifikanzwert Spearman Korrelations Test

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und dem Grad der Beeinträchtigung wurde mittels Spearman Test zu allen drei Messzeitpunkten und mittels NIHSS und mRS überprüft. Der Barthel Index und der Nine hole Peg Test wurden zusätzlich noch bei Entlassung und Follow-up überprüft.

Wie in Tabelle 19 ersichtlich, konnte zu allen Messzeitpunkten mittels NIHSS ein positiver Zusammenhang zwischen Läsionsgröße und Grad der Beeinträchtigung bewiesen werden.

Mittels mRS kann dies für Aufnahme und Entlassung ebenfalls bestätigt werden. Im Follow-up zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mehr (p = 0,057) Beim Barthel Index wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Größe des Läsionsvolumens und dem Grad der Beeinträchtigung beobachtet.

Der Nine Hole Peg Test zeigt bei der beeinträchtigten Hand bei der Entlassung ($p=0,19$) keine signifikante Korrelation. Beim Follow-up ($p = 0,04$) zeigt sich wieder ein signifikantes Ergebnis, allerdings mit einem negativen Korrelationskoeffizient ($-0,498$). Die negativen Zahlen beim Korrelationskoeffizient sind bedingt durch den Testaufbau. Steigt das Läsionsvolumen, dann benötigt der/die PatientIn länger für die Ausführung des Testes. Bei der normierten Darstellung der Daten, bezogen auf die Standardwerte (siehe unter Mathiowetz et al (141)), bedeutet dies negativere Ergebnisse. Es folgt also eine negative Korrelation, wenn mit dem Läsionsvolumen der Grad der Beeinträchtigung steigt, wie in unserer Hypothese vermutet. Auf der nicht beeinträchtigten Handseite verhalten sich die Daten des Nine Hole Peg Tests genau umgekehrt und zeigen bei der Entlassung ($p=0,014$) eine Korrelation, aber beim Follow-up ($0,184$) keine Korrelation mehr.

4 Diskussion

Bei Betrachtung des Verlaufes der Behandlungsergebnisse kann festgestellt werden, dass unabhängig von der Behandlungsart deutliche Verbesserung der Symptome innerhalb der 3 Monate auftraten.

In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der klinischen Beeinträchtigung und präexistenten Risikofaktoren beziehungsweise Vorerkrankungen gefunden werden. Es zeigten sich zu keinem der Beobachtungszeitpunkte (Aufnahme, Entlassung, Follow-up) signifikante Unterschiede zwischen den PatientInnengruppen mit einem der betrachteten Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, Nikotinabusus) für das Erleiden eines Schlaganfalls, im Vergleich zu PatientInnen ohne einen dieser Risikofaktoren.

Ein Einfluss der Infarktseite auf das Behandlungsergebnis oder den Grad der Beeinträchtigung konnte mit unseren Daten nicht gezeigt werden.

Das Läsionsvolumen korrelierte mit dem Grad der Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Aufnahme, Entlassung und Follow-up.

Der NIHSS, mRS und der Barthel Index korrelierten zu allen drei Betrachtungszeitpunkten und zeigten einheitlich eine Verbesserung des Zustandes unserer StudienteilnehmerInnen. Diese Verbesserung ließ sich auch mittels NHP Test bestätigen, allerdings korrelierte die Testung der Feinmotorik mit den drei klinischen Bewertungsskalen nur zum Zeitpunkt des Follow-up.

4.1 Verlauf des Beeinträchtigungsgrades

Der Beeinträchtigungsgrad unserer StudienpatientInnen verbesserte sich im Verlauf der Beobachtung zusehends. Dies ist anhand aller von uns erhobenen Bewertungsskalen ersichtlich (siehe 3.2.2-3.2.5). Nach drei Monaten haben sich die Symptome unserer PatientInnen deutlich verbessert, und bei einigen waren anhand der von uns erhobenen Scores, keine Beeinträchtigungen mehr feststellbar (NIHSS 0 oder 1 = 23 (67,3%), mRS 0 oder 1 = 24 (68,6%), Barthel Index 100 = 27 (69,2%)). Dass der Beeinträchtigungsgrad in den ersten 3 Monaten im Durchschnitt rückläufig ist, entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien.

Die Beeinträchtigung bei Schlaganfällen verbessert sich zu Beginn rasch und, je nach betrachteter Studie nach ca. 3-6 Monaten, im weiteren klinischen Verlauf nicht mehr wesentlich.(144)(145)(146)(147)(148)

4.2 Risikofaktoren und Einfluss auf die klinische Beeinträchtigung

In unserer Studie wurden neben den Einflussfaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern und Nikotinabusus, die in der Folge diskutiert werden, noch Adipositas (BMI > 30), Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheiten sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit dokumentiert. Da die geringe Anzahl an PatientInnen mit diesen Risikofaktoren, welche zum Zeitpunkt der Auswertung in die Studie eingeschlossen wurden, keine statistisch sinnvolle Aussagen zulässt, wurden sie in dieser Arbeit daher nur unter Tabelle 5 dokumentiert.

4.2.1 Hypertonie

Dass die Senkung des Blutdruckes von Hypertonikern in direktem Zusammenhang mit der Reduktion des Schlaganfallrisikos steht, ist unumstritten.(27)(28)(29)(30)(31)

In unseren Daten zeigten sich keine Unterschiede zwischen PatientInnen mit bekanntem Hypertonus und PatientInnen ohne bekannten Hypertonus, nach der Behandlung und nach drei Monaten im Hinblick auf die klinische Beeinträchtigung. Bei vielen PatientInnen konnte nicht sicher erhoben werden, ob eine Hypertonie bereits vorbekannt war bzw. ob und wie effizient diese tatsächlich therapiert wurde. Daher wurde eine während des Krankenhausaufenthaltes festgestellte Hypertonie (ja/nein) für die Gruppenzuordnung bei der Auswertung verwendet. Ab dort kann sichergestellt werden, dass die PatientInnen entsprechend den aktuellen Leitlinien behandelt wurden, und eine hypertone Erkrankung tatsächlich vorliegt. Rein anamnestisch erhobene Daten der PatientInnen hätten möglicherweise zu einer Verfälschung der Auswertung führen können.

Auch S. Henley konnte in seiner Studie keinen Unterschied in den ersten zwei Wochen nach Schlaganfall betreffend der Beeinträchtigung von Hypertonikern und Nichthypertonikern finden.(146) Im Gegensatz zu unseren Daten zeigten die

Daten einer anderen Studie schlechtere Behandlungsergebnisse bei HypertonikerInnen ohne adäquate Therapie vor dem Schlaganfallgeschehen.(149) Hypertoniker zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Mortalitätsrate oder dem Blutungsrisiko bei einer Lysetherapie.(150)

Wenn nach der akuten Schlaganfallbehandlung bei einem Hypertoniker eine Hypertonie festgestellt wird sollte diese auch sofort behandelt werden, da ansonsten mit einem schlechteren Behandlungsergebnis und der Gefahr einer Blutung gerechnet werden muss.(87)(151) Zusätzlich sollten Blutdruckschwankungen in der Akutphase möglichst vermieden werden, da sie zu stärkeren Beeinträchtigungen nach ein und drei Monaten führen.(152)(153)

Für einen Vergleich zwischen chronischen HypertonikerInnen vor einem Schlaganfall und nach einer entsprechenden Behandlung nach dem Schlaganfall mit NichthypertonikerInnen sind mehr Studien wünschenswert. Erst dann wird es möglich sein konkrete Aussagen bezüglich der Auswirkungen von chronischer Hypertonie vor dem Schlaganfallgeschehen auf die klinische Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall treffen zu können.

4.2.2 Hyperlipidämie

In unserer Studie konnten keine Unterschiede bei den PatientInnen mit oder ohne Hyperlipidämie und dem Beeinträchtigungsgrad nach Schlaganfall beobachtet werden. Bei der Betrachtung der Studienlage zu Hyperlipidämie und Schlaganfall zeigen sich folgende komplexe Zusammenhänge.

Laut manchen Studien erhöht eine Hyperlipidämie das Risiko für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls (24)(36)(37)(38), während andere diesen Zusammenhang nicht finden können.(40)

Studien zur Auswirkung der Hyperlipidämie nach dem Schlaganfall zeigen, dass niedrigere Cholesterinlevel zu einer vermehrten Mortalität nach Schlaganfällen führen.(63)(154) Auch Corsari B. et al, finden wie wir keinen Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und der Beeinträchtigung der PatientInnen. Sie fanden außerdem keinen Einfluss auf die Mortalität.(57)

Einige Studien zeigen allerdings ein besseres Behandlungsergebnis der PatientInnen mit Hyperlipidämie sowohl im Hinblick auf die Mortalität als auch in

der motorischen Beeinträchtigung, vor allem in der Frühphase nach dem Schlaganfall.(41)(42)(43)(44)(45)

Man sieht sich also mit dem Problem konfrontiert, dass erhöhte Gesamtcholesterinwerte zwar das Schlaganfallrisiko langfristig erhöhen und daher gesenkt werden sollten, allerdings Patienten mit Hyperlipidämie ein besseres Behandlungsergebnis nach einem Schlaganfall haben könnten.

Es gibt verschiedene Erklärungsversuche für die Auswirkungen der Hyperlipidämie auf das Ergebnis der Schlaganfallbehandlung, wie die Auswirkungen der Senkung des HDL Cholesterin auf die strömungsinduzierte Vasodilatation (155) oder die protektiven Eigenschaften von Cholesterin an der neuronalen Zellmembran.(156)

Auch wenn unsere Studie keinen Unterschiede bei HyperlipidämiepatientInnen zu NichthyperlipidämiepatientInnen gefunden hat, kann nach Durchsicht der Studienlage festgehalten werden, dass die Hyperlipidämie einen Risikofaktor für den Schlaganfall darstellt und daher das Gesamtcholesterin präventiv in den Normbereich gesenkt werden sollte. Gleichzeitig sollte bei akuten Schlaganfällen in der Frühphase nicht noch zusätzlich das Gesamtcholesterin gesenkt werden, um mögliche negative Effekte auf das klinische Ergebnis nach einem Schlaganfall zu vermeiden.

4.2.3 Vorhofflimmern

In unserer Studie konnte kein Unterschied im Beeinträchtigungsgrad zwischen PatientInnen mit und ohne Vorhofflimmern beobachtet werden, und zwar weder vor der Behandlung noch bei Entlassung oder dem Follow-up nach drei Monaten. Gegenteilig dazu zeigen viele große Studien, dass Vorhofflimmern mit schlechterem Outcome und erhöhter Sterblichkeitsrate bei PatientInnen assoziiert ist.(33)(57)(58)(157)

McGrath et al. (59) zeigen in ihrer Studie zwar, dass Vorhofflimmern mit schlechteren Behandlungsergebnissen nach dem Schlaganfall einhergeht aber nicht alleine wegen des Vorhofflimmerns, sondern auf Grund zusätzlicher Einflussfaktoren (z.B. keine orale Antikoagulation, höhere Beeinträchtigungen vor der Behandlung) und dem höheren Alter ihrer PatientInnen mit der

Vergleichsgruppe. Bei PatientInnen mit einer oralen Antikoagulationstherapie vor dem Schlaganfallgeschehen sei außerdem kein Unterschied im Grad der Beeinträchtigung mehr festzustellen. Entscheidender sei das Alter und die initiale Beeinträchtigung.(59) Tanaka et al (60) untersuchten SchlaganfallpatientInnen mit Vorhofflimmern und stellten dabei fest, dass die Faktoren Alter > 78, NIHSS > 9 und eine bestehende ischämische Herzerkrankung besondere Prädiktoren für eine höhere Mortalität und Beeinträchtigung darstellen.(60)

Schlechtere Behandlungsergebnisse und höhere Mortalität kardioembolischer Schlaganfälle bedingt durch Vorhofflimmern sind laut Censori et al. (57) wahrscheinlich auch durch die schlechter ausgebildeten Kollateralgefäße bedingt im Vergleich zu PatientInnen mit bestehenden Gefäßerkrankungen.

Rezente Studien heben hervor, dass Antikoagulantien noch immer zu selten bei Vorhofflimmern verordnet werden und empfehlen eine Steigerung der Verordnung zur Prävention weiterer kardioembolischer Geschehen.(59)(60)(61)(62)

4.2.4 Nikotinabusus

Studien zum Thema Rauchen zeigen, dass Rauchen ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Schlaganfällen ist und die Sterblichkeitsrate nach einem Schlaganfallgeschehen erhöht. Außerdem erhöht es die Wahrscheinlichkeit einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden.(26)(63)(35)(64)(65)(66)(67) Eine Präferenz für eine spezielle Lokalisation des Schlaganfalles scheint bei RaucherInnen nicht vorhanden zu sein.(158) Der Anteil der RaucherInnen, die im mittleren Lebensalter einen Schlaganfall erleiden, ist höher als bei älteren PatientInnengruppen.(159)

Eine Studie zeigte paradoxerweise bei LysepatientInnen ein besseres Behandlungsergebnis, wenn es sich um RaucherInnen handelte.(160) Eine mögliche Erklärung hierzu ist den Autoren folgend, dass die PatientInnen im Schnitt jünger waren als die nichtrauchenden PatientInnen und das Rauchen zur Entstehung von fibrinreicheren Thromben führen soll, welche auf die tPA Lyse besser ansprechen. Auf Grund des generell größeren Risikos einen Schlaganfall als RaucherIn zu erleiden und den vielen anderen Erkrankungen die mit Rauchen assoziiert werden, wird Rauchen trotzdem nicht empfohlen.(160)

In unserer Studie zeigten sich nur Unterschiede im NIHSS zwischen RaucherInnen (n = 7) und NichtraucherInnen (n = 10) die eine Lysetherapie bei der Aufnahme erhalten haben (Aufnahme $p = 0,018$). Dieser zeigt, dass unsere nichtrauchenden PatientInnen, welche eine Lysetherapie erhielten, zum Zeitpunkt der Aufnahme weniger beeinträchtigt waren als die rauchende Vergleichsgruppe (Median = 4; IQR = 3 und Median = 7; IQR = 9). Im Follow-up zeigen sich keine Unterschiede mehr im Grad der Beeinträchtigung. In der mRS und im Barthel Index ist bei dieser Unterteilung zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied erkennbar. Die Aussagekraft unserer Daten wird auf Grund der geringen Anzahl an PatientInnen mit Lysetherapie jedoch erheblich geschmälert. Dem Verfasser der Diplomarbeit ist aktuell keine Studie bekannt, die im speziellen den Risikofaktor Rauchen und die langfristigen motorischen Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall thematisieren. In unserer Studie konnte innerhalb von drei Monaten kein Unterschied zwischen RaucherInnen und NichtraucherInnen festgestellt werden, wobei auch hier auf die Limitation der geringen Fallzahl hingewiesen werden muss.

4.3 Einfluss der Behandlungsart auf die klinische Beeinträchtigung

In unserer Studie zeigten sich Unterschiede im Beeinträchtigungsgrad zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

Beim NIHSS zeigte sich bei der Aufnahme ein klarer Unterschied zwischen den drei unterschiedlichen Behandlungsgruppen ($p = 0,004$). Die LysepatientInnen zeigten dabei deutlich weniger Beeinträchtigungen als die mit Thrombektomie und in Kombination behandelten PatientInnen. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im NIHSS sind naturgemäß durch die unterschiedlichen Indikationen für die einzelnen Verfahren bedingt. Bei PatientInnen mit geringer Beeinträchtigung reicht meist eine Lyse aus, um die einen Gefäßverschluss aufzulösen. Größere Thromben benötigen meist eine Kombinationstherapie beziehungsweise Thrombektomie zur Rekanalisation der blutzuführende Arterie (siehe 1.2).

Die mRS zeigte weder zur Aufnahme noch beim Follow-up signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies dürfte an der Struktur der

mRS liegen, da hier in allen Behandlungsgruppen ein Wert von 4 erreicht wurde. Da 4 einer höhergradigen Behinderung entspricht, bei der man Hilfe beim Gehen und der Körperpflege benötigt, ist das Erreichen dieses Wertes bei akuten SchlaganfallpatientInnen schnell möglich.(2)

Beim Barthel Index ($p = 0,037$) ist zum Zeitpunkt der Entlassung noch ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sichtbar, welcher sich wahrscheinlich durch die Präselektion der PatientInnen auf Grund der Rekanalisationstherapie ergibt. Beim Follow-up zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarten hinsichtlich des Beeinträchtigungsgrades.

Der NHP Test zeigt im Gegensatz zu NIHSS, mRS und Barthel Index nach drei Monaten noch signifikante Unterschiede bezogen auf die Behandlungsart. Bei näherer Betrachtung der Daten zeigt sich, dass PatientInnen, die eine Lyse erhielten (Median: -0,64; IQR: 1,78) im Vergleich zu PatientInnen, welche eine Thrombektomie erhielten (Median -4,3; IQR: 5,12) oder die mit einer Kombination (Median: -5,2; IQR: -) behandelt wurden, deutlich geringere Beeinträchtigungen aufwiesen. Es ist zu beachten, dass PatientInnen mit Lysetherapie generell eine geringere Beeinträchtigung aufwiesen. Zusätzlich konnte der NHP – Test nicht bei allen PatientInnen durchgeführt werden. Die geringe Anzahl der PatientInnen mit Normwerten des NHP - Tests, in den Gruppen Thrombektomie ($n=5$), und beiden Behandlungsarten ($n=3$) unterstreicht, dass zukünftige Auswertungen mit größeren Fallzahlen nötig wären, um hier zuverlässigere Aussagen treffen zu können (siehe Tabelle 17).

Eine Kombination aus Lyse und Thrombektomie wird aktuell bei den entsprechenden Indikationen laut Leitlinien empfohlen, da sie laut der aktuellen Studienlage gute Ergebnisse zeigt. (87)(97)(100)(101)(102)(103) Dass in dieser Studie dies nicht so eindeutig ausfällt, liegt wahrscheinlich daran, dass mit dem Ausschluss aller PatientInnen mit einem NIHSS > 16 nach Rekanalisation und $mRS > 4$ vor Behandlung, ThrombektomiepatientInnen weniger repräsentiert waren als reine LysepatientInnen. Da die Lyse bei PatientInnen mit weniger Beeinträchtigung primär durchgeführt wird, zeigt es sich aber, dass die Indikationsstellungen für die jeweiligen Verfahren funktionieren. In unserer vergleichsweise geringer beeinträchtigten Studienkohorte zeigten sich trotz der

anfänglichen Unterschiede am Ende, unabhängig von der Behandlung, ähnlich gute klinische Ergebnisse.

4.4 Einfluss der Infarktseite auf die klinische Beeinträchtigung

In dieser Arbeit wurde kein signifikanter Unterschiede hinsichtlich der betroffenen Infarktseite in der klinischen und motorischen Beeinträchtigung gefunden. Dies gilt für alle Beobachtungszeitpunkte und alle verwendeten Scores. Dabei ist zu beachten, dass in unserer Studie ausschließlich Arteria cerebri media Infarkte eingeschlossen wurden.

In unserer Studie waren rechtsseitige Schlaganfälle (43,6%) etwas seltener als linksseitige (56,4%). Dies deckt sich mit mehreren Studien, die ebenfalls eine Mehrzahl an Schlaganfällen der linken Hemisphäre beschreiben.(122)(161)(162)(163)(119)(164).

Portegies et al. beschreiben, dass bei klinischer Diagnostik eine Mehrzahl an linkseitigen Schlaganfällen festgestellt werden kann, man aber keine links-rechts Unterschiede bei Diagnosen mittels MRT findet. Die AutorInnen folgern, dass die Symptome eines Schlaganfalls der rechten Hemisphäre schwerer auf Grund der Klinik erkannt werden, weshalb in den meisten Studien linksseitige Schlaganfälle häufiger vorkommen, beziehungsweise die PatientInnen mit nur leichten Symptomen nicht als Schlaganfall erkannt werden.(162) Diese Ergebnisse passen auch mit denen von Ito et al zusammen.(118) Diese finden zwar wie wir in unserer Studie keine Seitendifferenz, stellten aber fest, dass linksseitige Schlaganfälle um 6 Stunden früher hospitalisiert wurden als rechtsseitige Schlaganfälle.(118).

Frankel et al. vermuten, dass der links-rechts Unterschied durch den NIHSS bedingt ist. Die NIHSS ergibt laut ihnen höhere Ergebnisse für linksseitige Schlaganfälle.(58) Dies wird auch von Woo D et al und Fink JN et al bestätigt, die feststellten, dass der NIHSS bei PatientInnen, die ein gleiches Infarktvolumen aufweisen, mit linksseitigen Schlaganfällen höhere Punkte erreicht als bei rechtsseitigen. Dies sei vor allem auf Grund der Skalenpunkte erklärbar, die eine intakte Sprache benötigen.(165)(166)

Die Infarktseite zeigte so wie in unserer Studie auch in anderen Studien keine Auswirkung auf den Grad der Beeinträchtigung, wie bei Balaban et al. (117), Ito et al. (118) und Chen et al. (119).

Unsere Studie und die von Balaban et al. (117) zeigen aber beide Einschränkungen betreffend der Studienkohorte. Während bei unserer Studie nur PatientInnen mit einem NIHSS < 16 nach Rekanalisationsbehandlung und damit hauptsächlich PatientInnen mit relativ gutem basalen bis moderatem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden, wurden bei Balaban et al. nur PatientInnen eingeschlossen, welche in deren Einrichtung zur Rehabilitation eingeliefert wurden. Dies führte dazu, dass PatientInnen, die keine Rehabilitation brauchten und die PatientInnen mit zu schlechtem Allgemeinzustand für eine Rehabilitation nicht erfasst wurden. Unsere Studie und jene von Balaban und MitarbeiterInnen haben also beide möglicherweise einen Bias.

Im Unterschied dazu beschreiben Goto et al. (120) eine nachteilige motorische Beeinträchtigung bei rechtsseitigen Infarkten gegenüber linksseitigen, abhängig von der Läsionsgröße. Die Differenz konnte von den StudienautorInnen vor allem bei kleinen und mittleren Läsionsgrößen festgestellt werden. Bei großen Läsionen ließ sich dieser Effekt nicht mehr beobachten. Sie machen dies nicht von der Durchblutung abhängig sondern vermuten, dass dies mit einer funktionellen Differenz zwischen rechten und linken Basalganglien in Zusammenhang zu bringen ist. Sie beziehen sich dabei auf die Hypothesen von Roland et al., dass die rechten Basalganglien mehr bei der Planung und Ausführung von Bewegungen beteiligt seien als die linken Basalganglien.(120) Sie vermuten außerdem, dass Gehen und andere motorische Tätigkeiten, die ohne besondere Aufmerksamkeit durchgeführt werden, zu großen Teilen von der rechten Hemisphäre kontrolliert werden.(161)

Dazu passend beschreiben Chen und MitarbeiterInnen ein schlechteres Gangbild bei PatientInnen mit rechtseitigem Infarkt, abhängig vom beschädigten Volumen der grauen Zellen.(121) Im Gegensatz dazu beobachteten Hedna et al. wiederum generell schlechtere Behandlungsergebnisse bei linksseitigen Schlaganfällen, wobei in der Diskussion angeführt ist, dass nach Herausrechnen von Arteria cerebri media Schlaganfällen, welche in unserer Studie ja ausschließlich eingeschlossen wurden, keine Seitendifferenz im Grad der Beeinträchtigung mehr

feststellbar waren.(122) Schlechtere generelle Ergebnisse bei linksseitigen Schlaganfällen wurden auch von Wu et al. beschrieben.(123)

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass linksseitige Schlaganfälle im gegebenen Setting häufiger detektiert und behandelt werden als rechtsseitige. Bei der Betrachtung des motorischen Outcome deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass rechtseitigen Schlaganfällen mit einem schlechteren motorischen Ergebnis zu rechnen ist, wobei insgesamt linksseitige Schlaganfälle im NIHSS schlechtere Gesamtbeeinträchtigungen abseits von motorischen Einschränkungen zeigten. Im Rahmen dieser Studie konnte kein Unterschied im Grad der Beeinträchtigung hinsichtlich der Infarktseite beobachtet werden. Welche Hemisphäre für einen schlechteren motorischen Outcome verantwortlich ist oder ob kein Unterschied zwischen den Hemisphären besteht oder dies nur auf Grund des NIHSS bedingt ist, kann anhand der aktuellen Daten und Studienlage nicht abschließend festgestellt werden. Die Einteilung „links“ oder „rechts“ ist außerdem für genaue Aussagen offenbar zu grob und sollte in genauere Schlaganfallregionen unterteilt werden.

4.5 Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und dem Grad der Beeinträchtigung

In unserer Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und dem Grad der Beeinträchtigung. Beim NIHSS war dies zu allen drei Messzeitpunkten feststellbar, bei der mRS nur bei Aufnahme und Entlassung und beim Barthel Index zu keinem Messzeitpunkt. Dies ist möglicherweise begründbar mit dem Aufbau der einzelnen Scores und der Verbesserung des PatientInnenzustandes über die drei Messzeitpunkte. Während der NIHSS relativ abgestuft auch noch kleinere Schlaganfallsymptome abdeckt, sind bei der mRS und dem Barthel Index, welche vor allem grobe motorische oder andere funktionelle Beeinträchtigungen registrieren, keine signifikanten Ergebnisse mehr feststellbar, je besser der Zustand des Patienten oder der Patientin ist.

Wäre der Barthel Index bei der Aufnahme erhoben worden, wäre eventuell wie beim mRS noch ein statistisch signifikanter Zusammenhang feststellbar gewesen. Beim Betrachten der Daten des NHP Test fiel auf, dass ein Patient auf der Seite der beeinträchtigten Hand sehr schlecht und zwei PatientInnen sehr gut

abschnitten, wobei alle große Läsionsvolumen aufwiesen, im Vergleich zur restlichen Studienkohorte zum Zeitpunkt der Entlassung. Im Follow-up passten sich diese drei PatientInnen der restlichen Kohorte an, weshalb zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung wieder eine mittlere signifikante Korrelation (-0,498) zwischen Läsionsvolumen und Grad der Beeinträchtigung feststellbar ist.

Es ist auch möglich, dass zum Zeitpunkt der Entlassung durch den schlechten motorischen Zustand der betroffenen Hand, im Vergleich zum Follow-up, der Test verzerrt wird auf Grund der unterschiedlichen Durchführbarkeit durch die PatientInnen. Die geringe Zahl der Patienten die im NHP – Test verwertet werden konnten, könnte ebenfalls die Ursache für die nicht signifikanten Ergebnisse zum Zeitpunkt der Entlassung verursachen.

Bei der nicht beeinträchtigten Hand tritt derselbe Effekt wie bei der mRS und dem Barthel Index auf. Zum Zeitpunkt des Follow-ups hat sich die Studienkohorte soweit verbessert (-0,74 Normwert), dass nur noch eine schwache nicht signifikante Korrelation zwischen Läsionsvolumen und Beeinträchtigung nachzuweisen war (Korrelationskoeffizient = -0,338), während bei der Entlassung dieser Zusammenhang noch signifikant ist ($p = 0,014$; Korrelationskoeffizient: -0,585).

Auf Seiten der beeinträchtigten Hand hatten sich 15 PatientInnen verbessert.

Die Läsionsgröße steht auch laut anderen Studien im direkten Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der PatientInnen.(124)(121)(125)(126)(127)(128)(129) Zu beachten ist allerdings, dass der NIHSS bei linksseitigen Schlaganfällen auf Grund seines Designs bei gleichem Infarktvolumen möglicherweise höhere Werte ergibt als bei rechtsseitigen. Dies liegt an den NIHSS Punkten, welche intakte Sprache voraussetzen.(165)(166)

Schiemanck et al. schreiben in ihrer Übersichtsarbeit, dass neben der Läsionsgröße auch die Lokalisation der Läsion von Bedeutung ist weiters der genaue Zeitpunkt und die Art der MRT Untersuchung, sowie das verwendete Bewertungssystem. Die meisten Studien fokussieren auf die ersten 6 Monate nach dem Schlaganfall, da es in dieser Zeit zu den primären Verbesserungen kommt.(127) Dies trifft auch auf diese Studie mit einer Beobachtungsdauer von drei Monaten zu.

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass das Läsionsvolumen mit dem motorischen Ergebnis korreliert, dieses aber bereits nach drei Monaten, je nach

Testsystem für PatientInnen mit einem relativ guten neurologischen Zustand (NIHSS > 16), nur mehr teilweise feststellbar ist.

4.6 NIHSS, Barthel Index, mRS und der NHP – Test und deren Aussagekraft hinsichtlich der motorischen Beurteilung eines Patienten im Studienkollektiv

Die Wahl der richtigen Bewertungswerkzeuge bei der Gestaltung einer Studie ist entscheidend für den Erfolg und den Nachweis sinnvoller Ergebnisse. Es gibt eine Vielzahl an Scores und Bewertungsskalen im Schlaganfallbereich, weshalb hier die von uns verwendeten, kritisch auf ihre Vor- und Nachteile diskutiert werden.

4.6.1 NIHSS

Der NIHSS ist die am weitesten verbreitetste Bewertungsskala für Schlaganfälle in der Neurologie. (167) Aus diesem Grund wurde er auch für diese Arbeit verwendet, um eine gute Vergleichbarkeit mit anderen Studien herzustellen. In unserer Studie sieht man anhand des Verlaufs des NIHSS deutlich eine Verbesserung der PatientInnen im Laufe der Behandlung (von Median = 10 und IQR = 10 bei der Aufnahme zu Median = 1 und IQR = 2, siehe auch Abbildung 2 und 3). Der NIHSS ist aber für die motorische Beurteilung der PatientInnen eigentlich nur bedingt geeignet, da sich von den maximal erreichbaren 42 Punkten nur 18 auf rein motorische Symptome beziehen.(1)

Wenn man die Ergebnisse des NIHSS in unserer Studie mit denen anderer Scores (Barthel, mRS) vergleicht, zeigen sich hoch signifikante Korrelationen. Der NHP Test zur Erfassung der Feinmotorik korreliert allerdings nicht mit den klinischen Skalen (siehe Tabelle 7 und 8).

Der NIHSS hat wiederum auf den motorischen Outcome bezogen Limitationen. Man kann rein am NIHSS Wert zwar den Zustand des Patienten oder der Patientin nach dem Schlaganfall grob einschätzen, weiß aber rein anhand des NIHSS nicht, wodurch der Score erzielt wurde. Hat der Patient oder die Patientin beispielsweise einen NIHSS von 4, kann dies auf Grund einer Parese des linken Armes zustande gekommen sein, oder auf Grund einer Hemianopsie in Kombination mit einer geringen Fazialisparese (siehe Tabelle 1).

Da der NIHSS zur Baseline aber benutzt wird, um Therapieentscheidungen zu treffen und den Grad der Beeinträchtigung zu prognostizieren, wird er im Großteil der Schlaganfallstudien herangezogen. Dies ermöglicht auch eine gute Vergleichbarkeit mit vorangegangenen Arbeiten. Seine Ergebnisse sind außerdem unabhängig vom/von der medizinischen AnwenderIn gut reproduzierbar. (132)(133)(134)(58)(168)(169)(170)(171)(172)

Die Bewertung mit dem NIHSS hat wie bereits oben erwähnt (Einfluss von Infarktseite und Volumen) den Nachteil, dass linksseitige Schlaganfälle eventuell zu höheren Werten führen im Vergleich zu rechtsseitigen, weil für einige Punkte ein intaktes Sprachzentrum erforderlich ist.(165)(166) Der NIHSS sollte auch nicht verwendet werden, um Schlaganfälle auszuschließen, da Symptome auftreten können die durch den NIHSS nicht erfasst werden. PatientInnen können also einen Schlaganfall auch bei einem NIHSS von 0 Punkten haben.(173)

4.6.2 mRS

Die mRS gilt als bewährtes und reproduzierbares Messinstrument für die Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall, und wird speziell als Parameter für die physischen Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall häufig verwendet.(174)(175)(176) Frühere Studien zeigten, dass die Höhe des mRS Wertes moderat mit dem Läsionsvolumen korreliert, was auch im Rahmen dieser Diplomarbeit bestätigt wurde.(126)(127). Eine Korrelation im Verlauf der Beeinträchtigung mit Barthel Index und NIHSS konnte im Rahmen unserer Studie ebenfalls gezeigt werden (siehe Tabelle 7 und 8).

Anhand der mRS konnte im Verlauf der Studie eine signifikante Verbesserung des Zustands der PatientInnen erhoben werden (Aufnahme und Entlassung $p = <0,001$ und Entlassung und Follow-up $p = 0,004$).

Die mRS weist natürlich wie jeder Test Limitationen auf. Quinn et al. kritisierten, dass die Reproduzierbarkeit der mRS bei unterschiedlichen BewerterInnen sehr stark studienabhängig variiert.(177).

Bei der Feststellung von Veränderungen der PatientInnen zwischen den Messzeitpunkten, zeigt die mRS in unserer Untersuchung eine ähnliche Zuverlässigkeit wie der NIHSS.

4.6.3 Barthel Index

Der Barthel Index wird am Institut für Neurologie des Uniklinikums Graz standardmäßig im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes durch die Pflege dokumentiert, sowie durch die untersuchenden ÄrztInnen bei der Schlussuntersuchung und der Nachsorgeuntersuchung im Rahmen der Schlaganfallambulanz (Follow-up). Er wird oft genutzt für Ergebnismessungen in Schlaganfallstudien (139)(178), denn über ihn lassen sich Rückschlüsse über das Ergebnis von Behandlungen treffen und er korreliert mit der Infarktgröße. (127)(129)(179)(180)(181)

Der Barthel Index ist kein direkter motorischer Score, sondern ein Score der den Grad der Pflegebedürftigkeit messen soll.(3) Je motorisch unselbstständiger PatientInnen sind, desto höher ist aber auch ihr Pflegebedarf wodurch er für unsere Studie verwendet wurde. Außerdem liefert er gut reproduzierbare Ergebnisse bei der Bewertung durch unterschiedliche Personen.(139) Der Barthel Index korrelierte, wie in der Tabelle 7 und Tabelle 8 ersichtlich, gut mit dem NIHSS und der mRS. Mit dem NHP Test konnte keine Korrelation mittels Spearman Test errechnet werden.

Eine Limitation des Barthel Index zeigt sich in unserer Studie und wird auch von anderen Studien als „Floor and Ceiling Effect“ beschrieben. Dieser tritt bei Personen auf die nur leichte oder sehr schwere Beeinträchtigungen durch Schlaganfälle haben und daher noch sehr oder überhaupt nicht mehr selbstständig sind. Diese erreichen relativ leicht einen Barthel Index von 100 beziehungsweise 0, wodurch feine Verbesserungen im Verlauf nicht mehr dokumentiert werden. (178)(182)(183)

Bei unserer gering beeinträchtigten Studienkohorte zeigt sich dieser Effekt ebenfalls. Es ist zwar zwischen Entlassung und Follow-up eine signifikante Verbesserung festzustellen ($p = 0,001$), wobei aber 18 PatientInnen (der gesamt 34) durchgehend einen Wert von 100 erreichten. Im Vergleich dazu waren dies beim NIHSS nur 9 PatientInnen mit einem Wert von 0. Das heißt die Verbesserungen von 9 PatientInnen wurden im Barthel Index gegenüber dem NIHSS nicht mehr erfasst.

Der Barthel Index ist aus meiner Sicht daher zwar geeignet grobe Verläufe zu dokumentieren aber um feine klinische Verbesserungen zu erheben scheint er zu

grob. Die Hauptzielsetzung des Barthel Index ist aber ohnehin die Erhebung des Pflegebedarfs und der Selbstständigkeit von PatientInnen und nicht das Detektieren feiner neurologischer Veränderungen.(3)

4.6.4 NHP - Test

Der Nine Hole Peg Test ist als Test der Fertigkeiten der oberen Extremitäten, und speziell der Hände, der einzige unserer vier Tests, der wirklich ein reiner und direkter motorischer Test ist. Er gilt als gut reproduzierbar mit wenig Unterschieden bei unterschiedlichen BewerterInnen.(140) Der NHP Test zeigt eine gute Reproduzierbarkeit bei wiederholter Testung von PatientInnen.(184)

Im Rahmen unserer Studie wurde versucht mit Hilfe des NHP Tests die motorische Entwicklung unserer Studienkohorte zu evaluieren. Dies war auch durchführbar und zeigte uns sowohl für die durch den Schlaganfall beeinträchtigte ($p = 0,033$), als auch die nicht beeinträchtigte ($p = 0,022$) Hand eine signifikante Verbesserung zwischen den beiden Messzeitpunkten Entlassung und Follow-up.

Die Ätiologie für die Verbesserung der nicht beeinträchtigten Hand innerhalb des Beobachtungszeitraums ist durch die erhobenen Daten nicht konkret erklärbar. Diese könnte durch den verbesserten Allgemeinzustand und einer daraus resultierenden verbesserten Compliance zwischen den beiden Beobachtungszeitpunkten liegen. Möglicherweise besteht aber auch ein Zusammenhang mit Transcallosaler-Inhibition und deren Veränderung während der Regenerationsphase des Gehirns nach einem Schlaganfall, wie bereits in mehreren Studien beschrieben.(185)(186)(187)(188)

Der NHP war aber aus folgenden Gründen nicht optimal für die statistische Auswertung der SchlaganfallpatientInnen unserer Kohorte geeignet.

Die Erfassung des NHP war lediglich bei Entlassung und Follow-up möglich, bei PatientInnen, welche physisch und psychisch dazu in der Lage waren und nicht an einer Parese der oberen Extremität litten. Bei unserer Studienkohorte mit PatientInnen, die nach Behandlung nur milde bis mittelschwere Beeinträchtigungen haben durften ($\text{NIHSS} < 16$ und $\text{mRS} < 4$), konnten trotzdem lediglich die Daten von 20 der 35 PatientInnen im Rahmen des Klinikaufenthaltes und des Follow-up nach drei Monaten erhoben werden.

Beim NHP Test konnte nur zum Zeitpunkt des Follow-up eine Korrelation mit den anderen Bewertungsskalen gefunden werden. Dies könnte durch den großen

Unterschied zwischen der NIHSS, Barthel Index und mRS und dem NHP Test in deren Bewertungskriterien zustande gekommen sein. Der NHP Test misst ausschließlich die Funktion der Hand bzw. oberen Extremität, während die anderen Bewertungsskalen das Gesamtbild der PatientInnen betrachten.

4.7 Limitationen und Ausblick

Zusätzlich zu den bisher in den einzelnen Diskussionspunkten bereits angesprochenen Limitationen, unterliegt diese Arbeit auch weiteren generellen Limitationen.

Durch die im Studiendesign festgelegten Kriterien resultiert zwar eine homogene Gruppe, alle gefundenen Ergebnisse sind aber auch klarerweise nur auf diese anwendbar. Es handelt sich durch die Ein- und Ausschlusskriterien um eine Kohorte, bei der sehr schwer betroffene PatientInnen exkludiert waren und daher auch nicht abgebildet werden konnten.

Der Beobachtungszeitraum von drei Monaten erscheint sinnvoll, da auch andere Studien zeigen, dass PatientInnen mit nur leichten und mittleren Schlaganfallsymptomen nach ca. 3-6 Monaten keine wesentlichen Veränderungen mehr zeigen.⁽¹⁴⁴⁾⁽¹⁴⁵⁾⁽¹⁴⁶⁾⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾ Unsere Daten bestätigen diesen Sachverhalt. Um dies aber auch weiter abzusichern sind zukünftige Studien mit längeren Zeitintervallen notwendig.

Übereinstimmend mit der aktuellen Literatur konnte auch im Rahmen dieser Diplomarbeit gezeigt werden, dass die Behandlung von Schlaganfällen mittels Lyse, Thrombektomie oder kombiniertem Verfahren mit einer guten Prognose assoziiert und damit sinnvoll ist. Das Läsionsvolumen korrelierte außerdem gut mit dem Grad der Beeinträchtigung. PatientInnen zeigten drei Monaten nach rekanalisierender Therapie meist keine beziehungsweise geringfügige Beeinträchtigung und große Selbständigkeit.

5 Interessenskonflikte

Der Autor hat keinerlei Interessenskonflikte bezüglich des Themas und ist nicht in irgendeiner Weise beruflich oder privat voreingenommen.

6 Literaturverzeichnis

1. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994 Nov;25(11):2220–6.
2. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604–7.
3. Mahoney F, Barthel D. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965 Feb;14:61–5.
4. Herold G. Innere Medizin. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2016. 815–820 p.
5. Hermann DM. Vaskuläre Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2010. 8–11 p.
6. Hossmann K-A, Traystman RJ. Cerebral blood flow and the ischemic penumbra. *Handb Clin Neurol*. 2009;92:67–92.
7. Kim-Han JS, Kopp SJ, Dugan LL, Diringer MN. Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006 Oct;37(10):2457–62.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012 Dec;380(9859):2095–128.
9. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar;135(10):e146–603.
10. Griebler R, Anzenberger J, Eisenmann A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Epidemiologie und Prävention*. [Internet]. Wien: Bundesministerium für Gesundheit; 2015 [cited 2019 Jul 17]. p. 17–21. Available from: https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/8/7/1/CH4052/CMS1421311013881/hke_bericht_2015.pdf
11. Koton S, Schneider ALC, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014 Jul;312(3):259–68.

12. Vangen-Lonne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Lochen M-L, Njolstad I, Mathiesen EB. Declining Incidence of Ischemic Stroke: What Is the Impact of Changing Risk Factors? The Tromso Study 1995 to 2012. *Stroke*. 2017 Mar;48(3):544–50.
13. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2014 Jan;383(9913):245–54.
14. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gosswald A. Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 May;56(5–6):656–60.
15. Caplan LR. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. Fifth Edit. Cambridge University Press; 2016. 19–23 p.
16. Luscher T, Lie J, Stanson A. Arterial fibromuscular dysplasia. *Mayo Clin Proc*. 1987;62:931–52.
17. Silver M. Takayasu's Arteritis - An Unusual Cause of Stroke in a Young Patient. *West J Emerg Med [Internet]*. 2012 Dec;13(6):484–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359834>
18. DeGeorgia M, Belden J, L P. Thrombus in vertebrobasilar dolichoectatic artery treated with intravenous urokinase. *Cerebrovasc Dis*. 1999;28–33.
19. Caplan L, Manning W. Cardiac sources of embolism: The usual suspects. *Brain Embolism*. New York: Informa Healthcare; 2006. 129–159 p.
20. Caplan L. Arterial sources of embolism. Caplan L, Manning W, editors. *New York: Informa Healthcare; 2006. 203–222 p.*
21. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Bugge F, Kleemann T, Hennerici MG, et al. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):69–75.
22. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Crit Care*. 2017 Apr 13;21(1):90.
23. Gottesman RF, McKhann GM, Hogue CW. Neurological complications of

- cardiac surgery. *Semin Neurol* [Internet]. 2008/12/29. 2008 Nov;28(5):703–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115176>
24. Harmsen P, Lappas G, Rosengren A, Wilhelmsen L. Long-term risk factors for stroke: twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1663–7.
 25. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* (London, England). 2002 Dec;360(9349):1903–13.
 26. O’Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* (London, England). 2016 Aug;388(10046):761–75.
 27. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. *Lancet* (London, England). 2000 Dec;356(9246):1955–64.
 28. Hara A, Thijs L, Asayama K, Jacobs L, Wang J-G, Staessen JA. Randomised double-blind comparison of placebo and active drugs for effects on risks associated with blood pressure variability in the Systolic Hypertension in Europe trial. *PLoS One*. 2014;9(8):e103169.
 29. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* (London, England). 1997 Sep;350(9080):757–64.
 30. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* (London, England). 1999 Mar;353(9155):793–6.
 31. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jul;12(4):577–84.

32. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep;39(33):3021–104.
33. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide Danish study of 26,818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2011 Oct;42(10):2806–12.
34. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul P-J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2902–9.
35. Harmsen P, Lappas G, Rosengren A, Wilhelmsen L. Long-Term Risk Factors for Stroke Twenty-Eight Years of Follow-Up of 7457 Middle-Aged Men. 2006;
36. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Stroke*. 1997 Jan;28(1):83–7.
37. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007 Feb;68(8):556–62.
38. Alperovitch A, Kurth T, Bertrand M, Ancelin M-L, Helmer C, Debette S, et al. Primary prevention with lipid lowering drugs and long term risk of vascular events in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2015 May;350:h2335.
39. Collins R, Jane Armitage, Sarah Parish, Peter Sleight, Richard Peto. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2002 Jul;360(9326):7–22.
40. Bowman TS, Sesso HD, Ma J, Kurth T, Kase CS, Stampfer MJ, et al. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2003 Dec;34(12):2930–4.
41. Dyker AG, Weir CJ, Lees KR. Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study. *BMJ*. 1997 May;314(7094):1584–8.
42. Mizrahi EH, Waitzman A, Arad M, Adunsky A. Functional outcome of elderly survivors of ischemic stroke: a retrospective study comparing nonhypercholesterolemic and hypercholesterolemic patients. *Isr Med Assoc*

- J. 2011 May;13(5):295–9.
43. Cataldo MC, Calcara ML, Caputo G, Mammina C. Association of total serum cholesterol with functional outcome following home care rehabilitation in Italian patients with stroke. *Disabil Health J.* 2012 Apr;5(2):111–6.
 44. Doehner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert HJ. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Heart J.* 2013 Jan;34(4):268–77.
 45. Vauthey C, de Freitas GR, van Melle G, Devuyst G, Bogousslavsky J. Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels. *Neurology.* 2000 May;54(10):1944–9.
 46. Abner EL, Nelson PT, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Woltjer RL, et al. Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer’s disease neuropathology. *Alzheimers Dement.* 2016 Aug;12(8):882–9.
 47. Tang XN, Liebeskind DS, Towfighi A. The Role of Diabetes, Obesity, and Metabolic Syndrome in Stroke. *Semin Neurol.* 2017 Jun;37(3):267–73.
 48. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2004 Aug;364(9435):685–96.
 49. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care.* 2005 May;28(5):1151–7.
 50. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2008 Jan;371(9607):117–25.
 51. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001 Oct;32(10):2426–32.
 52. Tziomalos K, Spanou M, Bouziana SD, Papadopoulou M, Giampatzis V, Kostaki S, et al. Type 2 diabetes is associated with a worse functional

- outcome of ischemic stroke. *World J Diabetes* [Internet]. 2014/12/15. 2014 Dec 15;5(6):939–44. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512800>
53. Reeves MJ, Vaidya RS, Fonarow GC, Liang L, Smith EE, Matulonis R, et al. Quality of care and outcomes in patients with diabetes hospitalized with ischemic stroke: findings from Get With the Guidelines-Stroke. *Stroke*. 2010 May;41(5):e409-17.
 54. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998 Feb;158(3):229–34.
 55. Werner Hacke. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507.
 56. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1760–4.
 57. Corsari B, Camerlingo M, Casto L, Ferraro B, Gazzaniga GC, Cesana B, et al. Prognostic factors in first-ever stroke in the carotid artery territory seen within 6 hours after onset. *Stroke*. 1993 Apr;24(4):532–5.
 58. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2000 Oct;55(7):952–9.
 59. McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, Conghaile A, Canavan M, et al. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology*. 2013 Aug;81(9):825–32.
 60. Tanaka K, Yamada T, Torii T, Matsumoto S, Yoshimura T, Takase K-I, et al. Predictive Factors for Excellent or Extremely Poor Functional Outcome in Initial Atrial Fibrillation-Related Cardioembolic Stroke. *Eur Neurol*. 2016;76(3–4):105–11.
 61. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing*. 2011 Nov;40(6):675–83.
 62. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010

- Jul;123(7):638-645.e4.
63. Bell CL, LaCroix A, Masaki K, Hade EM, Manini T, Mysiw WJ, et al. Prestroke factors associated with poststroke mortality and recovery in older women in the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Aug;61(8):1324–30.
 64. Albertsen IE, Overvad TF, Lip GYH, Larsen TB. Smoking, atrial fibrillation, and ischemic stroke: a confluence of epidemics. *Curr Opin Cardiol.* 2015 Sep;30(5):512–7.
 65. Ali SF, Smith EE, Reeves MJ, Zhao X, Xian Y, Hernandez AF, et al. Smoking Paradox in Patients Hospitalized With Coronary Artery Disease or Acute Ischemic Stroke: Findings From Get With The Guidelines. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015 Oct;8(6 Suppl 3):S73-80.
 66. Arboix A, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Comes E, Sanchez MJ, Massons J. Malignant middle cerebral artery infarction: a clinical study of 32 patients. *Rev Invest Clin.* 2015;67(1):64–70.
 67. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le N-A, Lopes-Virella MF, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology.* 2017 Jan;88(4):379–85.
 68. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med.* 1986 Sep;315(12):717–20.
 69. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med.* 1988 Apr;318(15):937–41.
 70. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA.* 1993 Jan;269(2):232–6.
 71. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA.* 1995 Jul;274(2):155–60.
 72. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol.* 2005 Jan;161(2):170–9.
 73. Qureshi AI, Suri MFK, Kirmani JF, Divani AA. Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke.* 2005

- Sep;36(9):e74-6.
74. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002 Dec;162(22):2557–62.
 75. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005 Apr;111(15):1992–8.
 76. Guo Y, Yue X-J, Li H-H, Song Z-X, Yan H-Q, Zhang P, et al. Overweight and Obesity in Young Adulthood and the Risk of Stroke: a Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Dec;25(12):2995–3004.
 77. Aparicio HJ, Himali JJ, Beiser AS, Davis-Plourde KL, Vasan RS, Kase CS, et al. Overweight, Obesity, and Survival After Stroke in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun;6(6).
 78. Castro P, Azevedo E, Rocha I, Sorond F, Serrador JM. Chronic kidney disease and poor outcomes in ischemic stroke: is impaired cerebral autoregulation the missing link? *BMC Neurol*. 2018 Mar;18(1):21.
 79. Cherng Y-G, Lin C-S, Shih C-C, Hsu Y-H, Yeh C-C, Hu C-J, et al. Stroke risk and outcomes in patients with chronic kidney disease or end-stage renal disease: Two nationwide studies. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191155.
 80. Chwojnicky K, Krol E, Wierucki L, Kozera G, Sobolewski P, Nyka WM, et al. Renal Dysfunction in Post-Stroke Patients. *PLoS One*. 2016;11(8):e0159775.
 81. Dad T, Weiner DE. Stroke and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Management Across Kidney Disease Stages. *Semin Nephrol*. 2015 Jul;35(4):311–22.
 82. El Husseini N, Kaskar O, Goldstein LB. Chronic kidney disease and stroke. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Nov;21(6):500–8.
 83. Jang SY, Sohn MK, Lee J, Kim DY, Lee S-G, Shin Y-I, et al. Chronic Kidney Disease and Functional Outcomes 6 Months after Ischemic Stroke: A Prospective Multicenter Study. *Neuroepidemiology*. 2016;46(1):24–30.
 84. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
 85. Olesen KKW, Madsen M, Lip GYH, Egholm G, Thim T, Jensen LO, et al.

- Coronary artery disease and risk of adverse cardiac events and stroke. *Eur J Clin Invest.* 2017 Nov;47(11):819–28.
86. Dichgans M, Malik R, Konig IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S, et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke.* 2014 Jan;45(1):24–36.
 87. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018 Mar;49(3):e46–110.
 88. Caplan LR. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach.* Cambridge University Press; 2016. 78–128 p.
 89. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Vol. 2016, *International Journal of Stroke.* 2016. 134–147 p.
 90. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology.* 1992 Sep;42(9):1717–23.
 91. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1995 Feb;37(2):231–41.
 92. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2004 Oct;292(15):1823–30.
 93. Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, Kemp SM, Bammer R, Wechsler LR, et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008 May;28(5):887–91.
 94. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2003 Nov;34(11):2729–35.
 95. Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, Bradley WG, Scidmore G. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction.

- Initial clinical experience in 50 patients. *Stroke*. 1996 Jul;27(7):1187–91.
96. Elgendy IY, Mahmoud AN, Mansoor H, Mojadidi MK, Bavry AA. Evolution of acute ischemic stroke therapy from lysis to thrombectomy: Similar or different to acute myocardial infarction? *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;222:441–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.251>
 97. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 17;372(24):2285–95. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>
 98. Saver JL. Improving reperfusion therapy for acute ischaemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1 S):333–43.
 99. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* (London, England). 2014 Nov;384(9958):1929–35.
 100. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Dec 17;372(1):11–20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>
 101. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Feb 11;372(11):1019–30. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>
 102. Campbell BC V, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Feb 11;372(11):1009–18. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>
 103. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 17;372(24):2296–306. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>
 104. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G,

- Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1775–7.
105. Broderick, Tomsick, Janice Carrozzella, Martin, Palesch. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*. 2007 Jul;38(7):2127–35.
 106. Caplan LR. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. Cambridge University Press; 2016. 233–235 p.
 107. Caplan LR, Bogousslavsky J. Abnormalities of the right cerebral hemisphere. In Bogousslavsky J, Caplan LR (eds): *Stroke Syndromes*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. 162–168 p.
 108. Kirshner HS, Webb WG, Duncan GW. Word deafness in Wernicke's aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981 Mar;44(3):197–201.
 109. Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. 12th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. 107–109 p.
 110. Naeser MA, Alexander MP, Helm-Estabrooks N, Levine HL, Laughlin SA, Geschwind N. Aphasia with predominantly subcortical lesion sites: description of three capsular/putaminal aphasia syndromes. *Arch Neurol*. 1982 Jan;39(1):2–14.
 111. Damasio AR, Damasio H, Rizzo M, Varney N, Gersh F. Aphasia with nonhemorrhagic lesions in the basal ganglia and internal capsule. *Arch Neurol*. 1982 Jan;39(1):15–24.
 112. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R, Bhatnagar N, Chang Y, Fei Y, et al. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Nov;6(11):e014390.
 113. Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology*. 1998 Feb;50(2):341–50.
 114. Walcott BP, Miller JC, Kwon C-S, Sheth SA, Hiller M, Cronin CA, et al. Outcomes in severe middle cerebral artery ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2014 Aug;21(1):20–6.
 115. Hier DB, Mondlock J, Caplan LR. Recovery of behavioral abnormalities after right hemisphere stroke. *Neurology*. 1983 Mar;33(3):345–50.
 116. Ducci RD-P, Lange MC, Moro CH, Harger R, Longo AL, Cabral NL, et al. Does the side of middle cerebral artery compromise matters in the mortality

- after thrombolysis in ischemic stroke? *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Aug;73(8):644–7.
117. Balaban B, Tok F, Yavuz F, Yasar E, Alaca R. Early rehabilitation outcome in patients with middle cerebral artery stroke. *Neurosci Lett.* 2011 Jul;498(3):204–7.
118. Ito H, Kano O, Ikeda K. Different variables between patients with left and right hemispheric ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17(1):35–8.
119. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke.* 2014 Jun;45(6):1695–702.
120. Roland PE, Meyer E, Shibasaki T, Yamamoto YL, Thompson CJ. Regional cerebral blood flow changes in cortex and basal ganglia during voluntary movements in normal human volunteers. *J Neurophysiol.* 1982 Aug;48(2):467–80.
121. Chen I-H, Novak V, Manor B. Infarct hemisphere and noninfarcted brain volumes affect locomotor performance following stroke. *Neurology.* 2014 Mar;82(10):828–34.
122. Hedna VS, Bodhit AN, Ansari S, Falchook AD, Stead L, Heilman KM, et al. Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? *J Clin Neurol.* 2013 Apr;9(2):97–102.
123. Wu O, Cloonan L, Mocking SJT, Bouts MJRJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, et al. Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke.* 2015 Sep;46(9):2438–44.
124. Cramer SC, Parrish TB, Levy RM, Stebbins GT, Ruland SD, Lowry DW, et al. Predicting functional gains in a stroke trial. *Stroke.* 2007;38(7):2108–14.
125. Beloosesky Y, Streifler JY, Burstin A, Grinblat J. The importance of brain infarct size and location in predicting outcome after stroke. *Age Ageing.* 1995 Nov;24(6):515–8.
126. Schiemanck SK, Post MWM, Witkamp TD, Kappelle LJ, Prevo AJH. Relationship between ischemic lesion volume and functional status in the 2nd week after middle cerebral artery stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2005 Jun;19(2):133–8.
127. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MWM, Prevo AJH. Predictive value of

- ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006 Dec;20(4):492–502.
128. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke*. 2012 May;43(5):1266–72.
 129. Schiemanck SK, Post MWM, Kwakkel G, Witkamp TD, Kappelle LJ, Prevo AJH. Ischemic lesion volume correlates with long-term functional outcome and quality of life of middle cerebral artery stroke survivors. *Restor Neurol Neurosci*. 2005;23(3–4):257–63.
 130. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marle JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864–70.
 131. Bertels C. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Archives of neurology*. *Arch Neurol*. 1989;660–2.
 132. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1310–7.
 133. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997 Feb;28(2):307–10.
 134. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989 Jun;46(6):660–2.
 135. Adams HPJ, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999 Jul;53(1):126–31.
 136. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*. 1999 Dec;30(12):2598–605.
 137. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200–15.

138. Granger C V, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979 Jan;60(1):14–7.
139. Duffy L, Gajree S, Langhorne P, Stott DJ, Quinn TJ. Reliability (inter-rater agreement) of the Barthel Index for assessment of stroke survivors: systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013 Feb;44(2):462–8.
140. Oxford Grice K, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *Am J Occup Ther.* 2003;57(5):570–3.
141. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult norms for the Nine Hole Peg Test of finger dexterity. *Occup Ther J Res.* 1985;(5):24–38.
142. Wang Y-C, Bohannon RW, Kapellusch J, Garg A, Gershon RC. Dexterity as measured with the 9-Hole Peg Test (9-HPT) across the age span. *J Hand Ther.* 2015;28(1):53–9; quiz 60.
143. Poole JL, Burtner PA, Torres TA, McMullen CK, Markham A, Marcum ML, et al. Measuring dexterity in children using the Nine-hole Peg Test. *J Hand Ther.* 2005;18(3):348–51.
144. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995 May;76(5):406–12.
145. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke. Neurologic and functional recovery the Copenhagen Stroke Study. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 1999 Nov;10(4):887–906.
146. Henley S, Pettit S, Todd-Pokropek A, Tupper A. Who goes home? Predictive factors in stroke recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 Jan;48(1):1–6.
147. Wade DT, Wood VA, Hewer RL. Recovery after stroke--the first 3 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 Jan;48(1):7–13.
148. Samuelsson M, Soderfeldt B, Olsson GB. Functional outcome in patients with lacunar infarction. *Stroke.* 1996 May;27(5):842–6.
149. Cao Q, Zhou S, Cai B, Wang Q, Zhang J, Shi R, et al. The impacts of pre-morbid hypertension treatment on functional outcomes of ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2016 Apr;363:1–4.

150. Agle SC, McNally MM, Powell CS, Bogey WM, Parker FM, Stoner MC. The association of periprocedural hypertension and adverse outcomes in patients undergoing catheter-directed thrombolysis. *Ann Vasc Surg.* 2010 Jul;24(5):609–14.
151. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke.* 2009 Jul;40(7):2442–9.
152. Bennett AE, Wilder MJ, McNally JS, Wold JJ, Stoddard GJ, Majersik JJ, et al. Increased blood pressure variability after endovascular thrombectomy for acute stroke is associated with worse clinical outcome. *J Neurointerv Surg.* 2018 Sep;10(9):823–7.
153. Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke.* 2003 Oct;34(10):2420–5.
154. Spada RS, Toscano G, Cosentino FII, Iero I, Lanuzza B, Tripodi M, et al. Low total cholesterol predicts mortality in the nondemented oldest old. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44 Suppl 1:381–4.
155. de Roos NM, Bots ML, Siebelink E, Schouten E, Katan MB. Flow-mediated vasodilation is not impaired when HDL-cholesterol is lowered by substituting carbohydrates for monounsaturated fat. *Br J Nutr.* 2001 Aug;86(2):181–8.
156. Joseph JA, Villalobos-Molinas R, Denisova NA, Erat S, Strain J. Cholesterol: a two-edged sword in brain aging. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(3):455–62.
157. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, et al. IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation.* 2011 Feb;123(7):739–49.
158. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CDA, et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci.* 2006 May;244(1–2):143–50.
159. Lisabeth LD, Baek J, Morgenstern LB, Zahuranec DB, Case E, Skolarus LE. Prognosis of Midlife Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018

- May;27(5):1153–9.
160. Kvistad CE, Oeygarden H, Logallo N, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H. Is smoking associated with favourable outcome in tPA-treated stroke patients? *Acta Neurol Scand*. 2014 Nov;130(5):299–304.
 161. Goto A, Okuda S, Ito S, Matsuoka Y, Ito E, Takahashi A, et al. Locomotion outcome in hemiplegic patients with middle cerebral artery infarction: the difference between right- and left-sided lesions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009 Jan;18(1):60–7.
 162. Portegies MLP, Selwaness M, Hofman A, Koudstaal PJ, Vernooij MW, Ikram MA. Left-sided strokes are more often recognized than right-sided strokes: the Rotterdam study. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):252–4.
 163. Di LS, Gustavo S, Yongchai N, Vladimir H. Neglecting the Difference. *Stroke* [Internet]. 2006 Aug 1;37(8):2066–9. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000229899.66019.62>
 164. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007;130(1):170–80.
 165. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke*. 2002 Apr;33(4):954–8.
 166. Woo D, Broderick JP, Kothari RU, Lu M, Brott T, Lyden PD, et al. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2355–9.
 167. Patrick L. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke* [Internet]. 2017 Feb 1;48(2):513–9. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015434>
 168. Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, Soine L, Ahmed N, Wahlgren N. Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1638–43.
 169. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono M-L, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1153–7.

170. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):603–12.
171. Lindsell CJ, Alwell K, Moomaw CJ, Kleindorfer DO, Woo D, Flaherty ML, et al. Validity of a retrospective National Institutes of Health Stroke Scale scoring methodology in patients with severe stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14(6):281–3.
172. Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke*. 2000 Apr;31(4):858–62.
173. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, et al. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Ann Emerg Med*. 2011 Jan;57(1):42–5.
174. Leifer D, Bravata DM, Connors JJB 3rd, Hinchey JA, Jauch EC, Johnston SC, et al. Metrics for measuring quality of care in comprehensive stroke centers: detailed follow-up to Brain Attack Coalition comprehensive stroke center recommendations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. *Stroke*. 2011 Mar;42(3):849–77.
175. de Haan R, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson N. The clinical meaning of Rankin “handicap” grades after stroke. *Stroke*. 1995 Nov;26(11):2027–30.
176. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1091–6.
177. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. Vol. 40, *Stroke*. United States; 2009. p. 3393–5.
178. Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel index for stroke trials: development, properties, and application. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1146–51.
179. Huybrechts KF, Caro JJ. The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: a qualitative review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jul;23(7):1627–36.
180. Pan S-L, Wu S-C, Lee T-K, Chen TH-H. Reduction of disability after stroke is a more informative predictor of long-time survival than initial disability

- status. *Disabil Rehabil.* 2007 Mar;29(5):417–23.
181. Saver JL, Johnston KC, Homer D, Wityk R, Koroshetz W, Truskowski LL, et al. Infarct volume as a surrogate or auxiliary outcome measure in ischemic stroke clinical trials. The RANTTAS Investigators. *Stroke.* 1999 Feb;30(2):293–8.
182. Duncan PW, Samsa GP, Weinberger M, Goldstein LB, Bonito A, Witter DM, et al. Health status of individuals with mild stroke. *Stroke.* 1997 Apr;28(4):740–5.
183. Dromerick AW, Edwards DF, Diringer MN. Sensitivity to changes in disability after stroke: a comparison of four scales useful in clinical trials. *J Rehabil Res Dev.* 2003;40(1):1–8.
184. Chen H-M, Chen CC, Hsueh I-P, Huang S-L, Hsieh C-L. Test-retest reproducibility and smallest real difference of 5 hand function tests in patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009 Jun;23(5):435–40.
185. Bertolucci F, Chisari C, Fregni F. The potential dual role of transcallosal inhibition in post-stroke motor recovery. *Restor Neurol Neurosci.* 2018;36(1):83–97.
186. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Ikoma K. Correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke. *J Rehabil Med.* 2010 Nov;42(10):962–6.
187. Bekiesinska-Figatowska M. Corpus callosum and bilateral motor performance after unilateral neonatal arterial ischemic stroke. *Dev Med Child Neurol.* 2017 Oct;59(10):992–3.
188. Stewart JC, O'Donnell M, Handlery K, Winstein CJ. Skilled Reach Performance Correlates With Corpus Callosum Structural Integrity in Individuals With Mild Motor Impairment After Stroke: A Preliminary Investigation. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017 Jul;31(7):657–65.