

**Diplomarbeit**

**Langzeitoutcome und vaskuläre Rezidiverkrankungen  
bei Schlaganfallpatient\*innen mit kleinen subkortikalen  
Infarkten**

eingereicht von

**Nina Klock**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Thomas Gatteringer**

**Dr.<sup>in</sup> med. univ. Melanie Haidegger**

Graz, am 18.02.2024

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

*Graz, am 18.02.2024*

*Nina Klock eh.*

## **Danksagungen**

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, mich hier bei allen Personen zu bedanken, die mich während meines Studiums und bei der Verfassung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Beginnen werde ich mit meinen Betreuern Herrn Assoz. Prof. Dr. med. univ. Thomas Gattringer und Frau Dr. med. univ. Melanie Haidegger, die es mir ermöglicht haben meine Diplomarbeit an der Universitätsklinik für Neurologie Graz zu schreiben und sich dieses spannende Thema gemeinsam für mich überlegt haben. Beide waren immer bemüht mich so gut wie möglich zu unterstützen und trotz des stressigen Klinikalltags stets für mich erreichbar. Fachlich sind beide absolute Vorbilder für mich.

Weiters möchte ich mich bei meinem SFM-Betreuer Herrn Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Markus Kneihsl bedanken. Auch dieser hat sich immer Zeit für meine Fragen genommen und hat mir einige hilfreiche Tipps für meine Diplomarbeit, aber auch für meinen weiteren Berufsweg, gegeben.

Bei Frau Michaela Schweiger, die mir bei allen möglichen organisatorischen Angelegenheiten im Rahmen meiner Diplomarbeit zur Seite stand, möchte ich mich auch recht herzlich bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern, die mir dieses Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und immer an mich glauben. Ohne euch wäre ich nie so weit gekommen.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Ein Viertel aller Patient\*innen mit ischämischem Schlaganfall erleidet einen sogenannten rezenten kleinen subkortikalen Infarkt (RSSI). Als Ursache dieser Infarkte findet sich zumeist eine Kleingefäßerkrankung, deren Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt ist. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Langzeitverlauf nach stattgehabtem RSSI genauer zu erforschen. Als Hauptzielgröße wird das Auftreten von zerebrovaskulären und anderen vaskulären (Rezidiv-)Ereignissen definiert.

**Methoden:** Insgesamt wurden medizinische Daten aus dem steirischen Krankenhausinformationssystem MEDOCS von 331 Patient\*innen, die alle zwischen 01.01.2008 -05.02.2013 an der Universitätsklinik für Neurologie in Graz aufgrund eines RSSIs behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Danach erfolgte zusätzlich eine telefonische Kontaktaufnahme, bei welcher mittels eines vorher erstellten Fragebogens weitere Informationen über das funktionelle neurologische Outcome (mRS), den derzeitigen Gesundheitszustand sowie die Therapiecompliance gewonnen werden sollten. Die erhobenen Daten wurden anschließend deskriptiv und mittels einfacher explorativer statistischer Verfahren mit der Statistik-Software SPSS (Version „IBM SPSS Statistics 27“) ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen dem Indexschlaganfall und dem Datum des Follow-Ups (aktuellster Arztbrief) betrug 6,4 Jahre. Bei insgesamt 54 Patient\*innen der Kohorte konnten keine brauchbaren Follow-Up Daten im MEDOCS-System gefunden werden. Von den 277 übrigen Patient\*innen waren 76,1% (n=186) männlich und 32,9% (n=91) weiblich. Der mit Abstand häufigste vaskuläre Risikofaktor im Kollektiv war der arterielle Hypertonus. Insgesamt ist es bei 41,5% (n=115) der Kohorte zu mindestens einem (zerebro-) vaskulären Rezidivereignis gekommen. Von multiplen Ereignissen waren 14,4% (n=40) betroffen. Das mit Abstand häufigste (zerebro-) vaskuläre Reevent war der ischämische Schlaganfall. Insgesamt haben 19,5% (n=54) der Patient\*innen mindestens einen ischämischen Rezidiv-Schlaganfall erlitten. Ischämische zerebrale Rezidive traten häufiger bei Patient\*innen mit Diabetes Mellitus und hohen HbA1c-Werten auf. Hohe HbA1c-Werte konnten ebenfalls mit dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen in Verbindung gebracht werden. Bei der Telefonumfrage mit insgesamt 68 Teilnehmer\*innen wurde der derzeitige subjektive Gesundheitszustand auf einer Skala von

0-100 durchschnittlich auf 74 geschätzt und der Mittelwert der Ergebnisse der „modified Rankin Scale“ (mRS) lag bei 1.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass das Risiko für (zerebro-) vaskuläre Rezidivereignisse nach stattgehabtem RSSI nicht zu unterschätzen ist. Eine gute Einstellung der vaskulären Risikofaktoren und regelmäßige Kontrollen der Laborparameter sowie der Therapiecompliance sind von großer Bedeutung für die Prävention von vaskulären Reevents. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie ist notwendig, um optimierte Therapiemöglichkeiten und Nachsorgekonzepte identifizieren zu können.

## Abstract

**Introduction:** A quarter of all patients with ischemic stroke suffer a so-called recent small subcortical infarction (RSSI). The cause of these infarcts is usually cerebral small vessel disease, the pathophysiology of which is not yet fully understood. The aim of this diploma thesis is to investigate the long-term course after an RSSI in more detail. The occurrence of cerebrovascular and other vascular (recurrent) events is defined as the main target variable.

**Methods:** In total, medical data from the Styrian electronic medical documentation system MEDOCS from 331 patients, all of whom were treated at the University Department of Neurology in Graz between January 1, 2008 and February 5, 2013 due to an RSSI, were retrospectively evaluated. This was followed by an additional telephone interview, in which further information on the functional neurological outcome (mRS), the current state of health and treatment compliance was obtained using a previously defined questionnaire. The collected data was then analyzed using descriptive and explorative statistical methods with the statistical software SPSS (version "IBM SPSS Statistics 27").

**Results:** The average time between the index stroke and the date of the follow-up (most recent doctor's letter) was 6.4 years. For a total of 54 patients insufficient follow-up data was found in the electronic documentation system. Of the 277 remaining patients, 76.1% (n=186) were male and 32.9% (n=91) were female. By far the most common vascular risk factor in the cohort was arterial hypertension. Overall, 41.5% (n=115) of the cohort experienced at least one (cerebro-) vascular recurrent event. Multiple events affected 14.4% (n=40). By far the most common (cerebro-) vascular recurrent event was ischaemic stroke. Overall, 19.5% (n=54) of patients suffered at least one ischaemic recurrent stroke. Ischaemic cerebral recurrences occurred more frequently in patients with diabetes mellitus and high HbA1c levels. High HbA1c levels were also associated with the occurrence of intracranial bleeding. In the telephone survey with a total of 68 participants, the current subjective state of health was estimated at an average of 74 on a scale of 0-100 and the mean value of the results of the "modified Rankin Scale" (mRS) was 1.

**Conclusion:** The results of this study show that the risk of (cerebro-) vascular recurrent events after an RSSI should not be underestimated. Good control of vascular risk factors and regular monitoring of laboratory parameters and therapy compliance are of great importance for the prevention of vascular recurrent events. A better understanding of the

pathophysiology is necessary in order to identify optimized treatment options and follow-up concepts for this stroke subtype.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract.....	6
Inhaltsverzeichnis .....	8
Abkürzungen .....	10
Abbildungsverzeichnis .....	13
Tabellenverzeichnis .....	15
1. Einleitung .....	17
1.1 Definition, Einteilung und Epidemiologie des Schlaganfalls.....	17
1.1.1 Der ischämische Schlaganfall und seine Subtypen .....	19
1.1.2 Risikofaktoren des Schlaganfalls .....	23
1.2 Die zerebrale Kleingefäßerkrankung (cerebral small vessel disease, CSVD).....	24
1.2.1 Der lakunäre Schlaganfall .....	24
1.2.2 Radiologische Darstellung von rezenter kleinen subkortikalen Infarkten.....	25
1.2.3 Pathogenese der zerebralen Kleingefäßerkrankung .....	27
1.2.4 Klinische Manifestation der zerebralen Kleingefäßerkrankung.....	29
1.2.5 Diagnostik der zerebralen Kleingefäßerkrankung.....	30
1.2.6 Therapie der zerebralen Kleingefäßerkrankung .....	35
1.2.7 Prognose der zerebralen Kleingefäßerkrankung.....	36
1.2.8 Forschungsfrage dieser Arbeit.....	38
2. Patienten*innenkollektiv und Methoden.....	39
2.1 Patient*innenselektion.....	39
2.2 Datenerhebung.....	41
2.2.1 Statistische Auswertung .....	48
3. Ergebnisse.....	49

3.1 Baselinecharakteristika.....	49
3.1.1 Index Event.....	52
3.1.2 Vaskuläre Risikofaktoren .....	53
3.1.3 Medikation.....	55
3.2 Follow-Up.....	57
3.2.1 Teil A: MEDOCS-Recherche.....	59
3.2.2 Teil B: Telefonumfrage .....	84
4. Diskussion .....	88
5. Literaturverzeichnis .....	93
6. Anhang .....	97
6.1 Ethikvotum .....	97
6.2 Fragebogen .....	100

## Abkürzungen

<b>A.</b>	-	Arteria
<b>ACA</b>	-	Arteria cerebri anterior
<b>ACC</b>	-	Arteria carotis communis
<b>ACE</b>	-	Arteria carotis externa
<b>ACI</b>	-	Arteria carotis interna
<b>ACM</b>	-	Arteria cerebri media
<b>ACP</b>	-	Arteria cerebri posterior
<b>ASCO</b>	-	Atherosclerosis-Small vessel disease-Cardiac source-Other cause
<b>ASCOD</b>	-	Atherosclerosis-Small vessel disease-Cardiac source-Other cause- Dissection
<b>ASS</b>	-	Acetylsalicylsäure
<b>AVM</b>	-	Arteriovenöse Malformation
<b>Bzw.</b>	-	Beziehungsweise
<b>Ca.</b>	-	Circa
<b>CAA</b>	-	Cerebral Amyloid Angiopathy (Zerebrale Amyloid Angiopathie)
<b>CADASIL</b>	-	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (Zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukoencephalopathie)
<b>CRP</b>	-	C-reaktives Protein
<b>CSVD</b>	-	Cerebral small vessel disease (Zerebrale Kleingefäßerkrankung)
<b>CT</b>	-	Computertomographie
<b>DI</b>	-	Deziliter
<b>DWI</b>	-	Diffusion Weighted Imaging
<b>eGFR</b>	-	Estimated Glomerular Filtration Rate
<b>ELGA</b>	-	Elektronische Gesundheitsakte
<b>EQ-5D-3L</b>	-	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
<b>EU</b>	-	Europäische Union
<b>FLAIR</b>	-	Fluid Attenuated Inversion Recovery
<b>FU</b>	-	Follow Up
<b>GFR</b>	-	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>GH</b>	-	Gesundheit

<b>HADS</b>	-	Hospital Anxiety and Depression Scale
<b>HbA1c</b>	-	Glykosyliertes Hämoglobin
<b>ICD</b>	-	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>IL</b>	-	Interleukin
<b>Intrakr.</b>		Intrakraniell
<b>Ischäm.</b>		Ischämisch
<b>KHK</b>	-	Koronare Herzkrankheit
<b>LDL</b>	-	Low-density Lipoprotein
<b>Makroangiop.</b>		Makroangiopathie
<b>M<sup>2</sup></b>	-	Quadratmeter
<b>MCI</b>	-	Myokardinfarkt
<b>MEDOCS</b>	-	Medical and Nursing Documentation and Communication Network of Styria
<b>Mg</b>	-	Milligramm
<b>Min</b>	-	Minute
<b>Mind.</b>	-	Mindestens
<b>ml</b>	-	Milliliter
<b>mm</b>	-	Millimeter
<b>mmHg</b>	-	Millimeter-Quecksilbersäule
<b>MRT</b>	-	Magnetresonanztomographie
<b>mRS</b>	-	Modified Rankin Scale
<b>n</b>	-	Absolute Häufigkeit
<b>NIHSS</b>	-	National Institutes of Health Stroke Scale
<b>NOAK</b>	-	Neue orale Antikoagulantien
<b>OAK</b>	-	Orale Antikoagulation
<b>PAE</b>	-	Pulmonalarterienembolie
<b>pAVK</b>	-	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PFO</b>	-	Persistierendes Foramen Ovale
<b>RR</b>	-	Blutdruck
<b>RSSI</b>	-	Recent Small Subcortical Infarct (Rezenter Kleiner Subkortikaler Infarkt)

<b>SAE</b>	-	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
<b>SD</b>	-	Standardabweichung
<b>SHT</b>	-	Schädel-Hirn-Trauma
<b>SPSS</b>	-	Statistical Package for the Social Sciences
<b>STRIVE</b>	-	Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging
<b>TIA</b>	-	Transitorisch ischämische Attacke
<b>TOAST</b>	-	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
<b>tPA</b>	-	Tissue-type Plasminogen Activator
<b>TVT</b>	-	Tiefe Venenthrombose
<b>v.a.</b>	-	Vor allem
<b>VHFA</b>	-	Vorhofflimmerarrhythmie
<b>WMH</b>	-	White Matter Hyperintensities
<b>z.B.</b>	-	Zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung des Schlaganfalls <sup>1,3</sup> .....	18
Abbildung 2: Thalamusinfarkt links (DWI, FLAIR, T2) .....	27
Abbildung 3: In dieser FLAIR-Aufnahme von 2011 sind WMH (rote Pfeile) und vergrößerte perivaskuläre Räume (grüne Pfeile) zu erkennen. Mit freundlicher Genehmigung der Universitätskliniken für Neurologie und Radiologie Graz.....	32
Abbildung 4: Die MRT-Untersuchung beim FU 2015 zeigt wiederum WMHs (rote Pfeile) und vergrößerte perivaskuläre Räume (grüne Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung der Universitätskliniken für Neurologie und Radiologie Graz.....	32
Abbildung 5: In dieser FLAIR-Aufnahme sind die Folgen einer schweren Mikroangiopathie, WMHs (rote Pfeile) und ausgeprägter Atrophie zu erkennen. Mit freundlicher Genehmigung der Universitätskliniken für Neurologie und Radiologie Graz.....	33
Abbildung 6: Diese SWI-Aufnahme zeigt multiple Mikroblutungen cerebellär (rote Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung der Universitätskliniken für Neurologie und Radiologie Graz. ....	34
Abbildung 7: Diese SWI-Aufnahme zeigt ebenfalls multiple Mikroblutungen (rote Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung der Universitätskliniken für Neurologie und Radiologie Graz. ....	34
Abbildung 8: SWI-Aufnahme einer Stammganglienblutung rechts (roter Pfeil). Mit freundlicher Genehmigung der Universitätskliniken für Neurologie und Radiologie Graz. ....	35
Abbildung 9: Simplified modified Rankin Scale questionnaire (smRSq) <sup>44</sup> .....	44
Abbildung 10: Auswahlprozess der Patient*innenkohorte .....	47
Abbildung 11: Geschlechterverteilung der Patient*innen mit RSSI.....	49
Abbildung 12: Boxplotdarstellung der Altersverteilung der Geschlechter beim Indexevent .....	51
Abbildung 13: Geschlechterverteilung der präexistenten ischämischen Schlaganfälle und TIAs.....	54
Abbildung 14: Wirkstoffgruppen der Thrombozytenfunktionshemmer zum Zeitpunkt der Entlassung nach RSSI.....	56
Abbildung 15: Geschlechterverteilung beim Follow-Up .....	59
Abbildung 16: Wirkstoffgruppen der Thrombozytenfunktionshemmer beim Follow-Up..	62
Abbildung 17: Geschlechterverteilung der vaskulären Rezidivereignisse .....	65

Abbildung 18: Anzahl der von vaskulären Reevents betroffenen Patient*innen.....	66
Abbildung 19: Boxplotdarstellung der LDL-Werte (mg/dl) .....	71
Abbildung 20: Boxplotdarstellung der Kreatininwerte (mg/dl) .....	72
Abbildung 21: Boxplotdarstellung der eGFR-Werte (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) .....	72
Abbildung 22: Boxplotdarstellung der HbA1c-Werte (%). .....	73
Abbildung 23: Geschlechterverteilung der Teilnehmer*innen an der Telefonumfrage.....	85

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die 15 Unterpunkte der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ...	20
Tabelle 2: Punkteschema der modified Rankin Scale .....	21
Tabelle 3: TOAST-Klassifikation .....	21
Tabelle 4: Die 5 klassischen lakunären Schlaganfall-Syndrome.....	30
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien.....	40
Tabelle 6: Parameter der MEDOCS-Recherche.....	42
Tabelle 7: Altersverteilung der Patient*innen mit RSSI .....	50
Tabelle 8: Häufigkeiten der Indexevent-Lokalisationen .....	52
Tabelle 9: Vaskuläres Risikoprofil der Patient*innen zum Zeitpunkt des RSSI.....	53
Tabelle 10: Zeit zwischen dem letzten präexistenten ischämischen Schlaganfall/der letzten präexistenten TIA und dem Index Event.....	55
Tabelle 11: Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung nach dem RSSI.....	55
Tabelle 12: Zeitspannen zwischen dem RSSI und den einzelnen FU-Untersuchungen.....	57
Tabelle 13: Zeitspannen zwischen dem RSSI und präexistenten Schlaganfällen, ersten (zerebro-) vaskulären Rezidivereignissen sowie Todeszeitpunkten.....	58
Tabelle 14: Neu aufgetretene vaskuläre Risikofaktoren.....	60
Tabelle 15: Medikation zum Zeitpunkt des Follow-Ups.....	61
Tabelle 16: Wirkstoffgruppen der Thrombozytenfunktionshemmer beim Follow-Up.....	61
Tabelle 17: Wirkstoffgruppen der oralen Antikoagulantien beim Follow-Up .....	62
Tabelle 18: Wirkstoffgruppen der Lipidsenker beim Follow-Up.....	63
Tabelle 19: (Zerebro-) Vaskuläre Reevents und Folgeerkrankungen .....	64
Tabelle 20: Alter zum Zeitpunkt des ersten (zerebro-) vaskulären Rezidivereignisses .....	65
Tabelle 21: Andere vaskuläre Ereignisse .....	67
Tabelle 22: Zeit zwischen dem Datum der Aufnahme an der Neurologie Graz und dem erstem (zerebro-) vaskulären Rezidivereignis .....	67
Tabelle 23: Todesursachen .....	68
Tabelle 24: Zeit zwischen dem Index Event und dem Todeszeitpunkt.....	69
Tabelle 25: Zeit zwischen dem Index Event und der aktuellsten Laboruntersuchungen ....	70
Tabelle 26: Aktuellste Laborparameter (LDL, Kreatinin, GFR, HbA1c) .....	71
Tabelle 27: Vaskuläres Risikoprofil der Patient*innen mit zerebrovaskulären Reevents zum Zeitpunkt des RSSI und beim Follow-Up .....	74

Tabelle 28: Medikation der Patient*innen mit zerebrovaskulären Rezidivereignissen zum Zeitpunkt des RSSI und beim Follow-Up .....	75
Tabelle 29: Verteilung der Wirkstoffgruppen der Lipidsenker bei den Patient*innen mit zerebrovaskulären Rezidiven zum Zeitpunkt des RSSI und beim Follow-Up .....	76
Tabelle 30: Laborparameter der Patient*innen mit zerebrovaskulären Rezidivereignissen	76
Tabelle 31: Vaskuläres Risikoprofil der Patient*innen ohne (zerebro-) vaskuläre Rezidivereignisse zum Zeitpunkt des RSSI und beim Follow-Up .....	78
Tabelle 32: Medikation der Patient*innen ohne zerebrovaskuläre Rezidivereignisse zum Zeitpunkt des RSSI und beim Follow-Up .....	79
Tabelle 33: Laborparameter der Patient*innen ohne zerebrovaskuläre Rezidivereignisse.	80
Tabelle 34: Zusammenhänge mit zerebrovaskulären Reevents .....	81
Tabelle 35: Zusammenhänge mit ischäm. zerebralen Reevents.....	82
Tabelle 36: Zusammenhänge mit intrakraniellen Blutungen .....	83
Tabelle 37: Aufschlüsselung der Anzahl der Teilnehmer*innen an der Telefonumfrage...	84
Tabelle 38: Zeit zwischen dem Index Event und der Telefonumfrage.....	85
Tabelle 39: Ergebnisse der Telefonumfrage (Teil 1-3) .....	86
Tabelle 40: Ergebnisse der Telefonumfrage (Teil 4).....	87
Tabelle 41: Aktuelle Blutdruckwerte der Teilnehmer*innen an der Telefonumfrage .....	87

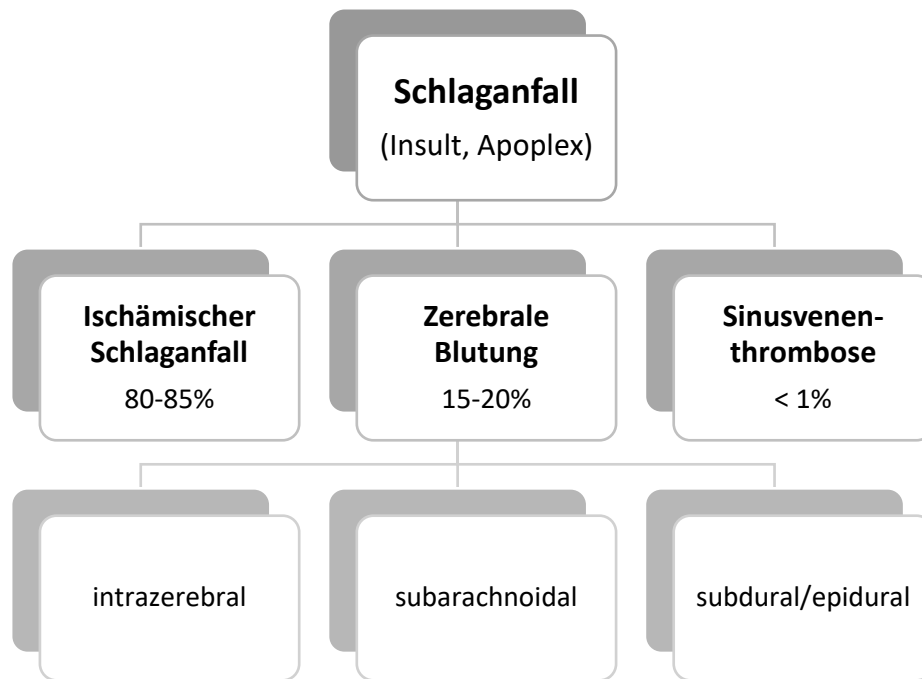
# 1. Einleitung

## 1.1 Definition, Einteilung und Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Begriff „Schlaganfall“ oder „Hirnschlag“ bezeichnet verschiedene Formen zerebraler Durchblutungsstörungen, welche sich alle mit akut oder subakut auftretenden zentral-neurologischen Defiziten manifestieren.<sup>1,2</sup>

80-85% aller Schlaganfälle entstehen durch eine Durchblutungsminde rung (ischämischer Infarkt) als Folge von Makroangiopathie der HirngefäÙe, kardiogenen Embolien, zerebraler Mikroangiopathie und weiteren seltenen Ursachen (z.B. Vaskulitiden oder Gerinnungsstörungen). Die restlichen 15-20% sind auf eine zerebrale Blutung zurückzuführen (hämorrhagischer Infarkt, Hirnblutung). Diese können weiter in subarachnoidale und intrazerebrale/-parenchymatöse Blutungen unterteilt werden.<sup>1,3</sup> Da eine Ischämie und eine Blutung zu ähnlichen Symptomen führen können, ist eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Ischämie und Blutung nur mittels zerebraler Bildgebung möglich (CT, MRT).<sup>1,4</sup> Zerebrale Sinus- und Venenthrombosen, welche bei Frauen häufiger vorkommen als bei Männern (Verhältnis 4:1) und durch einen Blutrückstau zu einer sekundären Behinderung der arteriellen Blutzufuhr und einem vasogenen Ödem bzw. zu einer hämorrhagischen Infarzierung führen können, sind mit unter 1% aller Schlaganfälle selten.<sup>1,2,5</sup>

Die Einteilung des Schlaganfalls wurde in Abbildung 1 zur besseren Übersicht graphisch dargestellt.



**Abbildung 1: Einteilung des Schlaganfalls<sup>1,3</sup>**

Weltweit gilt der Schlaganfall als zweithäufigste Todesursache und als eine der Hauptursachen für bleibende Behinderungen bei Erwachsenen in Industrieländern.<sup>6,7,8</sup> In der Europäischen Union (EU) erleiden ungefähr 1,1 Millionen Menschen pro Jahr einen Schlaganfall. Davon enden ungefähr 440 000 in einem Todesfall. Aufgrund der wachsenden, immer älter werdenden Bevölkerung ist zu erwarten, dass die Zahl der Schlaganfälle und deren Langzeitfolgen sowie die dafür notwendigen Versorgungskosten in Zukunft dramatisch ansteigen werden.<sup>7</sup> Obwohl die altersspezifischen Schlaganfallraten bei Männern höher sind, sind Frauen von Schlaganfällen stärker betroffen und erholen sich davon seltener. Das liegt vor allem an ihrer höheren Lebenserwartung und der deutlich höheren Inzidenz der Erkrankung im höheren Lebensalter. Das Alter gilt als stärkster unabhängiger Risikofaktor und ist außerdem auch ein negativer Prädiktor für das klinische Ergebnis bei Schlaganfallpatient\*innen.<sup>8,9</sup>

### 1.1.1 Der ischämische Schlaganfall und seine Subtypen

Ischämische Läsionen der Hirnsubstanz werden durch länger anhaltende Unterbrechungen der Blutzirkulation verursacht. Meistens handelt es sich um eine Blockade der zuführenden arteriellen Gefäße. Seltener kommt es aufgrund einer venösen Abflussbehinderung zu einem Blutrückstau, welcher sekundär zu einer Unterbrechung der Sauerstoff- und Substratzufuhr führt.<sup>5</sup>

Aufgrund von Schweregrad und Verlauf von ischämischen Infarkten unterscheidet man v.a. transitorisch ischämische Attacken (TIA, flüchtige Ischämie) und Hirninfarkte. Bei einer TIA bilden sich die neurologischen Herdsymptome innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden (spätestens aber nach 24 Stunden) vollständig zurück. In der Bildgebung können keine morphologischen Korrelate gefunden werden. Die Tendenz zu Rezidiven ist allerdings hoch.<sup>1,2</sup> 80% aller transitorisch ischämischen Attacken dauern weniger als 30 Minuten.<sup>1,5</sup> Beim ischämischen Hirninfarkt bildet sich die neurologische Symptomatik, welche zumeist akut oder seltener subakut einsetzt, nicht oder nur teilweise zurück und es kommt zur Bildung einer Kolliquationsnekrose, in welche es sekundär einbluten kann. Diese Veränderungen lassen sich bildmorphologisch, etwa mit Computertomographie oder Magnetresonanztomographie darstellen. Oft gehen dem Hirninfarkt TIA's voraus, weshalb Patient\*innen mit einer TIA umgehend diagnostisch abgeklärt und behandelt werden sollten.<sup>1,2</sup>

Zur standardisierten Einschätzung des Schweregrads eines Schlaganfalls gibt es verschiedene Skalen und Scores. Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ist die am weitesten verbreitete.<sup>2</sup> Die aus insgesamt 15 Unterpunkten bestehende Skala berücksichtigt die Bewusstseinslage, die Augenbewegungen, die Integrität der Gesichtsfelder, die Gesichtsbewegungen, die Muskelkraft in Armen und Beinen, die Sensibilität, die Koordination, die Sprache, das Sprechen und den Neglect. Die Punkte für die einzelnen Kategorien werden addiert und können Gesamtwerte von 0-42 annehmen. Je höher der Wert ist, desto ausgeprägter das neurologische Defizit (Tabelle 1).<sup>10,11,12</sup>

<b>National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</b>	
1. Bewusstseinslage	2. Beantwortung von Fragen
3. Befolgen von Aufforderungen	4. Augenbewegungen/Blickrichtungen
5. Gesichtsfelder	6. Facialisparesie
7. Motorik rechter Arm	8. Motorik linker Arm
9. Motorik rechtes Bein	10. Motorik linkes Bein
11. Ataxie	12. Sensibilität
13. Aphasie	14. Dysarthrie
15. Neglect	<b>GESAMT: 0-42 Punkte</b>

**Tabelle 1: Die 15 Unterpunkte der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)<sup>10,11,12</sup>**

Eine weitere wichtige Skala zur Einschätzung des Schweregrades ist die siebenstufige „modified Rankin Scale“ (Tabelle 2), welche das gesamte Spektrum funktioneller Ergebnisse von Symptomfreiheit bis Tod abdeckt (0-6 Punkte). Die mRS stellt eine einfache Möglichkeit dar, den Grad der Behinderung bzw. die Abhängigkeit von anderen Menschen bei Alltagsaktivitäten nach einem Schlaganfall zu messen. Die verschiedenen Kategorien der mRS sind sowohl für Mediziner\*innen als auch für Patient\*innen leicht verständlich und intuitiv. Es besteht eine starke Korrelation mit Messgrößen der Schlaganfallpathologie (z.B. Infarkt volumen). Außerdem wurde die Übereinstimmung mit anderen Schlaganfallskalen belegt.<sup>13,14,15</sup>

<b>modified Rankin Scale (mRS):</b>	
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege und kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägrig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod

**Tabelle 2: Punkteschema der modified Rankin Scale<sup>13,14,15</sup>**

Die TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) unterteilt die ischämischen Schlaganfälle anhand der Ätiologie in 5 Hauptgruppen (Tabelle 3).<sup>2,4</sup>

<b>TOAST-Klassifikation:</b>
Makroangiopathie (Arteriosklerose großer intra- und extrakranieller Hirngefäße)
Kardiogene und Aortogene Embolie (z.B. Vorhofflimmern, ...)
Mikroangiopathie (lakunärer Schlaganfall)
Andere Ursachen (Vaskulitis, Dissektion, Gerinnungsstörungen, ...)
Kryptogene Hirninfarkte (ohne geklärte oder mehrere konkurrierende Ursachen)

**Tabelle 3: TOAST-Klassifikation<sup>2,4</sup>**

Die phänotypische ASCO-Klassifikation (A: atherosclerosis, S: small vessel disease, C: cardiac pathology, O: other causes) dient dazu, die wahrscheinlichste Ursache zu identifizieren, ohne dabei die Möglichkeit anderer Mehrfachursachen zu vernachlässigen.<sup>16</sup> Sie ordnet jeder potenziellen Erkrankung einen Grad der Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zu. In der neueren ASCOD-Klassifikation wird die Dissektion als weitere Ätiologie hinzugefügt.<sup>17</sup>

Kardiale Embolien verursachen meist schwerere Schlaganfälle als andere Unterformen des ischämischen Schlaganfalls. Die bekannteste Ursache für kardiogene Schlaganfälle ist die

VHFA. Weitere Risikofaktoren für kardiogene und aortogene Embolien sind die systolische Herzinsuffizienz, der rezente Myokardinfarkt, das Aortenbogen-Atherom, das offene Foramen ovale, die infektiöse Endokarditis und die prothetische Herzklappe. Bei allen diesen Risikofaktoren bzw. Ätiologien ist die Bildung eines Thrombus die zugrundeliegende Pathologie. Kardiale Embolien setzen sich in intrakraniellen Arterien fest und führen zu einer plötzlichen Manifestation der neurologischen Defizite.<sup>18,19,20</sup>

Des Weiteren kann man die ischämischen Schlaganfälle in Abhängigkeit von der Größe der beteiligten Gefäße in Territorial-, Grenzzonen- und „lakunäre“ Infarkte einteilen. Stenosen oder Verschlüsse von großen Ästen oder Hauptstämmen der hirnversorgenden extra- oder intrakraniellen Arterien (zerebrale Makroangiopathie) verursachen Territorialinfarkte (arterio-arterielle Embolie). Von der Ischämie sind häufig der Kortex und die subkortikale weiße Substanz betroffen. Auch Basalganglien, Thalamus oder Hirnstamm können beteiligt sein. Der Wasserscheideninfarkt (Grenzzoneninfarkt) ist hämodynamisch oder ebenso arterio-arteriell embolisch bedingt und wird ebenfalls durch makroangiopathische Prozesse hervorgerufen. Aufgrund einer proximalen Stenose kommt es zu einem kritischen Abfall des Perfusionsdrucks in einem distalen Gefäßabschnitt. Die Ischämie betrifft die sogenannten Grenzzonen („letzte Wiese“ der Durchblutung). Darunter versteht man Hirnareale, welche zwischen den Versorgungsgebieten von zwei oder mehreren Gefäßen liegen. Neuere Studien weisen darauf, dass auch kleinere Embolien z.B. ausgehend von Carotisplaques/-stenosen häufig zu Grenzzoneninfarkten führen und der hämodynamische Mechanismus bei diesem Infarkttypus deutlich seltener vorzufinden ist. Lakunäre Infarkte werden, im Gegensatz zu den anderen beiden Unterarten, durch Mikroangiopathie mit progredienter Verengung des Lumens und nachfolgendem Gefäßverschluss im Bereich der Arteriolen verursacht.<sup>1,2,5</sup>

## 1.1.2 Risikofaktoren des Schlaganfalls

Die Risikofaktoren des Schlaganfalls können in modifizierbare und nichtmodifizierbare Risikofaktoren eingeteilt werden.<sup>2,21</sup>

90% des Hirninfarkttrisikos machen die modifizier- und behandelbaren Risikofaktoren, welche weiter in medizinische und verhaltensbedingte Faktoren unterteilt werden können, aus.<sup>2,3</sup> Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste modifizierbare Risikofaktor für alle Arten von Schlaganfällen.<sup>1,3,22</sup> Die Schlaganfallhäufigkeit steigt proportional mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck. Auch das Outcome nach Schlaganfall wird durch die arterielle Hypertonie verschlechtert.<sup>22</sup> Weitere modifizierbare Risikofaktoren sind die Hyperlipidämie/-cholesterinämie (v.a. LDL-Cholesterin), der Bewegungsmangel, die Adipositas, der Diabetes Mellitus, der Nikotin- sowie der ausgeprägte Alkoholabusus, verschiedene Herzerkrankungen (v.a. Vorhofflimmern und -flattern) und extra- sowie intrakranielle atherosklerotische Erkrankungen (pAVK, KHK, A. carotis interna, etc.).<sup>1,2,3,8</sup> Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen das Alter, das männliche Geschlecht, die familiäre Vorbelastung/Genetik und die ethnische Zugehörigkeit.<sup>3,21</sup> Das Schlaganfallrisiko steigt mit zunehmendem Lebensalter, vor allem wenn eine Herzerkrankung (VHFA, Linksherzinsuffizienz) oder ein Diabetes Mellitus vorliegt.<sup>1</sup> Die Inzidenz für jedes Jahrzehnt verdoppelt sich nach dem 55. Lebensjahr.<sup>3</sup> Wie bereits erwähnt sind Männer häufiger betroffen als Frauen, wobei sich der Geschlechtsunterschied in den höheren Dekaden verringert.<sup>1</sup> Die schwarze Bevölkerung hat im Vergleich zur weißen ein doppelt so hohes Schlaganfallrisiko und vor allem in jüngeren Jahren (45-55 Jahre) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einem Schlaganfall zu versterben.<sup>3,23</sup>

Eine der häufigsten Ätiologien für hämorrhagische Infarkte ist ebenfalls der arterielle Hypertonus. Vaskuläre Malformationen (AVMs) und die zerebrale Amyloid Angiopathie sind weitere häufige Ursachen für zerebrale Blutungen.<sup>24</sup>

Die folgenden Ausführungen konzentrieren sich entsprechend der Fokussierung der Diplomarbeit auf lakunäre bzw. rezente kleine subkortikale Infarkte (RSSI) und die zerebrale Kleingefäßerkrankung (CSVD).

## **1.2 Die zerebrale Kleingefäßkrankung (cerebral small vessel disease, CSVD)**

Die zerebrale Kleingefäßkrankung sollte als eine dynamische Erkrankung des ganzen Gehirns betrachtet werden.<sup>31</sup> Sie setzt sich aus mehreren pathologischen Veränderungen zusammen, welche die kleinen Arterien, Arteriolen, Venolen und Kapillaren des Gehirns betreffen.<sup>25,26,27</sup> Diese haben verschiedene pathophysiologische Hintergründe und Ätiologien.<sup>25</sup> Die Veränderungen in den kleinen Gefäßen des Gehirns (50-400 µm Durchmesser) führen zu einer Zerstörung der weißen Substanz in den subkortikalen Gehirnstrukturen.<sup>26</sup>

Die CSVD verursacht 25% aller Schlaganfälle und ist an 45% aller Demenz Fälle beteiligt. Außerdem wird durch diese die Wahrscheinlichkeit, erneut einen Schlaganfall zu erleiden, verdoppelt. Die Prävalenz steigt mit dem Alter. Sie betrifft ungefähr 5% aller 50-Jährigen und nahezu 100% aller über 90-Jährigen ohne wesentliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern.<sup>25,26,28</sup>

### **1.2.1 Der lakunäre Schlaganfall**

Der lakunäre Schlaganfall umfasst zwei verschiedene Begriffe. Einerseits die rezenten kleinen subkortikalen Infarkte (RSSI), andererseits die sogenannten Lakunen.<sup>6,29</sup> Lakunen (Erweichungsherde) sind flüssigkeitsgefüllte, gliotische Hohlräume, welche sekundär nach kleinen subkortikalen Infarkten oder Blutungen im Gebiet einer perforierenden Arteriole entstehen. Eine Lakune stellt somit eine bleibende, chronifizierte Läsion eines vorangegangenen rezenten, kleinen subkortikalen Infarktes dar.<sup>6,28</sup> Diese tubulären oder kugelförmigen Läsionen, deren Durchmesser zwischen 3-15 mm beträgt, zeigen sich im CT rund.<sup>1,2,5</sup> Der RSSI stellt das Akutstadium dar, dabei ist zu erwähnen, dass nicht jeder RSSI in weiterer Folge eine Lakune bildet.<sup>25</sup>

Lakunäre Schlaganfälle bzw. kleine subkortikale Infarkte machen fast ein Drittel der ischämischen Schlaganfälle aus. Obwohl sie kleiner sind, stellen sie ein großes medizinisches Problem dar, da sie bei vielen Patient\*innen zu bleibenden Behinderungen und dementieller Entwicklung führen. Die Rezidivrate von lakunären Schlaganfällen liegt

bei 20%. Die 5-Jahres Mortalität von diesen beträgt 25%. Sogenannte stille lakunäre Infarkte können bei 20-50% der älteren Menschen gefunden werden.<sup>6</sup> Dabei handelt es sich um asymptomatische Infarkte mit eindeutigen Läsionen in der Bildgebung.<sup>25</sup>

Die Pathophysiologie des RSSI ist noch weitgehend unverstanden.<sup>6,25,28</sup> Man geht davon aus, dass es sich dabei um eine Arteriosklerose oder fibrinoide Nekrose (Lipohyalinose) der kleinen Arterien mit progredienter Verengung des Lumens mit nachfolgendem Gefäßverschluss handelt.<sup>2,5</sup> Die arterielle Hypertonie, welche eine Hyalinose der Gefäßwand kleiner Arterien verursacht, ist der wichtigste Risikofaktor. Davon betroffen sind vor allem die perforierenden langen und sehr dünnen lentikulostriatären Arterien (Abgänge der A. cerebri media im Bereich der Stammganglien) aber auch die perforierenden Hirnstammarterien im vertebrobasilären System.<sup>1,5</sup>

Lakunäre Infarkte befinden sich meist subkortikal (Basalganglien, Thalamus, Marklager der Hemisphären, Capsula interna) oder im Bereich des Hirnstamms (Pons).<sup>1,2,4</sup> Zur Unterscheidung von frischen und alten Läsionen benötigt man ein MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen. Eine weitere Möglichkeit ist der Vergleich mit Voraufnahmen.<sup>5</sup>

Bei der hypertensiv bedingten subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE, vaskuläre Leukoenzephalopathie), welche früher mit dem Namen Binswanger-Krankheit bezeichnet wurde, handelt es sich um eine Spätform der zerebralen Kleingefäßerkrankung. Diese ist mit der vaskulären Demenz assoziiert.<sup>1,2</sup>

### **1.2.2 Radiologische Darstellung von rezenten kleinen subkortikalen Infarkten**

Rezente kleine subkortikale Infarkte entstehen meist durch eine akute Ischämie einer einzelnen perforierenden Arterie aufgrund einer intrinsischen zerebralen Kleingefäßerkrankung (CSVD).<sup>6,25,29,30</sup>

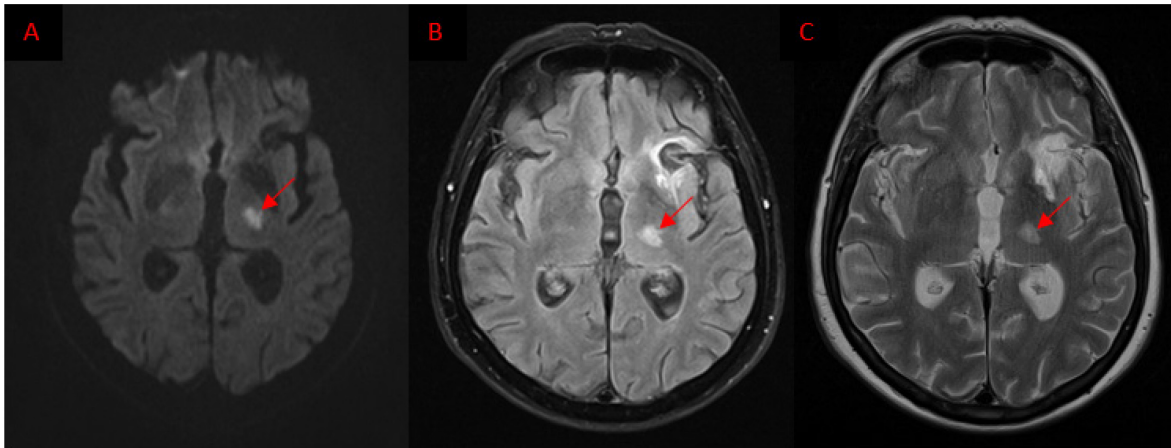
Bei RSSIs handelt es sich um Läsionen, die im Gebiet einer perforierenden Arteriole innerhalb der letzten Wochen aufgetreten sind und bei denen klinische Symptome oder Hinweise in der Bildgebung für einen rezenten Infarkt vorliegen.<sup>25,29</sup> Runde oder eiförmige Läsionen in den Basalganglien, in der weißen Substanz oder im Hirnstamm mit einem maximalen Durchmesser von weniger als 15 mm (oder 20 mm) gelten als rezente, kleine,

subkortikale Infarkte.<sup>25,31</sup> Rezente kleine subkortikale Infarkte verursachen eine akute Schlaganfallsymptomatik, währenddessen andere CSVD-Läsionen häufig klinisch stumm bzw. schleichend verlaufen und daher als sogenannte „stille“ Läsionen bezeichnet werden.<sup>31</sup>

Bis zu 15% der RSSIs können allerdings auch mit anderen Ursachen wie einer Herzembolie (z.B. Vorhofflimmern) oder einer Erkrankung der großen Arterien (z.B. ipsilaterale Karotisstenose) in Verbindung gebracht werden.<sup>30</sup>

Vom rezenten kleinen subkortikalen Infarkt bis zur Bildung eines Hohlraumes bzw. einer Lakune gibt es eine Reihe von morphologischen Veränderungen (Durchmesser- und Volumenverringernungen), welche innerhalb der ersten 90 Tage nach stattgefundenem Infarkt auftreten können. Es können 3 verschiedene Outcomes nach einem RSSI unterschieden werden. Zu diesen gehören die Bildung einer Lakune, die MRT-Hyperintensität der weißen Substanz (WMH) und in selten Fällen können die Läsionen wenige bis keine sichtbaren Folgen hinterlassen.<sup>25</sup> Bei WMH handelt es sich um punktförmige, fleckige oder konfluente Hyperintensitäten ohne sichtbare Kavitation in der T2-Sequenz in der MRT.<sup>25,28</sup> Die Inzidenz der Lakunenbildung nach rezenten kleinen subkortikalen Infarkten liegt in einem sehr breiten Bereich von 28-94% (je nach MRT-Techniken bzw. Sequenzen Nachbeobachtungszeitraum).<sup>25</sup>

Abbildung 2 zeigt das Bild eines Thalamusinfarktes, welcher mit verschiedenen MRT-Sequenzen (DWI, FLAIR und T2) dargestellt ist. Markiert wurde dieser jeweils mit einem roten Pfeil.



**Abbildung 2:** Diese drei Aufnahmen zeigen alle denselben Thalamusinfarkt links in verschiedenen MRT-Sequenzen (A: DWI, B: FLAIR, C: T2). Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Hannes Deutschmann).

### 1.2.3 Pathogenese der zerebralen Kleingefäßerkrankung

Zu den Risikofaktoren für die CSVD zählen vor allem das Alter, bestimmte Infektionen sowie verschiedene genetische Erkrankungen.<sup>28</sup> Aber auch die modifizierbaren vaskulären Risikofaktoren wie die Hypercholesterinämie, der Diabetes Mellitus, der Nikotinabusus und besonders der arterielle Hypertonus spielen eine Rolle.<sup>31</sup>

Die Pathogenese der CSVD ist noch nicht vollständig geklärt, was die Entwicklung einer wirksamen spezifischen Therapie bisher erschwert hat.<sup>6,25,28</sup> Die intrinsischen Pathologien der kleinen Gefäße (Lipohyalinose oder Fibrinoidnekrose) sind, obwohl der genaue Mechanismus unklar ist, nach wie vor die häufigste Ursache für lakunäre ischämische Infarkte. Diese pathologischen Prozesse der Gefäßwand sind hauptsächlich mit Bluthochdruck verbunden, welcher zu einer Proliferation von Bindegewebsfasern und einer Dilatation des perivaskulären Raums führt. Dadurch kommt es zu einem Verlust der Kontraktionsfähigkeit und somit zu einer Gefäßsklerose.<sup>31</sup>

Die zerebrale Amyloid Angiopathie (CAA), eine altersassoziierte Erkrankung der kleinen Gefäße, ist die zweithäufigste Ursache für die Schädigung der kleinen Blutgefäße, die Hauptursache für lobäre intrazerebrale Blutungen und ein unabhängiger Faktor für altersbedingte kognitive Beeinträchtigungen.<sup>26,32</sup> Betroffen sind bei der CAA vor allem die

kleinen bis mittleren kortikalen und leptomeningealen Arteriolen und Arterien. Amyloid- $\beta$ -Peptid lagert sich in den Wänden von diesen ab.<sup>28,32</sup> Diese Veränderungen in den Gefäßen, die mit einer gestörten Selbstregulation einhergehen, können in einer Hypoperfusion resultieren und neben Blutungen auch ischämische Läsionen verursachen. Auch Entzündungsprozesse und die dabei auftretenden Entzündungsparameter in Blut und Liquor (IL-6, CRP) spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CSVD.<sup>26</sup> Die sogenannten Boston-Kriterien werden weltweit für die in-vivo Diagnose der sporadischen CAA verwendet. Im Jahr 2022 wurden diese aktualisiert (Version 2.0) und berücksichtigen nun neben klinischen und histopathologischen Parametern speziell auch neue MRT-Marker.<sup>32</sup>

Unter den genetischen Formen der Kleingefäßerkrankung ist die zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukoenzephalopathie (CADASIL) die häufigste. Diese wird durch eine Mutation des NOTCH3-Gens verursacht. Obwohl die Symptome durch eine Funktionsstörung des Gehirns verursacht werden, handelt es sich dabei um eine systemische Arteriopathie.<sup>27</sup>

Als einer der zentralen Mechanismen der strukturellen und funktionellen Veränderungen der kleinen Hirngefäße wird in neueren Arbeiten die endotheliale Dysfunktion, welche vermutlich aus einem komplexen Zusammenspiel von Alterung, oxidativem Stress, mechanischer Belastung, genetischer Prädisposition und anderen Risikofaktoren wie dem Bluthochdruck resultiert, angesehen. Das Endothel steuert den Gefäßtonus, die Fibrinolyse und die Gerinnung. Auch an Entzündungsreaktionen und der Angiogenese ist das Endothel beteiligt. Die endotheliale Dysfunktion geht mit einem verminderten zerebralen Blutfluss, einer gestörten Autoregulation und einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke einher. Es kommt zu einer Verschiebung zu einem vasokonstriktiven, gerinnungsfördernden, proliferativen sowie entzündungsfördernden Gleichgewicht.<sup>6,27</sup>

Eine weitere Hypothese besagt, dass es sich bei der CSVD um eine systemische Erkrankung handelt, welche durch eine Störung der arteriolen Perfusion verursacht wird. Diese kann neben dem Gehirn auch in anderen Organsystemen (z.B. Niere oder Auge) auftreten.<sup>27</sup>

### 1.2.4 Klinische Manifestation der zerebralen Kleingefäßkrankung

Die CSVD ist durch ein vielfältiges klinisches und radiologisches Bild gekennzeichnet. Häufig ist die zerebrale Kleingefäßkrankung Jahre lang asymptomatisch und wird zufällig in radiologischen Untersuchungen entdeckt. Die akute Form manifestiert sich entweder mit einem lakunären Schlaganfall oder einer intrazerebralen Blutung.<sup>26</sup> Abhängig von der Lokalisation der Läsionen und der spezifischen Ursache kann die zerebrale Kleingefäßkrankung plötzlich auftretende Schlaganfallsymptomatik, leichte kognitive Störungen, vaskuläre Demenz, psychiatrische Störungen, extrapyramidal-motorische Defizite und Gangstörungen sowie Harninkontinenz (Sphinkterstörungen) verursachen.<sup>25,28</sup> Die zerebrale Kleingefäßkrankung gehört zu den Hauptursachen vaskulärer kognitiver Beeinträchtigungen. Diese zeigen sich in Form von Störungen der Exekutivfunktionen, nachlassender Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung, psychomotorischer Verlangsamung, verzögertem Erinnerungsvermögen und beeinträchtigtem Redefluss, im Sinne einer subkortikalen Demenz. Des Weiteren kann es auch zu Veränderungen im Verhalten (Apathie, Stimmungsstörungen, Depression) sowie zu Schlafstörungen, Schwindel, Tinnitus und Hörstörungen kommen. Zu den neuropsychiatrischen Symptomen der CSVD zählen unter anderem Halluzinationen, Unruhe, Angstzustände, Desinteresse, Reizbarkeit und Appetitveränderungen. Häufig manifestiert sich die CSVD durch Gangstörungen, da die Schädigung der weißen Hirnsubstanz zu einem extrapyramidalen Syndrom mit frühzeitiger symmetrischer Beteiligung der unteren Extremität führt. Es kommt zu Beeinträchtigungen der Fortbewegung und des Gleichgewichts, was zu einer geringeren Ganggeschwindigkeit, einer kürzeren Schrittlänge und einem reduzierten Gangrhythmus führt. Auch ein Tremor der Gliedmaßen kann auftreten.<sup>25,26</sup>

Im Falle eines lakunären Schlaganfalls/RSSIs können anhand der Klinik fünf klassische „lakunäre Syndrome“ unterschieden werden (Tabelle 4).<sup>1,26,28</sup>

Lakunäre Syndrome	Lokalisation
Gemischte sensomotorische Hemiparese	Thalamokapsulär
Rein sensorische Hemiparese	Thalamus
Rein motorische Hemiparese	Capsula interna, Corona radiata, Basis pontis
Dysarthrie und Ungeschicklichkeit der Hand	Genu der Capsula interna, Basis pontis
Ataktische Hemiparese	Pons, Mittelhirn, Capsula interna, parietale weiße Substanz

**Tabelle 4: Die 5 klassischen lakunären Schlaganfall-Syndrome<sup>1,26,28</sup>**

### 1.2.5 Diagnostik der zerebralen Kleingefäßerkrankung

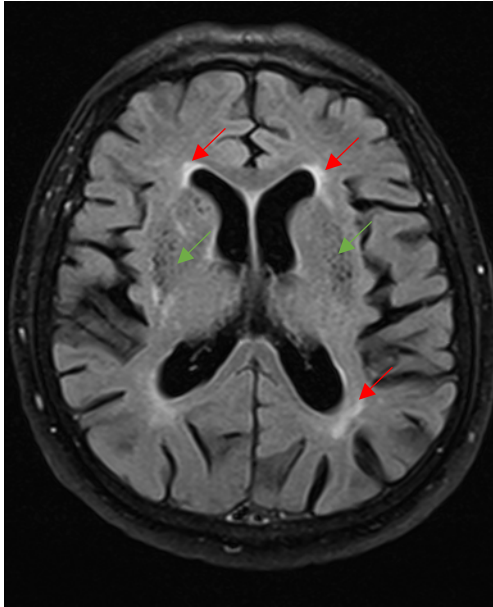
Diagnostiziert wird die CSVD mittels Biomarkern aus der Bildgebung des Gehirns. In der Diagnostik mikroangiopathischer Läsionen und besonders der Hirnstamminfarkte ist die MRT der CT deutlich überlegen.<sup>1</sup> Häufig wird dafür die T2-gewichtete flüssigkeitsabgeschwächte Inversionssequenz (FLAIR) verwendet.<sup>28</sup>

Mittels der MRT können akute ischämische Infarkte bereits nach wenigen Minuten nachgewiesen werden.<sup>5</sup> Im MRT zeigt sich ein rezenter kleiner subkortikaler Infarkt in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI), der T2-gewichteten Bildgebung und der FLAIR Bildgebung hyperintens. In der T1-Bildgebung erscheint dieser hypointens. Die Läsion kann sich rund, eiförmig oder tubulär darstellen.<sup>31</sup> Die empfindlichste Sequenz für akute ischämische Läsionen ist die DWI. Sie ermöglicht den Nachweis einer akuten Ischämie innerhalb der ersten Stunden nach Einsetzen des Schlaganfalls.<sup>1,25</sup> DWI-positive Läsionen können allerdings auch klinisch „stumm“ sein und zufällig in der Bildgebung entdeckt werden.<sup>31</sup>

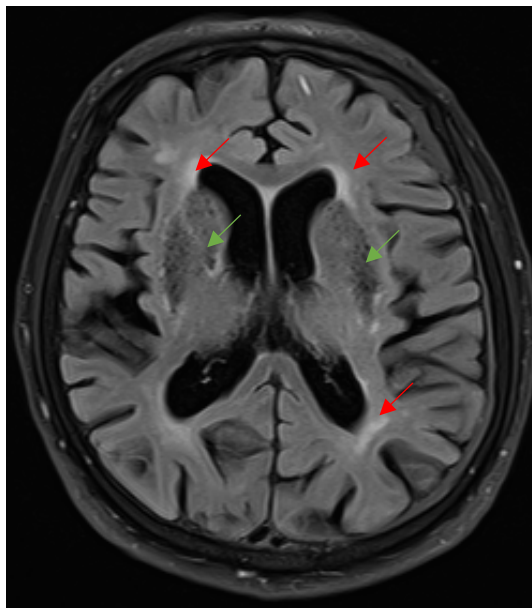
Die Computertomografie (CT) kann ischämische Areale (hypodens) frühestens 2 Stunden nach Einsetzen der Minderperfusion abbilden. Im Nachweis kleiner ischämischer Läsionen bzw. auch im Nachweis rezenter Läsionen bei Vorhandensein chronischer Läsionen (wie es bei der CSVD häufig zu beobachten ist) weist die Computertomografie deutliche Limitationen im Vergleich zum MRT auf. Allerdings ist der Nachweis von frischem Blut im CT mit hoher Sensitivität möglich (hyperdense Läsion). Ein weiterer Vorteil der Computertomografie in der Akutphase ist die kürzere Untersuchungszeit.<sup>2,5</sup>

Zu den Auswirkungen der CSVD auf das Hirngewebe, welche in der Bildgebung visualisiert werden können, gehören rezente kleine subkortikale Infarkte, Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH, white matter hyperintensities, Leukoaraiose), Lakunen, zerebrale Mikroblutungen, vergrößerte mit Liquor gefüllte perivaskuläre Räume und die zerebrale Atrophie.<sup>6,25,28,29</sup> Bei Lakunen handelt es sich um flüssigkeitsgefüllte runde oder eiförmige gliotische Hohlräume mit einem Durchmesser  $\leq 15$  mm und einem ähnlichen Signal wie die Hirnflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis).<sup>1,2,5,25,28</sup> Lakunen können nach einem rezenten kleinen subkortikalen Infarkt oder nach einer Blutung im Gebiet einer perforierenden Arteriole entstehen.<sup>25</sup> Die Leukoaraiose bezeichnet eine mikroangiopathische Marklagererkrankung (mikroangiopathische Leukoenzephalopathie) und ist im MRT als eine punktförmige, fleckige oder konfluierende T2-gewichtete Hyperintensität zu sehen.<sup>5,28</sup> Man geht davon aus, dass WMH ein Zeichen für Störungen der kleinen Blutgefäße, den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, kleine Infarkte in der weißen Substanz und die Demyelinisierung sind.<sup>25</sup>

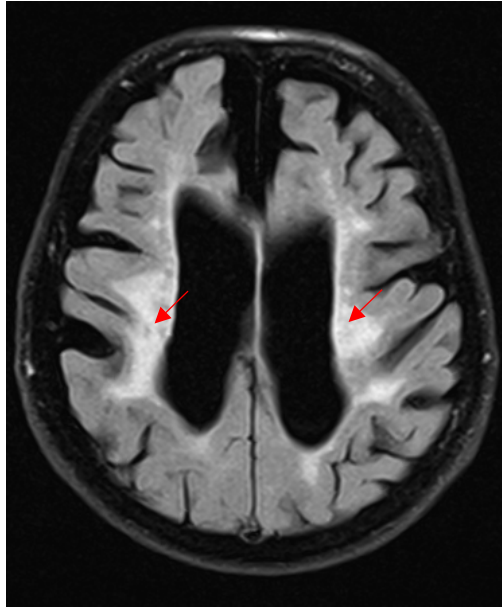
Abbildung 5 und 6 sind FLAIR-Aufnahmen derselben Person aus dem Jahr 2011 und 2015. Diese zeigen WMH und vergrößerte mit Liquor gefüllte perivaskuläre Räume. Ein Beispiel für eine schwere Mikroangiopathie stellt Abbildung 7 dar. In dieser FLAIR-Aufnahme sind WMHs sowie Atrophiezeichen zu erkennen.



**Abbildung 3:** In dieser FLAIR-Aufnahme von 2011 sind WMH (rote Pfeile) und vergrößerte perivaskuläre Räume (grüne Pfeile) zu erkennen. Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Hannes Deutschmann).



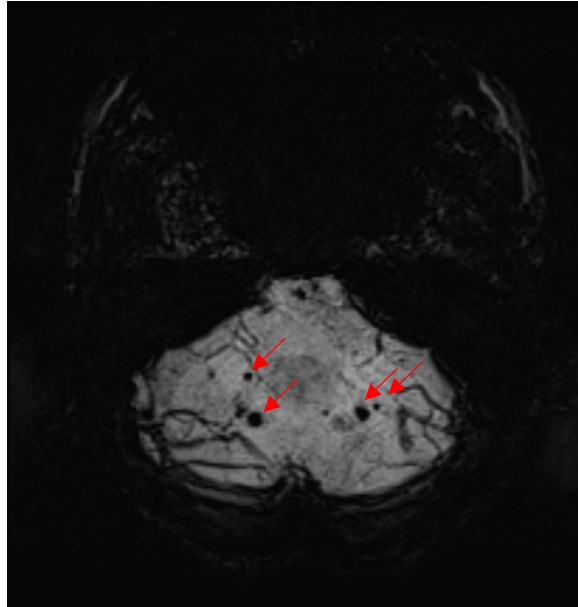
**Abbildung 4:** Die MRT-Untersuchung beim FU 2015 zeigt die deutliche Progredienz der WMHs (rote Pfeile) und der vergrößerten perivaskulären Räume (grüne Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Hannes Deutschmann).



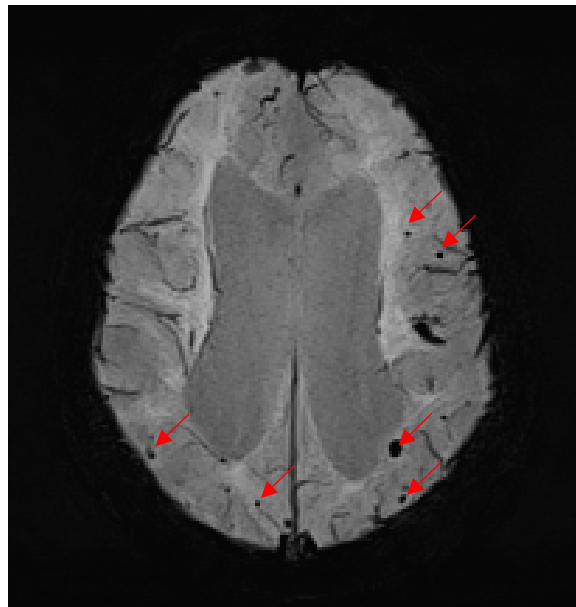
**Abbildung 5: In dieser FLAIR-Aufnahme sind die Folgen einer schweren Mikroangiopathie, WMHs (rote Pfeile) und eine ausgeprägte Atrophie zu erkennen. Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Hannes Deutschmann).**

Mit fortschrittlicheren Bildgebungsmodalitäten wie der 7T-MRT können mikrovaskuläre Veränderungen potentiell früher erkannt werden als mit Standard-MRT-Sequenzen bzw. Feldstärken.<sup>28</sup> Die erhöhte räumliche Auflösung der Ultrahochfeld-MRT bei 7T hat die Darstellung einzelner Perforansarterien und somit eine direkte Visualisierung der Pathologie in vivo erstmals ermöglicht. Die 7T-MRT ermöglicht es, die Flussgeschwindigkeit und Pulsatilität innerhalb der Perforansarterien zu messen. Somit kann untersucht werden, wie medikamentöse Eingriffe die Gefäßfunktion verbessern.<sup>33</sup>

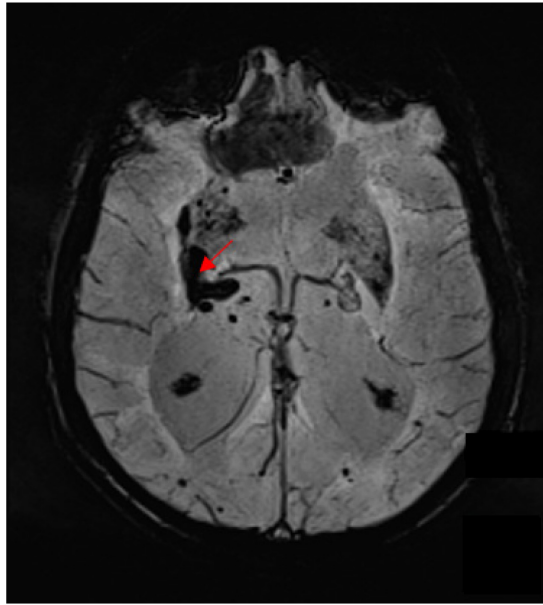
Abbildung 8-10 sind SWI-Aufnahmen einer Person, welche im Jahr 2018 eine Stammganglienblutung erlitten hat. Abbildung 8-9 zeigen multiple Mikroblutungen und auf Abbildung 10 ist die Stammganglienblutung (rechts) zu erkennen.



**Abbildung 6: Diese SWI-Aufnahme zeigt multiple Mikroblutungen cerebellär (rote Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Hannes Deutschmann).**



**Abbildung 7: Diese SWI-Aufnahme zeigt ebenfalls multiple Mikroblutungen (rote Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Hannes Deutschmann).**



**Abbildung 8: SWI-Aufnahme einer Stammganglienblutung rechts (roter Pfeil). Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Hannes Deutschmann).**

### **1.2.6 Therapie der zerebralen Kleingefäßerkrankung**

Die Standardbehandlung bei Patient\*innen mit akutem ischämischen Schlaganfall, auch für jene mit lakunärem Schlaganfall, ist die intravenöse Thrombolyse (tissue plasminogen activator, tPA) innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn nach Ausschluss etwaiger Kontraindikationen.<sup>28,34</sup>

Eine Antikoagulation sollte bei Patient\*innen mit RSSI, solange es keine andere eindeutige Indikation für eine Antikoagulation gibt (z.B. Vorhofflimmerarrhythmie), vermieden werden. Das liegt daran, dass bei Schlaganfällen mit Lipohyalinose, aufgrund der damit einhergehenden Extravasation von roten Blutkörperchen und Mikroblutungen, und Leukoaraiose ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.<sup>34</sup>

Aufgrund des bisher begrenzten Verständnisses der Pathophysiologie der CSVD sind die Thrombozytenaggregationshemmung und das Management der traditionellen vaskulären Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes Mellitus, Hypercholesterinämie, ...) nach wie vor die wichtigsten therapeutischen und präventiven Ansätze.<sup>31</sup> Für die langfristige

duale Thrombozytenaggregationshemmung in der Sekundärprävention der lakunären Schlaganfälle, gibt es auch in Anbetracht des erhöhten Blutungsrisikos, keine Evidenz.<sup>34</sup> Die Kontrolle des arteriellen Hypertonus gilt als die wichtigste und am weitesten akzeptierte Therapie.<sup>25,28</sup> Auch nicht pharmakologische Maßnahmen wie die Diät/Ernährungsumstellung, die Natriumrestriktion, die erhöhte körperliche Aktivität und die Rauchentwöhnung sollten in jede Therapie inkludiert werden.<sup>26</sup> Die meisten dieser Behandlungsstrategien haben allerdings keine optimalen Auswirkungen auf das langfristige Outcome gezeigt.<sup>31</sup>

Ein besseres Verständnis der Mechanismen, die zur Schädigung der kleinen Blutgefäße führen, ist unerlässlich, um neue therapeutische Ansätze entwickeln zu können.<sup>26</sup> Einige Studien ziehen Medikamente, die das mikrovaskuläre Endothel, die Blut-Hirn-Schranke, die mikrovaskuläre Funktion und die Neuroinflammation beeinflussen, in Betracht.<sup>26,31</sup> Die Entwicklung von Wirkstoffen die speziell die Neuroprotektion, die Reparatur der Nerven und die Gesundheit der oligovaskulären Einheit fördern sind vielversprechend und könnten dazu beitragen die Morbidität und Mortalität von Schlaganfällen zu verringern.<sup>34</sup>

### **1.2.7 Prognose der zerebralen Kleingefäßerkrankung**

Die CSVD bleibt meist lange klinisch stumm ohne den Zustand der Patient\*innen wesentlich zu beeinträchtigen. Eine asymptomatische, radiologisch verstärkte Erkrankung der kleinen Gefäße, welche in der akuten Phase eines Schlaganfalls diagnostiziert wird, ist mit einer schlechteren Prognose verbunden.<sup>26,35</sup> Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, wird durch das Vorhandensein von asymptomatischen ischämischen Läsionen im Gehirn, verursacht durch die CVSD, unabhängig von anderen Risikofaktoren, um das Dreifache erhöht und steigt bei einer größeren Anzahl von Läsionen.<sup>26</sup> Bis vor Kurzem galten lakunäre Schlaganfälle als relativ harmlos im Vergleich zu anderen Schlaganfall Subtypen, da sowohl der Schweregrad der Symptomatik bei Erstvorstellung als auch die frühe Sterblichkeitsrate geringer waren. Mittlerweile wurden die erheblichen Langzeitfolgen der CSVD und der lakunären Schlaganfälle, einschließlich der körperlichen und kognitiven Beeinträchtigungen, allerdings anerkannt.<sup>36</sup> Neuere Studien zeigen, dass Jahre nach einem lakunären Infarkt ein erhöhtes Sterberisiko, hauptsächlich aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, besteht. Zusätzlich ist auch das Risiko einen kognitiven Verfall und eine Demenz

zu entwickeln erhöht.<sup>35</sup> Die 12-Jahres Prognose nach einem lakunären Schlaganfall (7,9 Jahre) ist im Vergleich zu Schlaganfällen anderer Ätiologie deutlich schlechter.<sup>26,27</sup> Allerdings ist das Potential für eine späte Funktionsverbesserung (3-12 Monate nach dem Schlaganfall) bei Patient\*innen mit lakunären Schlaganfällen hoch. Die Wiederherstellung der Funktion nach einem Schlaganfall inkludiert die Neuroplastizität und die Anpassung an die Beeinträchtigungen.<sup>37</sup>

Zwischen dem Auftreten von klinisch stummen Läsionen/lakunären Infarkten und kognitiven Beeinträchtigungen besteht ein bekannter Zusammenhang. Die CSVD allein oder zusammen mit der Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache von kognitiven Störungen und Demenz.<sup>26,38</sup> Ungefähr 30% der Patient\*innen mit lakunärem Schlaganfall sind im Vergleich zu 23% nach nicht lakunären Schlaganfällen in den nächsten 4 Jahren kognitiv beeinträchtigt.<sup>38</sup> Das Demenzrisiko steigt bei Patient\*innen mit stummen Hirninfarkten um das Zweifache. Läsionen im Thalamus führen zu schlechteren Ergebnissen in neuropsychologischen Tests, während Läsionen außerhalb des Thalamus mit einer Verschlechterung der psychomotorischen Funktion assoziiert sind.<sup>26</sup>

Bei Patient\*innen mit Epilepsie nach einem Schlaganfall wurden bei ca. 11% lakunäre Infarkte entdeckt. Verschiedene Studien weisen auf eine Beteiligung der CSVD an der Epileptogenese und eine höhere Inzidenz von Temporallappenepilepsie bei komorbiden CSVD-Läsionen hin.<sup>26,39</sup>

Die CSVD steht in einem engen Zusammenhang mit der Nierenfunktion bei Patient\*innen mit akutem Schlaganfall, wodurch die Hypothese, welche CSVD als systemische Erkrankung erachtet, bestärkt wird. Eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), unabhängig vom Bluthochdruck, ist mit dem häufigeren Auftreten von stummen ischämischen Läsionen verbunden. Gleichzeitig ist eine Abnahme der geschätzten GFR (eGFR) unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Schädigung der weißen Substanz.<sup>26,40</sup>

### **1.2.8 Forschungsfrage dieser Arbeit**

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem Langzeitverlauf von Schlaganfall-Patient\*innen nach stattgehabten rezenten kleinen subkortikalen Infarkten (RSSIs). Vergleichsstudien dazu sind in der internationalen Literatur nur in geringer Zahl zu finden. Besonders wird dabei auf das langfristige funktionelle Outcome (mittels modified Rankin Scale) und das Auftreten von (zerebro-)vaskulären Rezidiverkrankungen (TIAs, ischämischer Infarkt, intrakranielle Blutungen, Myokardinfarkt, ...) bei diesem Schlaganfallsubtyp eingegangen. Als Nebenzielparameter werden das Auftreten von Gangstörungen, vaskulärer Demenz oder Depression, sowie die Todesursache bei bereits verstorbenen Patient\*innen erhoben. Der Langzeitverlauf nach RSSIs ist für die Nachbehandlung und Prävention von vaskulären Reerevents von großer Bedeutung. Außerdem sollen diese Informationen dazu beitragen, die Pathophysiologie und die Prognose der CSVD besser zu verstehen.

## 2. Patienten\*innenkollektiv und Methoden

### 2.1 Patient\*innenselektion

Im Rahmen der Diplomarbeit „MRT basierte morphologische Charakterisierung kleiner rezenter subkortikaler Infarkte“ von Sebastian Eppinger wurden alle Patient\*innen, die zwischen 01.01.2008-05.02.2013 an der Universitätsklinik für Neurologie in Graz aufgrund rezenter kleiner subkortikaler Infarkte behandelt wurden, identifiziert. Zuerst wurden mit Hilfe des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz mittels standardisierter Suchanfrage alle Patient\*innen mit den nach ICD-10 kodierten Diagnosen 163 („Hirninfarkt“) und 164 („Schlaganfall, nicht als Blutung bezeichnet“) herausgefiltert. Eine weitere Voraussetzung war das Vorhandensein einer MRT-Untersuchung, da diese für die Diagnosestellung eines RSSIs notwendig war. Im Krankenhausinformationssystem „Medical and Nursing Documentation and Communication Network of Styria“ (MEDOCS) konnten anhand dieser Kriterien 3363 passende Einträge gefunden werden.<sup>41,42,43</sup>

Als weiteren Schritt wurden die kranialen MRT-Bilder dieser Patient\*innen durchgesehen. Die Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 5) orientierten sich an der STRIVE-Initiative (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging).<sup>29,41,43</sup>

<b>Einschlusskriterien:</b>	<b>Ausschlusskriterien:</b>
Diffusionspositive Läsion $\leq$ 20 mm in axialer Ebene  <b>Lokalisation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pons</li> <li>- Thalamus</li> <li>- Basalganglien und Capsula interna</li> <li>- Subkortikale weiße Substanz</li> </ul>	Läsionen $>$ 20 mm in axialer Ebene  <b>Lokalisation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cerebellum</li> <li>- Medulla oblongata</li> <li>- Einbeziehung des Kortex</li> </ul> Multiple diffusionspositive Läsionen Hämorrhagien Andere akute Gehirnläsionen (z.B. Tumor)

**Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien**<sup>41,43</sup>

Eingeschlossen wurden alle Schlaganfallpatient\*innen mit diffusionspositiven Läsionen  $\leq$  20 mm in der axialen Ebene mit Lokalisation im Pons, im Thalamus, in den Basalganglien, in der Capsula interna sowie in der subkortikalen weißen Substanz. Ausgeschlossen wurden Läsionen  $>$  20 mm in axialer Ebene mit Lokalisation im Cerebellum oder in der Medulla oblongata bzw. solche mit Einbeziehung des Kortex. Patient\*innen mit multiplen diffusionspositiven Läsionen, Hämorrhagien oder anderen akuten Gehirnläsionen (z.B. Tumor) wurden auch nicht in die Studie eingeschlossen.<sup>41,42,43</sup>

So konnten 342 Patient\*innen mit einem den radiologischen Kriterien entsprechenden RSSI identifiziert werden. Aufgrund einer mit dem RSSI nicht zu vereinbarenden Akutsymptomatik mussten weitere 2 Patient\*innen ausgeschlossen werden.<sup>41,42,43</sup>

Bei 9 Patient\*innen konnten keine brauchbaren Daten erhoben werden. Somit umfasst die Kohorte dieser Arbeit insgesamt 331 Patient\*innen. Der Langzeitverlauf konnte allerdings nur bei 277 Patient\*innen untersucht werden, da bei den restlichen 54 keine relevanten MEDOCS-Daten vorhanden waren.

## 2.2 Datenerhebung

Für die Durchführung dieses Projektes wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 34-507 ex 21/22) erhoben (siehe Anhang).

Zur Ermittlung des Langzeitverlaufes nach stattgehabtem RSSI erfolgte zuerst eine retrospektive Datenanalyse mittels MEDOCS-Recherche, wofür ein MEDOCS-Zugang mit Zugriff auf sämtliche Daten steirischer Landeskrankenhäuser und ELGA (Elektronische Gesundheitsakte) beantragt wurde. Im Vorhinein wurde gemeinsam eine Excel-Tabelle mit relevanten Parametern (Tabelle 6) für die Datenanalyse zusammengestellt. Als Datum des Follow-Ups wurde das Datum des aktuellsten Arztbriefes zum Zeitpunkt der Datenrecherche festgelegt.

<b>Parameter der MEDOCS-Recherche:</b>	
<b>Demographische Aspekte</b>	Geschlecht, Alter bei Index Event
<b>Index Event</b>	Zeitspanne Symptombeginn-Aufnahme NIHSS bei Aufnahme und Entlassung Ätiologie
<b>Vaskuläres Risikoprofil</b> - zum Zeitpunkt des Index Events - im Follow-Up	Arterieller Hypertonus Diabetes Mellitus Hyperlipidämie Nikotinabusus KHK pAVK VHFA Extrakranielle Stenose (ab 50%, Gefäß, Seite) Intrakranielle Makroangiopathie (Gefäß, Seite)
<b>Vorinsult (+ Datum)</b>	Ischämischer Schlaganfall oder TIA
<b>Medikation</b> - zum Zeitpunkt des Index Events - im Follow-Up	Antihypertensiva Thrombozytenfunktionshemmer Orale Antikoagulation (OAK) Lipidsenker Orales Antidiabetikum Insulin Andere relevante Dauermedikation
<b>(Zerebro-) Vaskuläre Rezidivereignisse und Folgeerkrankungen (+ Datum)</b>	TIA Ischämischer Hirninfarkt Intrakranielle Blutungen Amaurosis fugax Myokardinfarkt Extremitätenischämie Anderes vaskuläres Ereignis Multiple Ereignisse Floride Krebserkrankung, Demenz
<b>Mortalität</b>	Zeitpunkt des Todes, Todesursache
<b>Aktuelle Laborparameter (+ Datum)</b>	LDL, Kreatinin, eGFR, HbA1c
<b>Datum des letzten Follow-Up</b>	

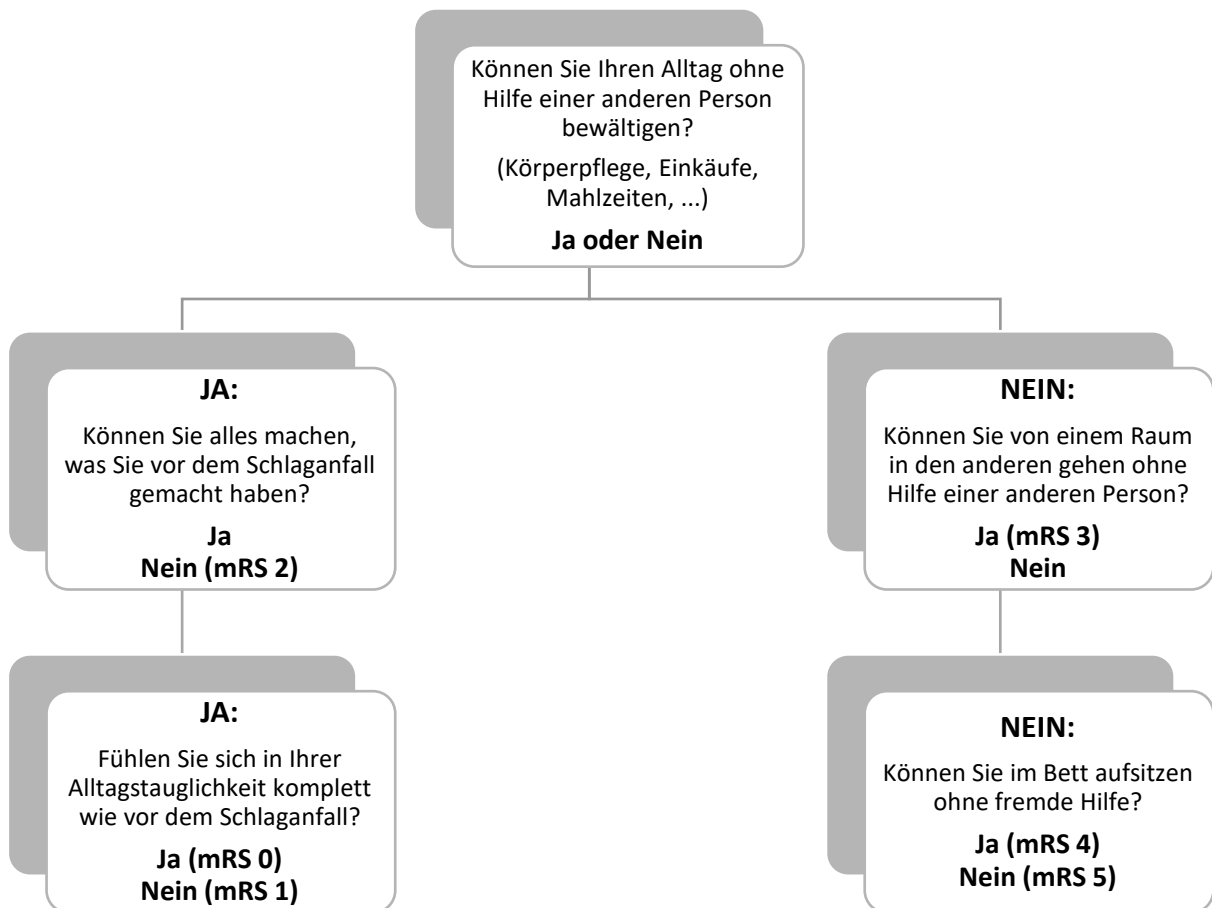
Tabelle 6: Parameter der MEDOCS-Recherche

Nach abgeschlossener MEDOCS-Recherche erfolgte ergänzend eine telefonische Kontaktaufnahme, bei welcher mittels standardisierter Abfrage eines vorher erstellten Fragebogens (siehe Anhang), weitere Informationen über den derzeitigen Gesundheitszustand sowie die Therapiecompliance der Patient\*innen gewonnen werden konnten.

Der zusammengestellte Fragebogen bestand aus insgesamt 4 Teilen.

- Teil 1: modified Rankin Scale (mRS)
- Teil 2: EQ-5D-3L und subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes (0-100)
- Teil 3: HADS-Fragebogen
- Teil 4: Medikamenteneinnahme, Blutdruckkontrolle und subjektive Schluckstörungen

Das funktionelle neurologische Outcome wurde mithilfe der modified Rankin Scale ermittelt. Mithilfe der mRS kann der Grad der Behinderung bzw. die Abhängigkeit von anderen Menschen bei Alltagsaktivitäten nach einem Schlaganfall beurteilt werden, da diese das gesamte Spektrum funktioneller Ergebnisse von Symptomfreiheit bis Tod abdeckt (0-6 Punkte).<sup>13,14,15</sup> Für die Telefonumfrage wurde eine vereinfachte Variante der mRS (simplified modified Rankin Scale questionnaire, smRSq) verwendet. Diese besteht aus insgesamt fünf einfachen Fragen, welche Ja- oder Nein-Antworten erfordern und ist schnell per Telefon durchführbar. Weiters zeichnet sich diese abgewandelte Variante der mRS durch eine hohe Zuverlässigkeit und ausgezeichnete telefonische Reproduzierbarkeit aus. Der genaue Ablauf des smRSq wurde in Abbildung 11 dargestellt.<sup>44</sup>



**Abbildung 9: Simplified modified Rankin Scale questionnaire (smRSq)<sup>44</sup>**

Der EQ-5D-3L-Fragebogen (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) diene der Beurteilung und Messung der allgemeinen Lebensqualität (5-15 Punkte). Dieser beinhaltet 5 Dimensionen mit jeweils 3 Problemstufen (keine, mäßig oder extrem) pro Dimension. Pro Dimension können 1 (keine) bis 3 (extrem) Punkte erreicht werden.<sup>45</sup>

Die 5 Dimensionen des EQ-5D-3L lauten:<sup>45</sup>

- Beweglichkeit/Mobilität
- Selbstversorgung
- Alltägliche Tätigkeiten
- Schmerzen/körperliche Beschwerden
- Angst/Depression/Niedergeschlagenheit

Mithilfe des HADS-Fragebogens (Hospital Anxiety and Depression Scale), welcher in 2 Subskalen (HADS-A und -D) unterteilt werden kann, konnten wichtige Informationen in Bezug auf Depression und Ängstlichkeit ermittelt werden. Der HADS-Fragebogen besteht aus insgesamt 14 Unterpunkten, jeweils 7 pro Subskala. Pro Unterpunkt gibt es 4 verschiedene Antwortmöglichkeiten, für die 0-3 Punkte vergeben werden. Somit können maximal 42 Punkte bzw. maximal 21 Punkte pro Subklasse erreicht werden.<sup>46</sup> Als normal werden Ergebnisse zwischen 0-7 Punkten gewertet. Eine Summe von 8-10 Punkten gilt als grenzwertig. Als pathologisch werden alle Ergebnisse zwischen 11-21 Punkten bewertet.<sup>47</sup>

Unterpunkte des HADS-A-Fragebogens:<sup>47</sup>

- Ich fühle mich angespannt oder überreizt
- Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte
- Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf
- Ich kann behaglich dasitzen und entspannen
- Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend
- Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein
- Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

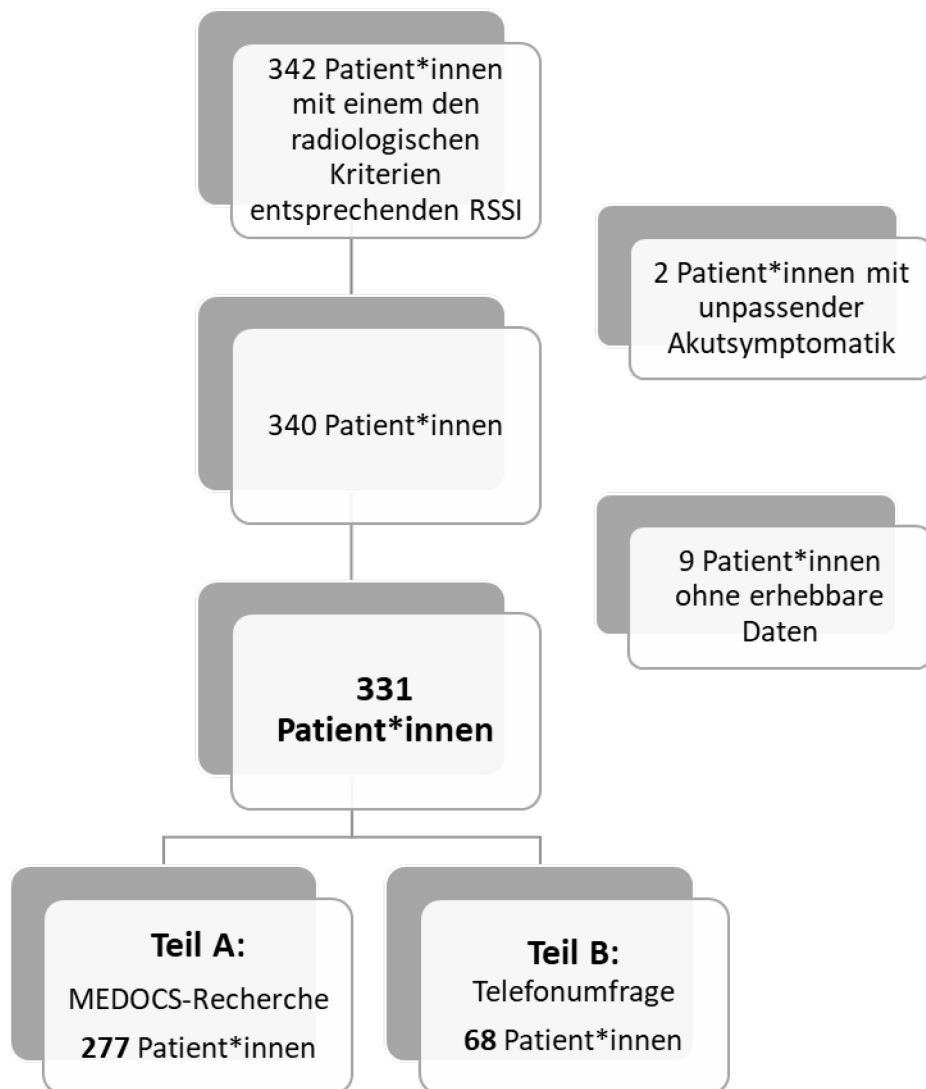
Unterpunkte des HADS-D-Fragebogens:<sup>47</sup>

- Ich kann mich heute noch so freuen wie früher
- Ich kann lachen und die lustigen Seiten an Dingen sehen
- Ich fühle mich glücklich
- Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst
- Ich habe das Interesse an meiner äußerlichen Erscheinung verloren
- Ich blicke mit Freude in die Zukunft
- Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

Weiters wurden die Patient\*innen gebeten, ihre derzeitige Gesundheit selbst auf einer Skala von 0-100 einzuschätzen, wenn 0 der denkbar schlechteste und 100 der denkbar beste Gesundheitszustand ist.

Zum Schluss wurden noch die regelmäßige Einnahme von Medikamenten sowie die regelmäßige Blutdruckmessung und das Vorhandensein von Schluckstörungen erfragt.

In Abbildung 12 wurde der Auswahlprozess der Patient\*innenkohorte zur besseren Übersicht nochmals graphisch dargestellt.



**Abbildung 10: Auswahlprozess der Patient\*innenkohorte**

### **2.2.1 Statistische Auswertung**

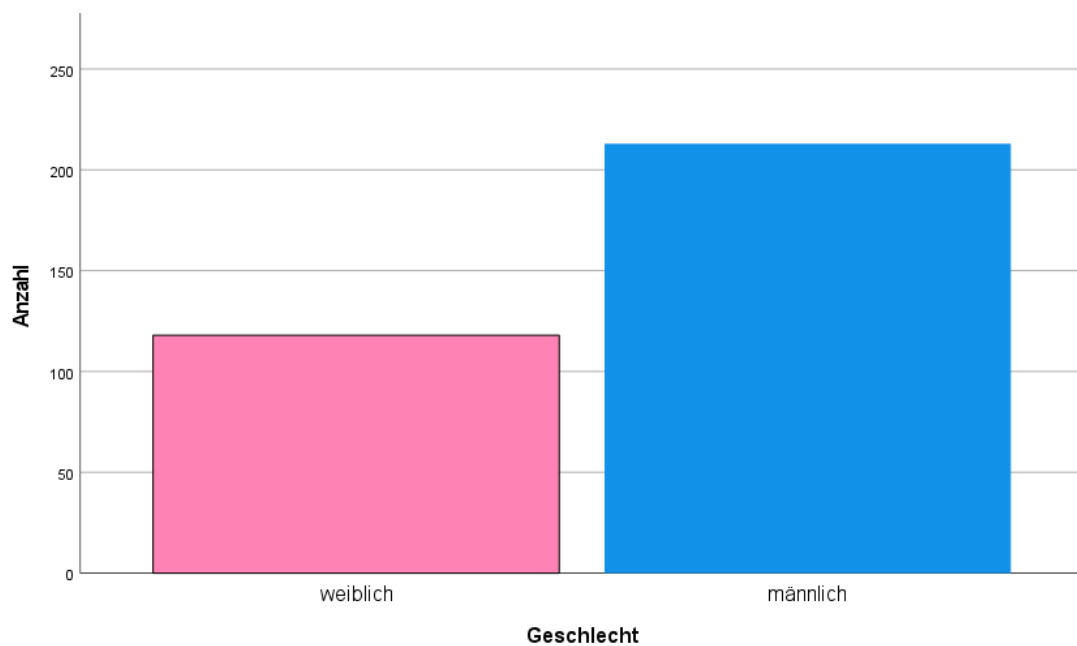
Die statistische Auswertung der erhobenen Daten der MEDOCS-Recherche sowie der Telefonumfrage erfolgte mit der Statistik- und Analyse Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Verwendet wurde dafür die Version „IBM SPSS Statistics 27“. So konnten Häufigkeiten und wichtige Kennzahlen der deskriptiven Statistik (Mittelwert, Minimum, Maximum, Median, Standardabweichung) ermittelt und weiters Diagramme (Balkendiagramme und Boxplots) erstellt werden. Für die Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde für quantitative Variablen der Mann-Whitney-U-Test und für qualitative Zielgrößen der Chi-Quadrat Test verwendet. Da die Irrtumswahrscheinlichkeit bzw. das Signifikanzniveau  $\alpha$  mit 5% definiert wurde, ist ein Testergebnis als statistisch signifikant zu werten, wenn der p-Wert  $\leq \alpha$  (Fehler 1. Ordnung) bzw.  $\leq 0,05$  beträgt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Baselinecharakteristika

Die Baselinecharakteristika dieser Patient\*innenkohorte wurden zum Teil bereits im Rahmen einer anderen Diplomarbeit, die sich mit der klinischen Charakterisierung der Patient\*innen mit rezenten kleinen subkortikalen Infarkten beschäftigt hat, analysiert und ausgewertet.<sup>42</sup>

Von den insgesamt 331 Patient\*innen, welche aufgrund von rezenten kleinen subkortikalen Infarkten im Zeitraum vom 01.01.2008-05.02.2013 an der Universitätsklinik für Neurologie in Graz behandelt wurden, waren 35,6% weiblich (n=118) und 64,4% männlich (n=213). Das Geschlechterverhältnis der Patient\*innenkohorte wurde in Abbildung 13 mit einem Balkendiagramm dargestellt.



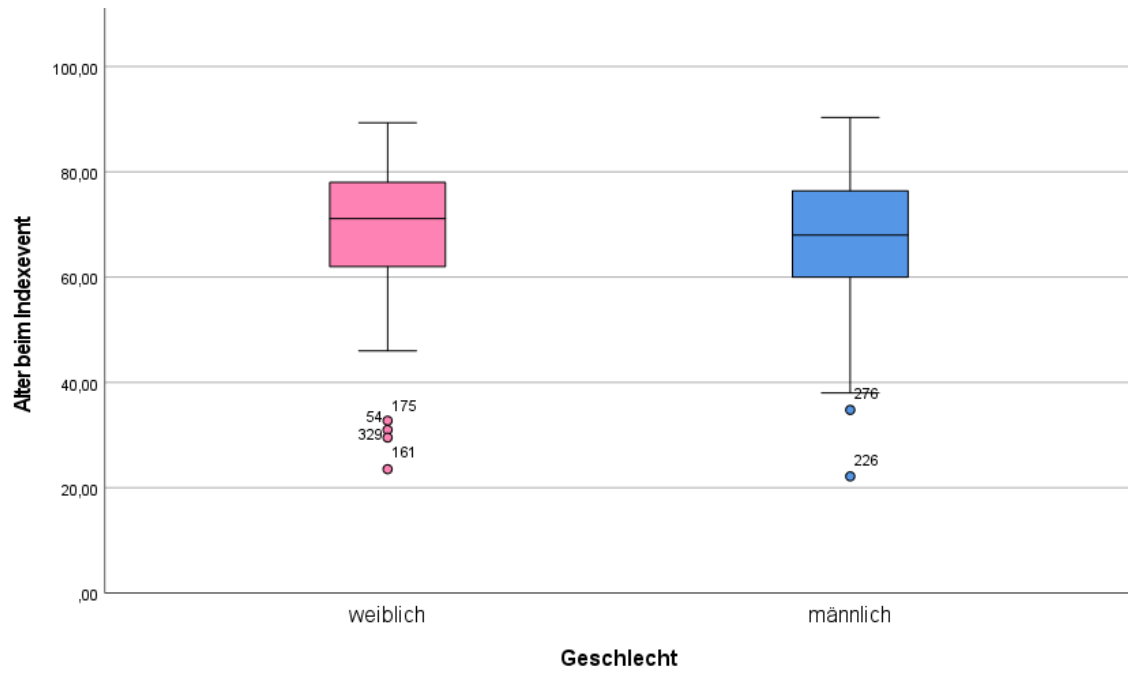
**Abbildung 11: Geschlechterverteilung der Patient\*innen mit RSSI**

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Indexevents bzw. zum Zeitpunkt der Aufnahme an der Universitätsklinik für Neurologie Graz betrug 67,8 Jahre (SD  $\pm$  11,9). Der Median lag bei 68,9 Jahren. Die jüngste Person war 22 und die älteste 90 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Frauen war mit 68,5 Jahren (SD  $\pm$  12,7) höher als das der Männer mit 67,3 Jahren (SD  $\pm$  11,4). Dieser geschlechtsspezifische Altersunterschied stellte sich allerdings als nicht signifikant ( $p=0,172$ ) heraus. In Tabelle 7 wurde die Altersverteilung der Patient\*innen nochmals zusammengefasst.

Alter (in Jahren)	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>Männer</b>	67,3	11,4	68,0	22,0	90,0
<b>Frauen</b>	68,5	12,7	71,1	23,0	89,0
<b>Gesamt</b>	67,8	11,9	68,9	22,0	90,0

**Tabelle 7: Altersverteilung der Patient\*innen mit RSSI**

In Abbildung 14 wurde der nicht signifikante Altersunterschied der Geschlechter zum Zeitpunkt des Indexevents zur besseren Übersicht mittels Boxplots dargestellt. Hier kann man deutlich erkennen, dass die meisten RSSIs, sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern, im Alter von 60-80 Jahren auftraten.



**Abbildung 12: Boxplotdarstellung der Altersverteilung der Geschlechter beim Indexevent**

### 3.1.1 Index Event

Alle 331 Patient\*innen der Kohorte wurden aufgrund von RSSIs im Zeitraum vom 01.01.2008-05.02.2013 an der Universitätsklinik für Neurologie in Graz behandelt. Die Zeitspanne vom Beginn der Symptomatik bis zum Zeitpunkt der Aufnahme betrug im Mittel 0,73 Tage.

Zu Beginn des Aufenthaltes an der Neurologie Graz hatten die Patient\*innen im Durchschnitt einen NIHSS-Wert von 3 ( $SD \pm 2$ ), wobei die Spannweite der NIHSS-Werte in der Kohorte von 0 bis 13 Punkten reichte. Im Vergleich dazu lag der durchschnittliche NIHSS-Wert zum Zeitpunkt der Entlassung bei 2 ( $SD \pm 2$ ), der niedrigste NIHSS-Wert war 0 und der höchste 9.

Bei 75,2% (n=249) der Patient\*innen war eine Mikroangiopathie als singuläre Ursache für den RSI anzunehmen. Bei 16,9% (n=56) der Kohorte konnte ein kardioembolischer Auslöser und bei 7,9% (n=26) eine Makroangiopathie als konkurrierende Ätiologie identifiziert werden. Bei insgesamt 9,7% (n=32) der Patient\*innen wurde ein offenes Foramen ovale (PFO) entdeckt.

Die verschiedenen Lokalisationen der RSSIs wurden in insgesamt 5 Gruppen zusammengefasst (Capsula interna, Corona radiata, Stammganglien, Hirnstamm, Thalamus). Die absoluten und relativen Häufigkeiten für diese sind Tabelle 8 zu entnehmen. Insgesamt betrafen 52,9% (n=175) der Indexevents die vordere Zirkulation (Capsula interna, Corona radiata und Stammganglien) und 47,1% (n=156) die hintere Zirkulation (Thalamus und Hirnstamm).

<b>Infarktlokalisationen</b>	
<b>Capsula interna</b>	7,3% (n=24)
<b>Corona radiata</b>	32,3% (n=107)
<b>Hirnstamm</b>	25,7% (n=85)
<b>Stammganglien</b>	13,3% (n=44)
<b>Thalamus</b>	21,5% (n=71)

**Tabelle 8: Häufigkeiten der Indexevent-Lokalisationen**

### 3.1.2 Vaskuläre Risikofaktoren

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der vaskulären Risikofaktoren in der Patient\*innenkohorte zum Zeitpunkt des RSSIs wurden in Tabelle 9 zusammengefasst.

Vaskuläre Risikofaktoren	Zum Zeitpunkt des RSSI
Arterieller Hypertonus	84,3% (n=279)
Diabetes Mellitus	26,9% (n=89)
Hyperlipidämie	65,3% (n=216)
KHK	10,6% (n=35)
pAVK	6,3% (n=21)
VHFA	12,4% (n=41)
Extrakranielle Stenose	16,3% (n=54)
Intrakranielle Makroangiopathie	10,0% (n=33)

**Tabelle 9: Vaskuläres Risikoprofil der Patient\*innen zum Zeitpunkt des RSSI**

Zum Zeitpunkt des Indexevents war der arterielle Hypertonus mit 84,3% (n=279) der mit Abstand häufigste vaskuläre Risikofaktor in der Patient\*innenkohorte. Von den 213 Männern des Kollektivs hatten 83,6% (n=178) einen Bluthochdruck. Bei den Frauen (n=118) waren 85,5% (n=101) davon betroffen. Dieser Geschlechterunterschied erwies sich allerdings als nicht signifikant (p=0,628).

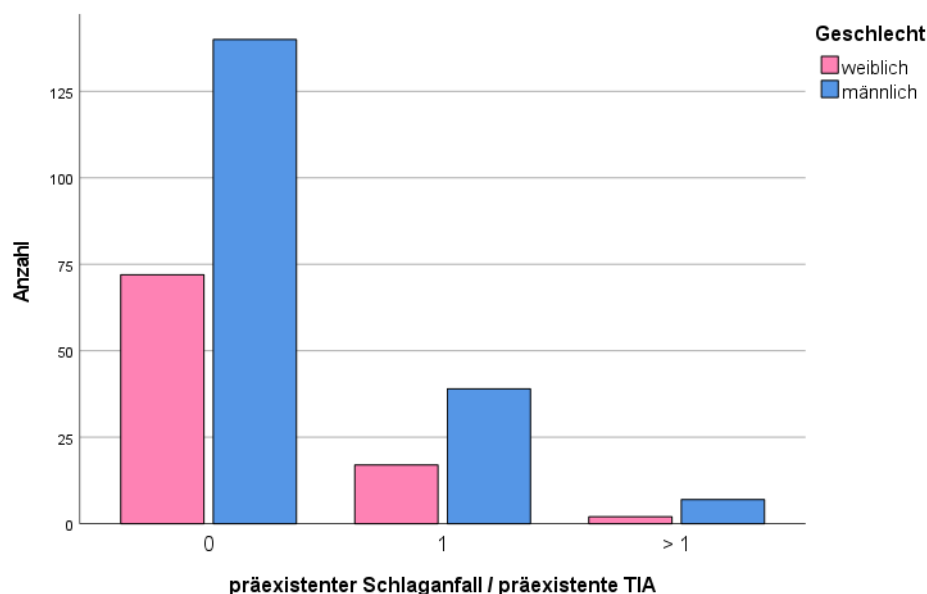
Die Hyperlipidämie war mit 65,3% (n=216) an zweiter und der Diabetes Mellitus mit 26,9% (n=89) an dritter Stelle der vaskulären Risikofaktoren. Eine VHFA war bei 12,4% (n=41), eine KHK bei 10,6% (n=35) und ein pAVK bei 6,3% (n=21) vorbekannt.

Extrakranielle Stenosen waren bei 15,7% (n=52) zu finden. Bei 3,6% (n=12) der Patient\*innen waren multiple (mindestens zwei) Gefäße betroffen. Berücksichtigt wurden die Stenosen erst ab einer 50%igen Lumenobstruktion. Am häufigsten waren die Stenosen im Bereich der ACI (n=26) und der A. subclavia (n=19) zu finden. Eine ACE-Stenose lag bei 12 und eine Stenose des zervikalen Teils der A. vertebralis bei 10 Personen der Kohorte vor. Die ACC war bei 4 Patient\*innen betroffen.

Eine intrakranielle Makroangiopathie war bei 10% (n=33) des Patient\*innenkollektivs zum Zeitpunkt des Indexevents vorhanden, wobei bei 1,2% (n=4) Pathologien an mehr als einem Gefäß vorlagen. Am häufigsten waren die A. cerebri media (n=11) und die A. basilaris (n=8) betroffen. Weiters waren Makroangiopathien beim intrakraniellen Teil der A. vertebralis (n=5) und der A. carotis interna (n=4), bei der A. cerebri posterior (n=5), der A. communicans anterior (n=3) und der A. cerebri anterior (n=1) zu finden.

Von den 331 Patient\*innen waren 25,4% (n=84) zum Zeitpunkt des RSSIs Raucher\*innen und 6,6% (n=22) Ex-Raucher\*innen. Bei 3,3% (n=11) lag zum Zeitpunkt der Aufnahme an der Neurologie Graz bereits eine diagnostizierte Demenz und bei 14,9% (n=41) eine floride Krebserkrankung vor.

Insgesamt hatten 21,5% (n=71) der Patient\*innen bereits vor dem RSSI einen (n=62) oder mehrere (n=9) ischämische Schlaganfälle bzw. transitorisch ischämische Attacken erlitten. Die Anzahl der Männer mit mind. einem präexistenten Schlaganfall (n=50) war mehr als doppelt so hoch als jene der Frauen (n=21). Von den 118 Frauen der Kohorte hatten 19 einen und 2 mehrere Schlaganfälle vor dem RSSI/Indexevent zwischen 2008-2013. Bei den Männern waren 43 von einem und 7 von mehreren betroffen (Abbildung 15). Die Zeit zwischen dem letzten präexistenten Schlaganfall bzw. der letzten präexistenten TIA und dem Indexevent (Tabelle 10) betrug durchschnittlich 1326 Tage bzw. 3,6 Jahre (SD ± 1689 Tage bzw. 4,6 Jahre).



**Abbildung 13: Geschlechterverteilung der präexistenten ischämischen Schlaganfälle und TIAs**

<b>Zeit zwischen dem letzten präexistenten ischämischen Schlaganfall/der letzten präexistenten TIA und dem Index Event</b>	
<b>Mittelwert</b>	1326 Tage bzw. 3,6 Jahre
<b>Standardabweichung</b>	1689 Tage bzw. 4,6 Jahre
<b>Median</b>	752 Tage bzw. 2,1 Jahre
<b>Minimum</b>	0 Tage bzw. 0 Jahre
<b>Maximum</b>	7452 Tage bzw. 20,4 Jahre

**Tabelle 10: Zeit zwischen dem letzten präexistenten ischämischen Schlaganfall/der letzten präexistenten TIA und dem Index Event**

### 3.1.3 Medikation

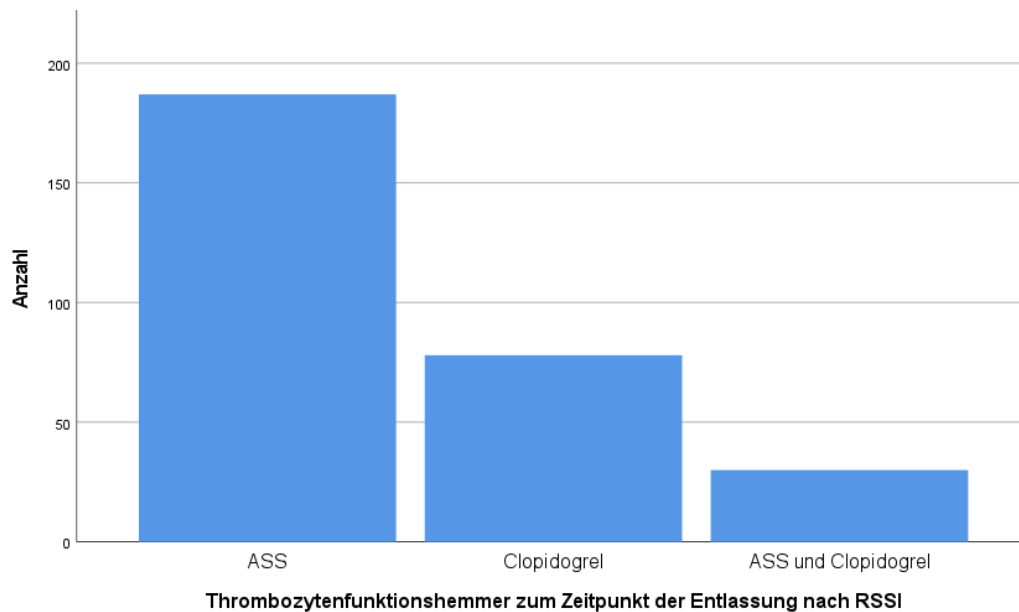
Die Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung an der Universitätsklinik für Neurologie Graz nach dem Indexevent zwischen 2008 und 2013 wurde den dazugehörigen Arztbriefen entnommen. Hauptparameter waren Antihypertensiva, Thrombozytenfunktionshemmer, orale Antikoagulantien, Lipidsenker sowie bei Vorliegen eines Diabetes Mellitus die Einnahme von oralen Antidiabetika bzw. die Notwendigkeit von Insulininjektionen. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Arzneimittelgruppen wurden in Tabelle 11 zusammengefasst. Zu erwähnen ist, dass bei einer Person die Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung nicht gefunden werden konnte.

<b>Medikation</b>	<b>Zeitpunkt der Entlassung nach RSSI</b>
<b>Antihypertensiva</b>	78,2% (n=258)
<b>Thrombozytenfunktionshemmer</b>	89,4% (n=295)
<b>Orale Antikoagulation</b>	11,2% (n=11)
<b>Lipidsenker</b>	59,1% (n=195)
<b>Orale Antidiabetika</b>	15,5% (n=51)
<b>Insulin</b>	11,5% (n=38)

**Tabelle 11: Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung nach dem RSSI**

Zum Zeitpunkt der Entlassung sind 78,2% (n=258) auf mindestens ein Antihypertensivum eingestellt worden. Die Thrombozytenfunktionshemmer waren mit 89,4% (n=295) die am

häufigsten verschriebene Medikamentengruppe im Patient\*innenkollektiv. Insgesamt nahmen 56,7% (n=187) ASS, 23,6% (n=78) Clopidogrel und 9,1% (n=30) sowohl ASS als auch Clopidogrel ein. Die Verteilung der verschiedenen Wirkstoffgruppen wurde in Abbildung 16 mittels Balkendiagramm dargestellt.



**Abbildung 14: Wirkstoffgruppen der Thrombozytenfunktionshemmer zum Zeitpunkt der Entlassung nach RSSI**

Auf eine orale Antikoagulation waren zum Zeitpunkt des Aufenthalts in der Neurologie Graz im Rahmen des RSSI 11,2% (n=37) der Patient\*innen eingestellt worden. Ein NOAK wurde 1,8% (n=6) und ein Vitamin-K-Antagonist 9,4% (n=31) verschrieben.

Lipidsenker wurden zum Zeitpunkt der Entlassung an 59,1% (n=195) der Patient\*innen verordnet. Die mit Abstand am häufigsten verwendete Wirkstoffgruppe waren die Statine. Diese wurden insgesamt von 57,9% (n=191) der Kohorte eingenommen. Fibrate wurden an 0,9% (n=3) der Kohorte verschrieben. Nur bei einer einzigen Person wurde ein Nicotinsäurepräparat zur Lipidsenkung verwendet.

Insgesamt 15,4% (n=51) des Kollektivs waren zum Zeitpunkt der Entlassung auf orale Antidiabetika angewiesen. Der Anteil der Patient\*innen, bei denen regelmäßige subkutane Insulininjektionen notwendig waren, lag zwischen 2008 und 2013 bei 11,5% (n=38).

### 3.2 Follow-Up

Zur besseren Übersicht wurden die verschiedenen Zeitspannen zwischen dem Index Event/RSSI und den einzelnen Follow-Up Untersuchungen (MEDOCS-Recherche, aktuellste Laboruntersuchung und Telefonumfrage) sowie zwischen dem RSSI und dem letzten präexistenten Schlaganfall, dem ersten vaskulären Rezidivereignis und dem Todeszeitpunkt in den Tabellen 12 und 13 zusammengefasst.

<b>Zeit zwischen RSSI und Follow-Up</b>	<b>Medocs-Recherche</b>	<b>Aktuellste Laboruntersuchung</b>	<b>Telefonumfrage</b>
<b>Mittelwert</b>	2351 Tage bzw. 6,4 Jahre	1858 Tage bzw. 5,1 Jahre	4576 Tage bzw. 12,5 Jahre
<b>SD</b>	1558 Tage bzw. 4,3 Jahre	1698 Tage bzw. 4,7 Jahre	518 Tage bzw. 1,4 Jahre
<b>Median</b>	2308 Tage bzw. 6,3 Jahre	1429 Tage bzw. 3,9 Jahre	4602 Tage bzw. 12,6 Jahre
<b>Minimum</b>	12 Tage bzw. 0,03 Jahre	0 Tage bzw. 0 Jahre	3772 Tage bzw. 10,3 Jahre
<b>Maximum</b>	5243 Tage bzw. 14,4 Jahre	5352 Tage bzw. 14,7 Jahre	5502 Tage bzw. 15,1 Jahre

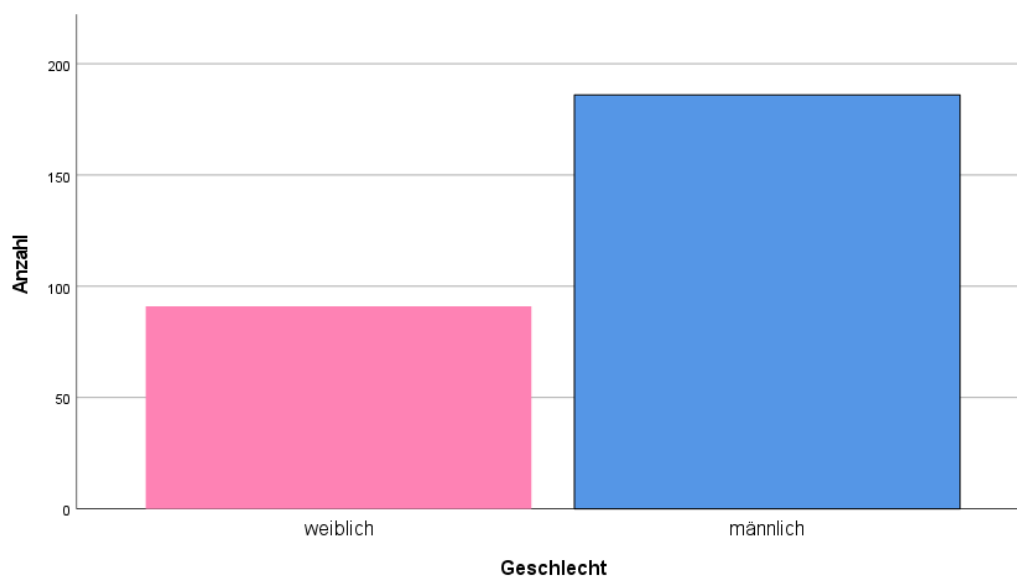
**Tabelle 12: Zeitspannen zwischen dem RSSI und den einzelnen Follow-Up Untersuchungen**

<b>Zeitspanne</b>	<b>Letzter präexistenter Schlaganfall - RSSI</b>	<b>RSSI - erstes zerebrovaskuläres Reevent</b>	<b>RSSI – Zeitpunkt des Todes</b>
<b>Mittelwert</b>	1326 Tage bzw. 3,6 Jahre	1519 Tage bzw. 4,2 Jahre	2196 Tage bzw. 6,0 Jahre
<b>SD</b>	1689 Tage bzw. 4,6 Jahre	1275 Tage bzw. 3,5 Jahre	1530 Tage bzw. 4,2 Jahre
<b>Median</b>	752 Tage bzw. 2,1 Jahre	1277 Tage bzw. 3,5 Jahre	1982 Tage bzw. 5,4 Jahre
<b>Minimum</b>	0 Tage bzw. 0 Jahre	0 Tage bzw. 0 Jahre	12 Tage bzw. 0,03 Jahre
<b>Maximum</b>	7452 Tage bzw. 20,4 Jahre	4991 Tage bzw. 13,7 Jahre	5240 Tage bzw. 14,4 Jahre

**Tabelle 13: Zeitspannen zwischen dem RSSI und präexistenten Schlaganfällen, ersten (zerebro-)vaskulären Rezidivereignissen sowie Todeszeitpunkten**

### 3.2.1 Teil A: MEDOCS-Recherche

Die retrospektive Datenanalyse via MEDOCS-Recherche wurde im Zeitraum vom 19.12.2022 bis zum 20.01.2023 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz durchgeführt. Bei 277/331 (83,7%) Patient\*innen der Kohorte konnten entsprechende Daten erhoben werden. Von diesen 277 Patient\*innen waren 67,1% (n=186) Männer und 32,9% (n=91) Frauen (Abbildung 17).



**Abbildung 15: Geschlechterverteilung beim Follow-Up**

Als Datum des Follow-Ups wurde das Datum des aktuellsten Arztbriefes mit verfügbaren relevanten klinischen Informationen herangezogen. Die Zeitdauer zwischen dem Index Event und der retrospektiven MEDOCS-Recherche betrug durchschnittlich 2351 Tage bzw. 6,4 Jahre (SD  $\pm$  1558 Tage bzw. 4,3 Jahre).

Das durchschnittliche Alter im Patient\*innenkollektiv zum Zeitpunkt des Follow-Ups betrug 73,7 Jahre (SD  $\pm$  12,1 Jahre). Die älteste Person war 95,6 und die jüngste 26,0 Jahre alt. Der Medianwert lag bei 75,4 Jahren.

### 3.2.1.1 Vaskuläre Risikofaktoren zum Zeitpunkt des Follow-Ups

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden die neu aufgetretenen vaskulären Risikofaktoren, welche sich in der Zeit nach dem Indexevent manifestiert haben, genauer untersucht. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 14 zusammengefasst. Bei einer einzigen Person der Kohorte konnten dazu keine brauchbaren Informationen gefunden werden.

Vaskuläre Risikofaktoren	Neu im Follow-Up
Arterieller Hypertonus	5,1% (n=14)
Diabetes Mellitus	8,7% (n=24)
Hyperlipidämie	6,9% (n=19)
KHK	14,1% (n=39)
pAVK	9,7% (n=27)
VHFA	11,9% (n=33)
Extrakranielle Stenose	14,1% (n=39)
Intrakranielle Makroangiopathie	4,0% (n=11)

**Tabelle 14: Neu aufgetretene vaskuläre Risikofaktoren**

### 3.2.1.2 Medikation zum Zeitpunkt des Follow-Ups

Die Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung an der Universitätsklinik für Neurologie Graz nach dem Indexevent zwischen 2008 und 2013 wurde mit jener im aktuellsten Arztbrief im MEDOCS-System verglichen. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der untersuchten Arzneimittelgruppen wurden in Tabelle 15 zusammengefasst. Wiederum konnten hierfür nicht bei allen Patient\*innen die gesuchten Informationen gefunden werden, weshalb in der folgenden Tabelle nicht nur die absoluten und relativen Häufigkeiten sondern auch die fehlenden Werte angegeben wurden.

Medikation	Beim Follow-Up	Fehlende Werte
Antihypertensiva	72,6% (n=201)	9,0% (n=25)
Thrombozytenfunktionshemmer	61,0% (n=169)	8,3% (n=23)
Orale Antikoagulation	18,1% (n=50)	7,9% (n=22)
Lipidsenker	44,4% (n=123)	9,4% (n=26)
Orale Antidiabetika	18,8% (n=52)	7,9% (n=22)
Insulin	14,8% (n=41)	7,2% (n=20)

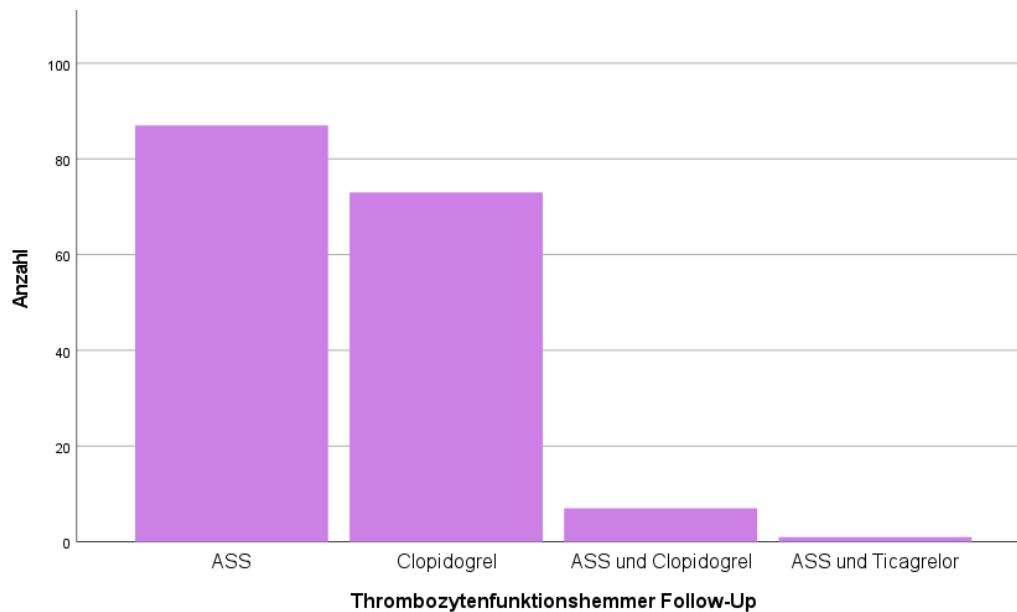
**Tabelle 15: Medikation zum Zeitpunkt des Follow-Ups**

Mindestens ein Antihypertensivum wurde von 72,6% (n=201) der Kohorte eingenommen. Somit sind Antihypertensiva beim Follow-Up die am häufigsten verwendete Arzneimittelgruppe im Patient\*innenkollektiv.

Thrombozytenfunktionshemmer waren zum Zeitpunkt des Follow-Ups bei 61,0% (n=169) der Patient\*innen Teil der regelmäßigen Medikation, wobei 31,4% (n=87) ASS, 26,4% (n=73) Clopidogrel und 2,5% (n=7) sowohl ASS als auch Clopidogrel verschrieben bekommen haben. Eine einzige Person (0,4%) nahm ASS und Ticagrelor ein. Nur bei einer der 169 Personen (0,4%) konnte der genaue Wirkstoff nicht eruiert werden. Die Verteilung der verschiedenen Wirkstoffgruppen wurde in Tabelle 16 zusammengefasst und in Abbildung 18 wiederum graphisch mittels eines Balkendiagramms dargestellt.

Thrombozytenfunktionshemmer	Beim Follow-Up
ASS	31,4% (n=87)
Clopidogrel	26,4% (n=73)
ASS und Clopidogrel	2,5% (n=7)
ASS und Ticagrelor	0,4% (n=1)
Gesamt	61,0% (n=169)

**Tabelle 16: Wirkstoffgruppen der Thrombozytenfunktionshemmer beim Follow-Up**



**Abbildung 16: Wirkstoffgruppen der Thrombozytenfunktionshemmer beim Follow-Up**

Beim Follow-Up nahmen 18,1% (n=50) der Kohorte ein orales Antikoagulans ein. Ein NOAK wurde von 10,1% (n=28) und ein Vitamin-K-Antagonist von 7,6% (n=21) der Patient\*innen verwendet (Tabelle 17). Bei einer Person war im MEDOCS kein genauer Wirkstoff angegeben.

Orale Antikoagulation	Beim Follow-Up
NOAK	10,1% (n=28)
Vitamin-K-Antagonist	7,6% (n=21)
Gesamt	18,1% (n=50)

**Tabelle 17: Wirkstoffgruppen der oralen Antikoagulantien beim Follow-Up**

Insgesamt konnten 44,4% (n=123) der Patient\*innen identifiziert werden, welche zum Zeitpunkt des Follow-Ups regelmäßig Lipidsenker einnahmen. Wiederum waren die Statine mit 40,8% die dominierende Wirkstoffgruppe. Weitere 2,2% (n=6) nahmen den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib ein. Sowohl ein Statin als auch Ezetimib wurde von 1,4% (n=4) der Kohorte verwendet (Tabelle 18).

<b>Lipidsenker</b>	<b>Beim Follow-Up</b>
<b>Statin</b>	40,8% (n=113)
<b>Statin und Ezetimib</b>	1,4% (n=4)
<b>Ezetimib</b>	2,2% (n=6)
<b>Gesamt</b>	44,4% (n=123)

**Tabelle 18: Wirkstoffgruppen der Lipidsenker beim Follow-Up**

Zum Zeitpunkt des Follow-Ups waren 18,8% (n=52) des Kollektivs auf orale Antidiabetika und 14,8% (n=41) auf subkutane Insulininjektionen angewiesen.

### 3.2.1.3 (Zerebro-) Vaskuläre Reevents und Folgeerkrankungen

In Tabelle 19 wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patient\*innen, welche in der Zeit nach dem Index Event (zerebro-) vaskuläre Rezidivereignisse und Folgeerkrankungen erlitten haben, aufgelistet. Bei insgesamt 14,9% (n=41) der Kohorte lag zum Zeitpunkt des Follow-Ups eine floride Krebserkrankung vor. Eine Demenz wurde bei 11,7% (n=33) der Patient\*innen im weiteren Lebensverlauf nach dem Index Event diagnostiziert.

<b>(Zerebro-)Vaskuläre Reevents und Folgeerkrankungen</b>	<b>Relative und absolute Häufigkeiten der betroffenen Patient*innen</b>
TIA (mind. 1)	7,6% (n=21)
Ischämischer Hirninfarkt (mind.1)	19,5% (n=54)
Intrakranielle Blutungen	9,4% (26)
Amaurosis fugax	0,4% (n=1)
Myocardinfarkt (mind 1)	5,8% (n=16)
Extremitätenischämie	1,4% (n=4)
Anderes vaskuläres Ereignis (mind 1)	10,8% (n=30)
Multiple Ereignisse (mind. 2)	14,4% (n=40)
Floride Krebserkrankung	14,9% (n=41)
Demenz	11,7% (n=33)

**Tabelle 19: (Zerebro-)Vaskuläre Reevents und Folgeerkrankungen im Patient\*innenkollektiv**

Insgesamt ist es bei 41,5% (n=115) der Kohorte, davon waren 37 weiblich und 78 männlich, zu mindestens einem (zerebro-) vaskulären Rezidivereignis gekommen (Abbildung 19). Von multiplen Ereignissen waren 14,4% (n=40), darunter 17 Frauen und 23 Männer, betroffen. Der Geschlechterunterschied erwies sich sowohl bei den vaskulären Reevents (p=0,840) als auch bei den multiplen Ereignissen (p=0,160) als nicht signifikant.

Zum Zeitpunkt des ersten (zerebro-) vaskulären Rezidivereignisses lag das Alter im Durchschnitt bei 73,4 Jahren (SD ± 11,1). Die zum Zeitpunkt des ersten Reevents jüngste Person war 23,8 und die älteste 95,6 Jahre alt (Tabelle 20).

Alter zum Zeitpunkt des ersten (zerebro-) vaskulären Rezidivereignisses	
Mittelwert	73,4 Jahre
Standardabweichung	11,1 Jahre
Median	74,1 Jahre
Minimum	32,8 Jahre
Maximum	95,6 Jahre

Tabelle 20: Alter zum Zeitpunkt des ersten (zerebro-) vaskulären Rezidivereignisses

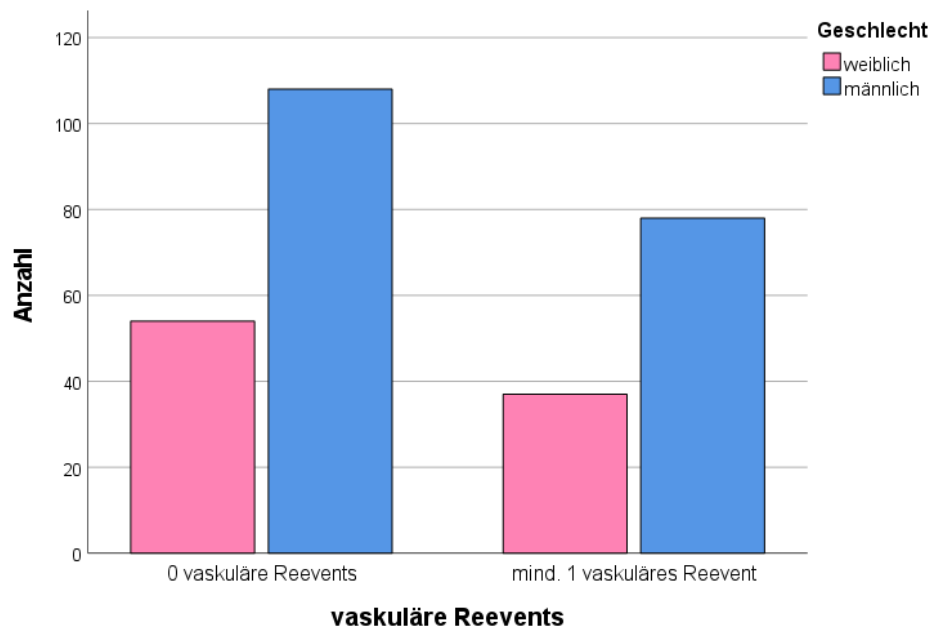


Abbildung 17: Geschlechterverteilung der vaskulären Rezidivereignisse

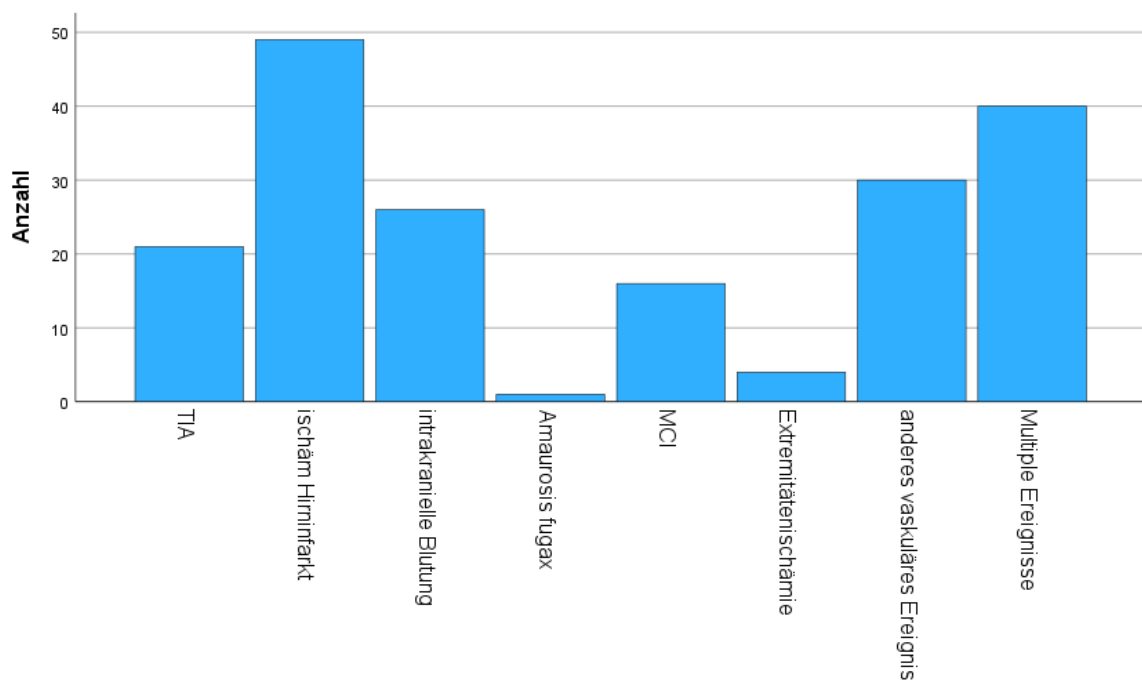
Das mit Abstand häufigste (zerebro-)vaskuläre Rezidivereignis in der Kohorte war der ischämische Hirninfarkt. Insgesamt 19,5% (n=54) der Patient\*innen haben mindestens einen ischämischen Schlaganfall in der Zeit nach dem RSSI erlitten. Von den insgesamt 277 Patient\*innen waren 15,5% (n=43) von nur einem einzigen ischämischen Hirninfarkt betroffen. Bei 3,2% (n=9) der Kohorte sind zwei und bei einer einzigen Person sogar drei ischämische Schlaganfälle im weiteren Lebensverlauf aufgetreten. Somit ist es nach dem RSSI insgesamt zu 65 ischämischen Schlaganfällen im Patient\*innenkollektiv gekommen.

Eine intrakranielle Blutung (intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen, Subduralhämatome) ist bei insgesamt 9,4% (n=26) der Patient\*innen aufgetreten. Unter diesen 26 intrakraniellen Blutungen waren 14 intrazerebrale bzw. parenchymale Blutungen,

7 Subduralhämatome und 5 Subarachnoidalblutungen. Von mindestens einer transitorisch ischämischen Attacke waren 7,6% (n=21) der Kohorte betroffen. Drei Patient\*innen bzw. 1,1% des Kollektivs haben zwei TIAs und eine einzige Person hat insgesamt vier TIAs erlitten. Insgesamt gab es also 27 TIAs in der Kohorte.

Mindestens einen Myocardinfarkt haben 5,8% (n=16) der Patient\*innen in der Zeit nach dem RSSI erlitten. Zwei Personen, 0,7% des Kollektivs, waren von jeweils zwei Herzinfarkten betroffen, womit sich insgesamt 18 MCIs ereignet haben. Zu einer Extremitätenischämie ist es insgesamt bei nur 1,4% (n=4) des Kollektivs gekommen. Eine Amaurosis fugax ist nur bei einer einzigen Person (0,4%) diagnostiziert worden.

Die Verteilung der (zerebro-) vaskulären Rezidivereignisse wurde in [Abbildung 20](#) zur besseren Übersicht mittels Balkendiagramm dargestellt.



**Abbildung 18: Anzahl der von (zerebro-) vaskulären Reevents betroffenen Patient\*innen**

Mindestens ein anderes vaskuläres Ereignis ist bei 10,8% (n=30) der Patient\*innen vorgekommen. Insgesamt sind im Patient\*innenkollektiv 37 andere vaskuläre Reevents aufgetreten. Diese wurden in [Tabelle 21](#) zusammenfassend dargestellt. Pulmonalarterienembolien (PAE) waren gefolgt von den tiefen Venenthrombosen und den Aortenaneurysmen die häufigsten Vertreter in dieser Gruppe.

<b>Andere vaskuläre Ereignisse</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>
<b>Pulmonalarterienembolie (PAE)</b>	13
<b>Tiefe Venenthrombose (TVT)</b>	6
<b>Aortenaneurysma</b>	5
<b>Extrakranieller Gefäßverschluss</b>	4
<b>Muskelvenenthrombose</b>	2
<b>Abdominelle Blutung</b>	2
<b>Aortendissektion</b>	1
<b>ACI-Aneurysma</b>	1
<b>Verschluss A. ophthalmica</b>	1
<b>Pfortaderthrombose</b>	1
<b>Venenasthrombose im Auge</b>	1
<b>Gesamt</b>	<b>37</b>

**Tabelle 21: Andere vaskuläre Ereignisse**

Die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme an der Neurologie Graz aufgrund des RSSIs und dem ersten (zerebro-) vaskulären Rezidivereignis betrug in der Kohorte durchschnittlich 1519 Tage bzw. 4,2 Jahre (SD  $\pm$  1275 Tage bzw. 3,5 Jahre). Die Spannweite reichte von 0-4991 Tagen bzw. ungefähr 0-13,7 Jahren (Tabelle 22).

<b>Zeit zwischen Datum der Aufnahme und erstem (zerebro-)vaskulären Rezidivereignis</b>	
<b>Mittelwert</b>	1519 Tage / 4,2 Jahre
<b>Median</b>	1277 Tage / 3,5 Jahre
<b>Standardabweichung</b>	1275 Tage / 3,5 Jahre
<b>Minimum</b>	0 Tage / 0 Jahre
<b>Maximum</b>	4991 Tage / 13,7 Jahre

**Tabelle 22: Zeit zwischen dem Datum der Aufnahme an der Neurologie Graz und dem erstem (zerebro-)vaskulären Rezidivereignis**

### 3.2.1.4 Todesursachen

Insgesamt stellte sich bei der retrospektiven Datenanalyse sowie der Telefonumfrage heraus, dass mittlerweile 19,3% (n=64) der 331 Patient\*innen mit Sicherheit verstorben waren. Die verschiedenen Todesursachen, welche allerdings nur bei 10,3% (n=34) der Personen identifiziert werden konnten, sind Tabelle 23 zu entnehmen.

<b>Todesursachen</b>	<b>Absolute Häufigkeiten</b>
<b>Kardiogener Schock/Herz-Kreislauf-Versagen</b>	2,1% (n=7)
<b>Intrakranielle Blutung</b>	1,8% (n=6)
<b>Pneumonie</b>	1,5% (n=5)
<b>Krebserkrankung</b>	1,2% (n=4)
<b>Sepsis</b>	0,9% (n=3)
<b>Ischämischer Hirninfarkt (Makroangiopathie)</b>	0,6% (n=2)
<b>COPD-Exazerbation</b>	0,6% (n=2)
<b>Schädel-Hirn-Trauma (SHT)</b>	0,3% (n=1)
<b>Hirnödem</b>	0,3% (n=1)
<b>Endokarditis (multiple septische Embolien)</b>	0,3% (n=1)
<b>Epileptischer Anfall</b>	0,3% (n=1)
<b>Gastrointestinale Blutung</b>	0,3% (n=1)
<b>Gesamt</b>	<b>10,3% (n=34)</b>

**Tabelle 23: Todesursachen**

Der genaue Todeszeitpunkt konnte bei insgesamt 10,6% (n=35) der Patient\*innen im MEDOCS-System gefunden werden. Die durchschnittliche Dauer zwischen dem Index Event und dem Todeszeitpunkt betrug 2196 Tage bzw. 6,0 Jahre (SD  $\pm$  1530 Tage bzw. 4,2 Jahre). Die deskriptive Statistik der Zeit zwischen dem Index Event und dem Todeszeitpunkt wurde in Tabelle 24 nochmals zusammengefasst.

<b>Zeit zwischen dem Index Event und dem Todeszeitpunkt</b>	
<b>Mittelwert</b>	2196 Tage bzw. 6,0 Jahre
<b>Standardabweichung</b>	1530 Tage bzw. 4,2 Jahre
<b>Median</b>	1982 Tage bzw. 5,4 Jahre
<b>Minimum</b>	12 Tage bzw. 0,03 Jahre
<b>Maximum</b>	5240 Tage bzw. 14,4 Jahre

**Tabelle 24: Zeit zwischen dem Index Event und dem Todeszeitpunkt**

### 3.2.1.5 Aktuelle Laborparameter

Um die Werte für LDL, Kreatinin, HbA1c und die GFR zu ermitteln, wurden die aktuellsten Laboruntersuchungen der Patient\*innen im MEDOCS-System durchgesehen. Zwischen dem Datum der Aufnahme an der Universitätsklinik für Neurologie Graz im Rahmen des Indexevents und dem aktuellsten Labor (Tabelle 25) lagen im Durchschnitt 1858 Tage bzw. 5,1 Jahre (SD  $\pm$  1698 Tage bzw. 4,7 Jahre).

<b>Zeit zwischen dem Index Event und der aktuellsten Laboruntersuchung</b>	
<b>Mittelwert</b>	1858 Tage bzw. 5,1 Jahre
<b>Standardabweichung</b>	1698 Tage bzw. 4,7 Jahre
<b>Median</b>	1429 Tage bzw. 3,9 Jahre
<b>Minimum</b>	0 Tage bzw. 0 Jahre
<b>Maximum</b>	5352 Tage bzw. 14,7 Jahre

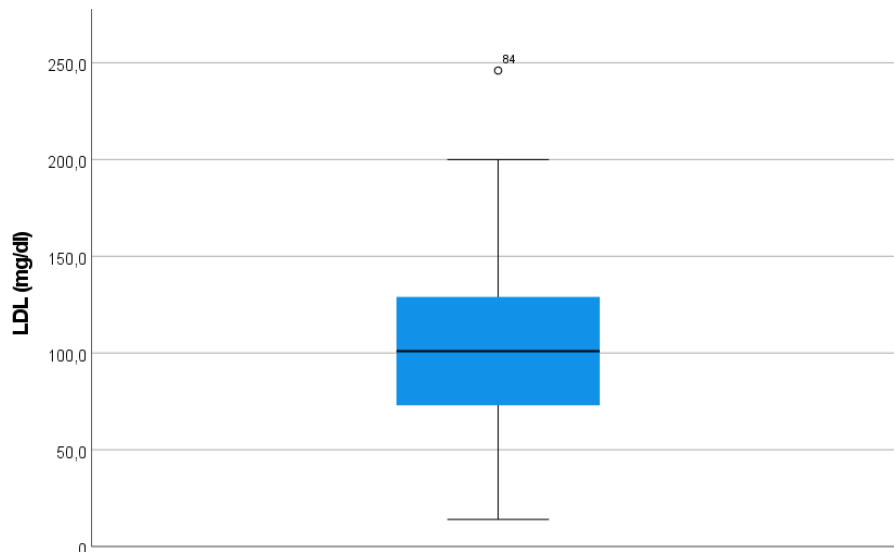
**Tabelle 25: Zeit zwischen dem Index Event und der aktuellsten Laboruntersuchungen**

In Tabelle 26 wurden die Mittelwerte inkl. der Standardabweichungen sowie die Spannweite (Minimum und Maximum) und der Median der untersuchten Parameter zusammengefasst. Auch hier konnten wiederum nicht bei allen Patient\*innen der Kohorte die benötigten Informationen gefunden werden, weshalb auch die Gesamtwerte angegeben wurden. Zur besseren Übersicht wurde für alle untersuchten Laborwerte auch jeweils ein Boxplot erstellt (Abbildung 21-24).

Laborparameter	LDL (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	HbA1c (%)
Mittelwert	102,15	1,21	67,27	6,43
SD	38,48	0,97	23,16	1,62
Median	139,00	0,98	69,87	8,20
Minimum	14,00	0,44	6,10	4,80
Maximum	246,00	8,24	120,49	13,90
Gesamtwerte	214	330	318	201

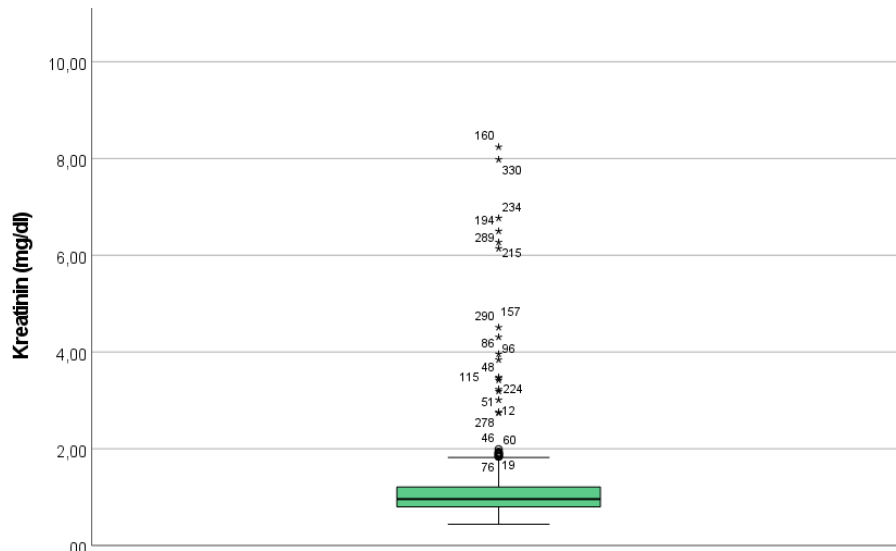
**Tabelle 26: Aktuellste Laborparameter (LDL, Kreatinin, GFR, HbA1c)**

Für das Low Density Lipoprotein (LDL) konnten insgesamt 214 aktuelle Laborwerte gefunden werden. Der Mittelwert von diesen war 102,15 mg/dl (SD ± 38,48). Die Spannweite des LDL bei den Patient\*innen ging von 14,0 bis 246 mg/dl.



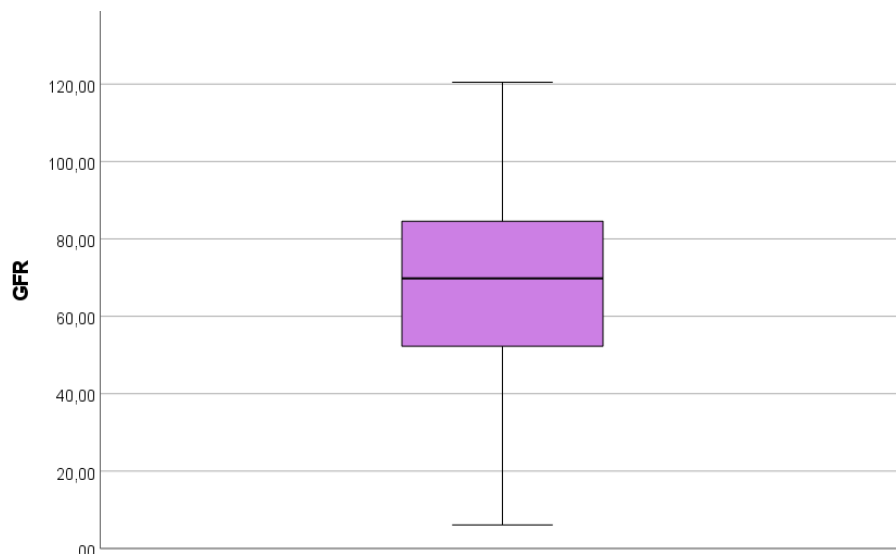
**Abbildung 19: Boxplotdarstellung der LDL-Werte (mg/dl)**

Aktuelle Kreatininwerte konnten bei 330 Patient\*innen ermittelt werden. Der Mittelwert lag bei 1,21 mg/dl (SD  $\pm$  0,97). Der niedrigste Kreatininwert in der Kohorte war 0,44 mg/dl und der höchste 8,24 mg/dl.



**Abbildung 20: Boxplotdarstellung der Kreatininwerte (mg/dl)**

Insgesamt konnten 318 Werte für die glomeruläre Filtrationsrate bei der retrospektiven Datenanalyse ausfindig gemacht werden. Durchschnittlich betrug diese 67,27 ml/min//1,73m<sup>2</sup> (SD  $\pm$  23,16). Die Spannweite der eGFR reichte von 6,1 – 120,49 ml/min//1,73m<sup>2</sup>.



**Abbildung 21: Boxplotdarstellung der eGFR-Werte (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)**

Für das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) wurden 201 Laborwerte gefunden. Dieses betrug im Mittel 6,43% (SD  $\pm$  1,62). Der höchste HbA1c Wert lag bei 13,9% und der niedrigste bei 4,8%.

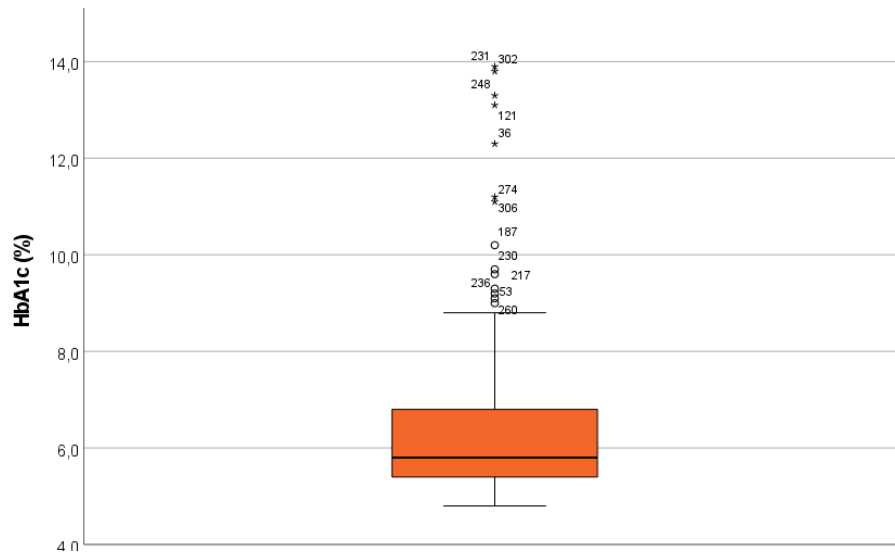


Abbildung 22: Boxplotdarstellung der HbA1c-Werte (%)

### 3.2.1.6 Patient\*innen mit zerebrovaskulären Rezidivereignissen

Jene 83 Patient\*innen, welche nach dem Index Event mindestens ein zerebrovaskuläres Rezidivereignis (TIA, ischämischer Schlaganfall, intrakranielle Blutung) erlitten haben, wurden im Rahmen der Datenauswertung nochmals genauer auf Auffälligkeiten bezüglich der ermittelten Parameter untersucht. Von diesen 83 Personen waren 31,3% (n=26) Frauen und 68,7% (n=57) Männer.

Die Verteilung der vaskulären Risikofaktoren bei diesen Patient\*innen zum Zeitpunkt des RSSIs und des Follow-Ups wurde in Tabelle 27 zusammengefasst. Auffallend ist, dass bereits beim Index Event 90,4% (n=75) der Patient\*innen einen arteriellen Hypertonus hatten. Neu entstanden ist dieser bei 4,8% (n=4). Die Hyperlipidämie war zum Zeitpunkt des RSSI mit 72,3% (n=60) der zweithäufigste Risikofaktor, gefolgt vom Diabetes Mellitus mit 31,3% (n=26). Neu hat sich die Hyperlipidämie bei 7,2% (n=6) und der Diabetes Mellitus bei 12,0% (n=10) entwickelt.

Vaskuläre Risikofaktoren	Beim RSSI	Neu im FU
Arterieller Hypertonus	90,4% (n=75)	4,8% (n=4)
Diabetes Mellitus	31,3% (n=26)	12,0% (n=10)
Hyperlipidämie	72,3% (n=60)	7,2% (n=6)
KHK	9,6% (n=8)	14,5% (n=12)
pAVK	4,8% (n=4)	10,8% (n=9)
VHFA	16,9% (n=14)	15,7% (n=13)
Extrakranielle Stenose	14,5% (n=12)	26,5% (n=22)
Intrakranielle Makroangiopathie	10,8% (n=9)	8,4% (n=7)

**Tabelle 27: Vaskuläres Risikoprofil der Patient\*innen mit zerebrovaskulären Reevents zum Zeitpunkt des RSSI und beim Follow-Up**

Die Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung an der Universitätsklinik für Neurologie Graz nach dem RSSI wurde wiederum mit dem aktuellsten Arztbrief im MEDOCS-System verglichen. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Arzneimittelgruppen wurden in Tabelle 28 aufgelistet. Da beim Follow-Up nicht alle gesuchten Informationen gefunden werden konnten, wurden auch die fehlenden Werte angegeben.

Medikation	Beim RSSI	Im FU	Fehlend im FU
Antihypertensiva	86,7% (n=72)	81,9% (n=68)	6,0% (n=5)
Thrombozytenfunktionshemmer	88,0% (n=73)	67,5% (n=56)	6,0% (n=5)
Orale Antikoagulation	13,3% (n=11)	16,9% (n=14)	2,4% (n=2)
Lipidsenker	68,7% (n=57)	53,0% (n=44)	6,0% (n=5)
Orale Antidiabetika	18,1% (n=15)	22,9% (n=19)	4,8% (n=4)
Insulin	10,8% (n=9)	13,3% (n=11)	4,8% (n=4)

**Tabelle 28: Medikation der Patient\*innen mit zerebrovaskulären Rezidivereignissen zum Zeitpunkt des RSSI und beim Follow-Up**

Mindestens ein Antihypertensivum wurde zum Zeitpunkt der Entlassung von 68,7% (n=72) und beim Follow-Up von 81,9% (n=68) der insgesamt 83 Patient\*innen eingenommen.

Zum Zeitpunkt des Indexevents waren Thrombozytenfunktionshemmer mit 88,0% (n=73) die am häufigsten verschriebene Medikamentengruppe bei den Patient\*innen mit zerebrovaskulären Reevents. Insgesamt nahmen 54,2% (n=45) ASS, 24,1% (n=20) Clopidogrel und 9,6% (n=8) sowohl ASS als auch Clopidogrel ein. Beim Follow-Up waren Thrombozytenfunktionshemmer bei 67,5% (n=56) Teil der regelmäßigen Medikation, wobei 24,1% (n=20) ASS, 38,6% (n=32) Clopidogrel und 4,8% (n=4) beide, also ASS und Clopidogrel, verschrieben bekommen haben.

Eine orale Antikoagulation wurde zwischen 2008 und 2013 von 13,3% (n=11) eingenommen. 2,4% (n=2) verwendeten ein NOAK und 10,8% (n=9) einen Vitamin-K-Antagonisten. Beim Follow-Up nahmen insgesamt 16,9% (n=14) eine OAK ein. Ein NOAK wurde an 9,6% (n=8) und ein Vitamin-K-Antagonist an 6,0% (n=5) verschrieben. Bei einer Person war der genaue Wirkstoff nicht angegeben.

Lipidsenker wurden zum Zeitpunkt der Entlassung an 68,7% (n=57) der 83 Patient\*innen verordnet. Beim Follow-Up wurde diese von 53,0% (n=44) eingenommen. Die

verschiedenen Wirkstoffe sind Tabelle 29 zu entnehmen, wobei zu erwähnen ist, dass die Statine zu beiden Zeitpunkten mit Abstand am häufigsten waren.

Lipidsenker	Beim RSSI	Im FU
Statine	66,3% (n=55)	43,3% (n=36)
Fibrat	2,4% (n=2)	0% (n=0)
Ezetimib	0% (n=0)	4,8% (n=4)
Statin und Ezetimib	0% (n=0)	4,8% (n=4)

**Tabelle 29: Verteilung der Wirkstoffgruppen der Lipidsenker bei den Patient\*innen mit zerebrovaskulären Rezidiven zum Zeitpunkt des RSSI und beim Follow-Up**

Die deskriptive Statistik für die untersuchten Laborparameter (LDL, Kreatinin, eGFR, HbA1c) wurde in der Tabelle 30 zusammengefasst. Wiederum wurde aufgrund von einzelnen fehlenden Werten auch die Gesamtmenge angegeben.

Laborparameter	LDL (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	HbA1c (%)
Mittelwert	97,00	1,30	64,28	6,60
SD	44,00	1,14	24,49	1,40
Median	95,00	0,99	69,02	6,20
Minimum	20,00	0,51	6,21	5,20
Maximum	246,00	7,98	110,49	12,30
Gesamtwerte	51	83	83	51

**Tabelle 30: Laborparameter der Patient\*innen mit zerebrovaskulären Rezidivereignissen**

Von den 83 Patient\*innen waren 41,0% (n=34) von multiplen (zerebro-) vaskulären Rezidivereignissen betroffen. Mindestens einen Myocardinfarkt haben 8,4% (n=7) erlitten. Eine Amaurosis fugax ist nur bei einer einzigen Person diagnostiziert worden. Eine Extremitätenischämie hat sich in dieser Untergruppe nicht ereignet. Von mindestens einem anderen vaskulären Ereignis waren 13,3% (n=11) betroffen. Eine floride Krebserkrankung hatten beim RSSI 2,4% (n=2) und beim Follow-Up 7,2% (n=6). Bei 2,4% (n=2) lag bereits

eine diagnostizierte Demenz vor. Neu hat sich diese bei 15,7% (n=13) entwickelt. Insgesamt 26,5% (n=22) haben vor dem RSSI mindestens einen ischämischen Schlaganfall bzw. mindestens eine TIA erlitten. Mit Sicherheit verstorben waren zum Zeitpunkt des Follow-Ups 21,7% (n=18).

In Tabelle 34 wurde die Gruppe mit zerebrovaskulären Reevents (TIAs, ischämische Schlaganfälle, intrakranielle Blutungen), in Tabelle 35 die Gruppe mit ischämischen zerebralen Reevents (TIAs, ischämische Schlaganfälle) und in Tabelle 36 die Gruppe mit intrakraniellen Blutungen genauer auf Zusammenhänge untersucht. Dafür wurden neben demographischen Variablen auch die verschiedenen Lokalisationen der Indexevents, die vaskulären Risikofaktoren sowie die Laborparameter der Patient\*innen analysiert.

Bei den Berechnungen konnte ein Zusammenhang zwischen der FU-Zeit, sowie RSSIs im Thalamus- (**p=0,040**) und Hirnstammbereich (**p=0,034**) und dem Auftreten von zerebrovaskulären Reevents (**p=0,004**) entdeckt werden.

Auch bei den ischämischen zerebralen Reevents stellte sich ein Zusammenhang mit der FU-Zeit heraus (**p=0,003**). Außerdem treten diese häufiger bei Patient\*innen mit DM (**p=0,022**) sowie hohen HbA1c-Werten (**p=0,006**) auf.

Hohe HbA1c Werte spielen weiters auch bei der Gruppe mit intrakraniellen Blutungen eine Rolle (**p=0,029**).

Alle anderen untersuchten Zusammenhänge stellten sich im Rahmen der Berechnungen als nicht statistisch signifikant (**p>0,5**) heraus.

### 3.2.1.7 Patient\*innen ohne zerebrovaskuläre Rezidivereignisse

Insgesamt 194 Patient\*innen der Kohorte waren von keinen zerebrovaskulären Rezidivereignissen (TIA, ischämischer Schlaganfall, intrakranielle Blutung) betroffen. Von diesen waren 33,5% (n=65) weiblich und 66,5% (n=129) männlich.

In Tabelle 31 wurde die Verteilung der vaskulären Risikofaktoren dieser Patient\*innen zum Zeitpunkt des Indexevents und beim Follow-Up zusammenfassend dargestellt.

Vaskuläre Risikofaktoren	Beim RSSI	Neu im FU	Fehlend im FU
Arterieller Hypertonus	82,5% (n=160)	5,2% (n=10)	0,5% (n=1)
Diabetes Mellitus	25,3% (n=49)	7,2% (n=14)	0,5% (n=1)
Hyperlipidämie	62,9 (n=122)	6,7% (n=13)	0,5% (n=1)
KHK	10,3% (n=20)	13,9% (n=27)	0,5% (n=1)
pAVK	7,7% (n=15)	9,3% (n=18)	0,5% (n=1)
VHFA	11,9% (n=23)	10,3% (n=20)	0,5% (n=1)
Extrakranielle Stenose	18,0% (n=35)	8,8% (n=17)	0,5% (n=1)
Intrakranielle Makroangiopathie	9,3% (n=18)	2,1% (n=4)	0,5% (n=1)

**Tabelle 31: Vaskuläres Risikoprofil der Patient\*innen ohne zerebrovaskuläre Rezidivereignisse zum Zeitpunkt des RSSIs und beim Follow-Up**

Auch bei dieser Gruppe war der arterielle Hypertonus mit 82,5% (n=160) der häufigste Risikofaktor zum Zeitpunkt des RSSI, gefolgt von der Hyperlipidämie mit einem Anteil von 62,9% (n=122) und dem Diabetes Mellitus mit 25,3% (n=49). Neu entwickelt hat sich der Hypertonus bei 5,2% (n=10), die Hyperlipidämie bei 6,7% (n=13) und der Diabetes Mellitus bei 7,2% (n=14) der Patient\*innen.

Von den 194 Patient\*innen hatten 19,6% (n=38) bereits einen und 2,6% (n=5) mehrere ischämische Schlaganfälle bzw. TIAs vor dem RSSI erlitten. Zum Zeitpunkt des Indexevents lag bei 2,6% (n=5) und beim Follow-Up bei 18,0% (n=35) eine floride Krebserkrankung vor. Von einer Demenz waren zum Zeitpunkt des RSSIs 2,6% (n=5) betroffen. Neu entwickelt hat sich diese bei 9,8% (n=19). Mit Sicherheit verstorben waren zum Zeitpunkt des Follow-Ups 21,6% (n=42) der 194 Patient\*innen.

Die Medikation zum Zeitpunkt des RSSIs und beim Follow-Up der Patient\*innen ohne zerebrovaskuläre Reevents ist Tabelle 32 zu entnehmen.

<b>Medikation</b>	<b>Beim RSSI</b>	<b>Im FU</b>	<b>Fehlend im FU</b>
<b>Antihypertensiva</b>	75,3% (n=146)	68,6% (n=133)	10,3% (n=20)
<b>Thrombozytenfunktionshemmer</b>	88,1% (n=171)	58,2% (n=113)	9,3% (n=18)
<b>Orale Antikoagulation</b>	11,3% (n=22)	18,6% (n=36)	10,3% (n=20)
<b>Lipidsenker</b>	56,2% (n=109)	40,7% (n=79)	10,8% (n=21)
<b>Orale Antidiabetika</b>	14,4% (n=28)	17,0% (n=33)	9,3% (n=18)
<b>Insulin</b>	12,4% (n=24)	15,5% (n=30)	8,3% (n=16)

**Tabelle 32: Medikation der Patient\*innen ohne zerebrovaskuläre Rezidivereignisse zum Zeitpunkt des RSSIs und beim Follow-Up**

Antihypertensiva wurden zum Zeitpunkt der Entlassung nach dem RSSI von 75,3% (n=146) der Patient\*innen eingenommen. Beim Follow-up waren es 68,6% (n=133).

Die Thrombozytenfunktionshemmer wurden zum Zeitpunkt der Entlassung nach dem Indexevent am häufigsten verordnet. Von den 88,1% (n=171) nahmen 54,1% (n=105) ASS, 24,7% (n=48) Clopidogrel und 9,3% (n=18) sowohl ASS als auch Clopidogrel ein. Zum Zeitpunkt des Follow-Ups waren Thrombozytenfunktionshemmer bei 58,2% (n=113) der Patient\*innen ohne (zerebro-) vaskuläre Reevents Teil der regelmäßigen Medikation. Davon verwendeten 34,7% (n=67) ASS, 21,2% (n=41) Clopidogrel und 1,6% (n=3) beide, also ASS und Clopidogrel. Eine einzige Person nahm ASS und Ticagrelor ein (0,5%).

Nach dem RSSI sind 11,3% (n=22) auf eine orale Antikoagulation eingestellt worden. Ein NOAK wurde von 1,5% (n=3) und ein Vitamin-K-Antagonist von 9,8% (n=19) verwendet. Zum Zeitpunkt des Follow-Ups nahmen 18,6% (n=36) eine orale Antikoagulation ein. Ein NOAK wurde 10,3% (n=20) und ein Vitamin-K-Antagonist 8,2% (n=16) der Patient\*innen verschrieben.

Lipidsenker waren zur Zeit der Entlassung nach dem RSSI bei 56,2% (n=109) der Patient\*innen Teil der regelmäßigen Medikation. Statine wurden von 55,2% (107) und Fibrate von 1,0% (n=2) eingenommen. Beim Follow-Up verwendeten insgesamt 40,7% (n=79) Lipidsenker. Wiederum waren die Statine mit 39,7% (n=77) die häufigsten Vertreter. Den restlichen 2 Patient\*innen (1,0%) wurde Ezetimib verschrieben.

In Tabelle 33 wurden die untersuchten Laborparameter (LDL, Kreatinin, eGFR, HbA1c) der 194 Patient\*innen ohne zerebrovaskuläre Rezidivereignisse zusammengefasst. Wiederum wurde aufgrund von einzelnen fehlenden Werten auch die Gesamtmenge angegeben.

<b>Laborparameter</b>	<b>LDL (mg/dl)</b>	<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>HbA1c (%)</b>
<b>Mittelwert</b>	98,80	1,23	67,33	6,50
<b>SD</b>	38,300	1,00	23,42	1,60
<b>Median</b>	95,00	0,97	69,74	5,80
<b>Minimum</b>	14,00	0,44	6,10	4,80
<b>Maximum</b>	191,00	8,24	120,49	13,80
<b>Gesamtwerte</b>	117	194	189	108

**Tabelle 33: Laborparameter der Patient\*innen ohne zerebrovaskuläre Rezidivereignisse**

	<b>Alle Patient*innen mit FU (n=277)</b>	<b>Zerebro- vaskuläre Reevents (n=83)</b>	<b>Keine zerebro- vaskulären Reevents (n=194)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Demographie</b>				
Alter (Jahre)	67,0 (12,0)	69,2 (10,1)	66,0 (12,6)	0,104
Männlich	67,1% (186)	68,7% (n=57)	66,5% (n=129)	0,723
Follow-Up Zeit (Tage)	2351 (1558)	2728 (1461)	2351 (1556)	<b>0,004</b>
<b>Lokalisation</b>				
Capsula interna	7,9% (n=22)	10,8% (n=9)	6,7% (n=13)	0,243
Corona radiata	31,4% (n=87)	31,3% (n=26)	31,4% (n=61)	0,985
Hirnstamm	25,3% (n=70)	33,7% (n=28)	21,6% (n=42)	<b>0,034</b>
Stammganglien	13,4% (n=37)	8,4% (n=7)	15,5% (n=30)	0,115
Thalamus	22,0% (n=61)	15,7% (n=13)	24,7% (n=48)	<b>0,040</b>
Vordere Zirkulation	52,7% (146)	50,6% (n=42)	53,6% (n=104)	0,646
Hintere Zirkulation	47,3% (131)	49,4% (n=41)	46,4% (n=90)	0,646
<b>Risikofaktoren</b>				
Arterieller Hypertonus	84,8% (n=235)	90,4% (n=75)	82,5% (n=160)	0,094
Diabetes Mellitus	27,1% (75)	31,3% (n=26)	25,3% (n=49)	0,298
Hyperlipidämie	65,7% (n=182)	72,3% (n=60)	62,9% (n=122)	0,131
Koronare Herzkrankheit	10,1% (n=28)	9,6% (n=8)	10,3% (n=20)	0,865
pAVK	6,9% (n=19)	4,8% (n=4)	7,7% (n=15)	0,380
VHFA	13,4% (n=37)	16,9% (n=14)	11,9% (n=23)	0,261
Extrakranielle Stenose	17,0% (n=47)	14,5% (n=12)	18,0% (n=35)	0,467
Intrakr. Makroangiop.	9,7% (n=27)	10,8% (n=9)	9,3% (n=18)	0,687
Nikotinabusus	26,7% (n=74)	25,3% (n=21)	27,3% (n=53)	0,450
<b>Laborparameter</b>				
LDL (mg/dl)	98,40 (39,90)	97,00 (44,00)	98,80 (38,30)	0,681
Kreatinin (mg/dl)	1,25 (1,04)	1,30 (1,14)	1,23 (1,00)	0,916
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	66,40 (23,75)	64,28 (24,49)	67,33 (23,42)	0,485
HbA1c (%)	6,50 (1,60)	6,60 (1,40)	6,50 (1,60)	0,208

**Tabelle 34: Zusammenhänge mit zerebrovaskulären Reevents**

	<b>Alle Patient*innen mit FU (n=277)</b>	<b>Ischämische zerebrale Reevents (n=69)</b>	<b>Keine ischäm. zerebralen Reevents (n=208)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Demographie</b>				
Alter (Jahre)	67,0 (12,0)	68,1 (9,5)	66,6 (12,7)	0,660
Männlich	67,1% (186)	69,6% (n=48)	66,3% (n=138)	0,622
Follow-Up Zeit (Tage)	2351 (1558)	2356 (1561)	2351 (1556)	<b>0,003</b>
<b>Lokalisation</b>				
Capsula interna	7,9% (n=22)	13,0% (n=9)	6,3% (n=13)	0,071
Corona radiata	31,4% (n=87)	30,4% (n=21)	31,7% (n=66)	0,841
Hirnstamm	25,3% (n=70)	33,3% (n=23)	22,6% (n=47)	0,075
Stammganglien	13,4% (n=37)	7,2% (n=5)	15,4% (n=32)	0,085
Thalamus	22,0% (n=61)	15,9% (n=11)	24,0% (n=50)	0,063
Vordere Zirkulation	52,7% (146)	50,7% (n=35)	53,4% (n=111)	0,703
Hintere Zirkulation	47,3% (131)	49,3% (n=34)	46,6% (n=97)	0,703
<b>Risikofaktoren</b>				
Arterieller Hypertonus	84,8% (n=235)	89,9% (n=62)	83,2% (n=173)	0,180
Diabetes Mellitus	27,1% (75)	37,7% (n=26)	23,6% (n=49)	<b>0,022</b>
Hyperlipidämie	65,7% (n=182)	73,9% (n=51)	63,0% (n=131)	0,097
Koronare Herzkrankheit	10,1% (n=28)	10,1% (n=7)	10,1% (n=21)	0,991
pAVK	6,9% (n=19)	5,8% (n=4)	7,2% (n=15)	0,687
VHFA	13,4% (n=37)	17,4% (n=12)	12,0% (n=25)	0,256
Extrakran. Stenose	17,0% (n=47)	14,5% (n=10)	17,8% (n=37)	0,527
Intrakr. Makroangiop.	9,7% (n=27)	8,7% (n=6)	10,1% (n=21)	0,734
Nikotinabusus	26,7% (n=74)	27,5% (n=19)	26,4% (n=55)	0,810
<b>Laborparameter</b>				
LDL (mg/dl)	98,40 (39,90)	91,90 (41,70)	100,60 (39,20)	0,181
Kreatinin (mg/dl)	1,25 (1,04)	1,38 (1,24)	1,21 (0,97)	0,356
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	66,40 (23,75)	62,52 (25,83)	67,71 (22,92)	0,206
HbA1c (%)	6,50 (1,60)	6,8 (1,4)	6,40 (1,60)	<b>0,006</b>

**Tabelle 35: Zusammenhänge mit ischämischen zerebralen Reevents**

	<b>Alle Patient*innen mit FU (n=277)</b>	<b>Intrakranielle Blutung (n=26)</b>	<b>Keine intrakranielle Blutung (n=251)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Demographie</b>				
Alter (Jahre)	67,0 (12,0)	69,4 (11,6)	66,7 (12,0)	0,413
Männlich	67,1% (186)	65,4% (n=17)	67,3% (n=169)	0,841
Follow-Up Zeit	2351 (1558)	2550 (1475)	2319 (1573)	0,277
<b>Lokalisation</b>				
Capsula interna	7,9% (n=22)	7,7% (n=2)	8,0% (n=20)	0,961
Corona radiata	31,4% (n=87)	34,6% (n=9)	31,1% (n=78)	0,711
Hirnstamm	25,3% (n=70)	38,5% (n=10)	23,9% (n=60)	0,104
Stammganglien	13,4% (n=37)	11,5% (n=3)	13,5% (n=34)	0,775
Thalamus	22,0% (n=61)	7,7% (n=2)	23,5% (n=59)	0,081
Vordere Zirkulation	52,7% (146)	53,8% (n=14)	52,6% (n=132)	0,903
Hintere Zirkulation	47,3% (131)	46,2% (n=12)	47,4% (n=119)	0,903
<b>Risikofaktoren</b>				
Arterieller Hypertonus	84,8% (n=235)	88,5% (n=23)	84,5% (n=212)	0,588
Diabetes Mellitus	27,1% (75)	19,2% (n=5)	27,9% (n=70)	0,344
Hyperlipidämie	65,7% (n=182)	69,2% (n=18)	65,3% (n=164)	0,691
Koronare Herzkrankheit	10,1% (n=28)	7,7% (n=2)	10,4% (n=26)	0,668
pAVK	6,9% (n=19)	0,0% (n=0)	7,6% (n=19)	0,146
VHFA	13,4% (n=37)	15,4% (n=4)	13,1% (n=33)	0,750
Extrakran. Stenose	17,0% (n=47)	11,5% (n=3)	17,5% (n=44)	0,438
Intrakr. Makroangiop.	9,7% (n=27)	15,4% (n=4)	9,2% (n=23)	0,309
Nikotinabusus	26,7% (n=74)	11,5% (n=3)	28,3% (n=71)	0,177
<b>Laborparameter</b>				
LDL (mg/dl)	98,40 (39,90)	104,00 (34,00)	97,80 (39,70)	0,683
Kreatinin (mg/dl)	1,25 (1,04)	1,50 (1,72)	1,23 (0,95)	0,596
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	66,40 (23,75)	64,22 (25,87)	66,63 (23,56)	0,929
HbA1c (%)	6,50 (1,60)	5,80 (0,90)	6,60 (1,60)	<b>0,029</b>

**Tabelle 36: Zusammenhänge mit intrakraniellen Blutungen**

### 3.2.2 Teil B: Telefonumfrage

Die telefonische Kontaktaufnahme der Patient\*innen erfolgte im Zeitraum vom 23.01.2023 bis zum 01.02.2023. Die dafür erforderlichen Telefonnummern wurden aus dem MEDOCS-System entnommen. Zu erwähnen ist, dass Angehörige der Patient\*innen nicht angerufen wurden. Insgesamt erfolgten pro Nummer maximal 3 Versuche. Zu Beginn des Gesprächs erfolgte eine kurze Aufklärung über den Inhalt der Studie sowie den Ablauf und die Dauer (ca. 10 Minuten) der Telefonumfrage mit dem im Vorhinein erstellten Fragebogen (siehe Anhang). Weiters wurden die Patient\*innen über die rechtlichen Datenschutzbestimmungen informiert und darauf hingewiesen, dass die erhobenen Daten, welche in pseudonymisierter Form gespeichert werden, auf Wunsch der Teilnehmer\*innen jederzeit wieder gelöscht werden können. Im Anschluss wurde dann das Einverständnis der Patient\*innen abgefragt. Außerdem kann die Zustimmung zur Teilnahme an der Telefonumfrage zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden.

Insgesamt konnten 79 Personen der Kohorte erreicht werden, wovon 11 nicht an der Umfrage teilnehmen wollten. Somit konnten insgesamt 68 (20,5%) Fragebögen erhoben werden. Keine bzw. eine falsche/unbesetzte Nummer war bei 142 Patient\*innen im System angegeben. Bei 40 Telefonnummern hat trotz 3 Versuchen niemand abgehoben und bei weiteren 7 Patient\*innen war die Durchführung des Fragebogens aufgrund von verschiedenen Gründen (Demenz, Schwerhörigkeit, ...) nicht möglich (Tabelle 37).

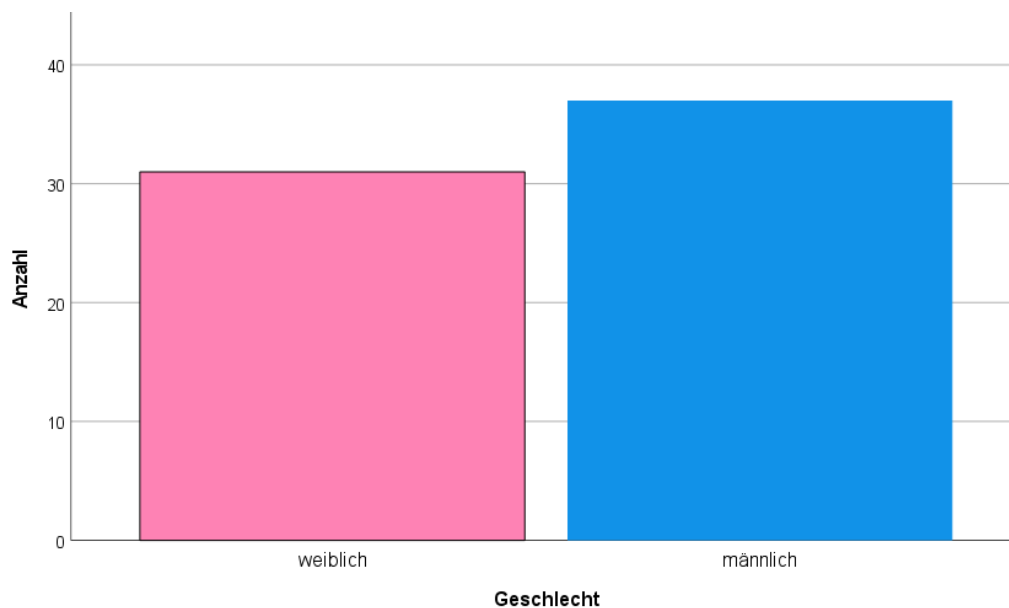
Telefonumfrage	Anzahl der Patient*innen
Erreicht	79
Teilnahme an der Umfrage	68
Teilnahme abgelehnt	11
Nicht möglich (dement, schwerhörig, ...)	7
Nicht abgehoben (3 Versuche)	40
Falsche/keine/unbesetzte Nummer	142
Verstorben	63
Gesamt	331

Tabelle 37: Aufschlüsselung der Anzahl der Teilnehmer\*innen an der Telefonumfrage

Von den 68 Personen, welche an der Telefonumfrage teilgenommen haben, waren 45,6% (n=31) weiblich und 54,4% (n=37) männlich. Dies wurde in Abbildung 25 mittels Balkendiagramm dargestellt. Die Zeitspanne zwischen dem Datum des Indexevents und der Durchführung der Telefonumfrage (Tabelle 38) betrug durchschnittlich 12,5 Jahre (SD  $\pm$  1,4 Jahre).

<b>Zeit zwischen dem Index Event und der Telefonumfrage</b>	
<b>Mittelwert</b>	4576 Tage bzw. 12,5 Jahre
<b>Standardabweichung</b>	518 Tage bzw. 1,4 Jahre
<b>Median</b>	4602 Tage bzw. 12,6 Jahre
<b>Minimum</b>	3772 Tage bzw. 10,3 Jahre
<b>Maximum</b>	5502 Tage bzw. 15,1 Jahre

**Tabelle 38: Zeit zwischen dem Index Event und der Telefonumfrage**



**Abbildung 23: Geschlechterverteilung der Teilnehmer\*innen an der Telefonumfrage**

Der Fragebogen startete mit der modified Rankin Scale (mRS) zur Beurteilung des funktional neurologischen Defizits im Alltag. Im Mittel erreichten die 68 Teilnehmer\*innen einen Punkt (SD  $\pm$  1) auf der mRS. Der niedrigste Wert war 0, der höchste 5 und der Median 1.

Im Vergleich dazu hatten die Patient\*innen zum Zeitpunkt der Entlassung an der Universitätsklinik für Neurologie Graz zwischen 2008 und 2013 im Mittel 2 Punkte (SD  $\pm$  1) auf der mRS. Die Spannweite reichte ebenfalls von 0-5 und der Median lag bei 1.

Als Nächstes folgten die 5 Fragen des EQ-5D-3L zur Beurteilung der Lebensqualität, bei welchen 5-15 Punkte erreicht werden konnten. Durchschnittlich hatten die Teilnehmer\*innen 7 Punkte (SD  $\pm$  1). Die Spannweite reichte von 5-11 Punkten.

Bei der Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes auf einer Skala von 0 bis 100, wenn 0 der denkbar schlechteste und 100 der denkbar beste Zustand ist, gaben die Teilnehmer\*innen im Schnitt einen Wert von 74 (SD  $\pm$  18) an. Das Minimum war 30 und das Maximum 100.

Im Anschluss darauf folgten die insgesamt 14 Fragen des HADS-Fragebogens (0-42 Punkte) zur Beurteilung von Angst und Depression. Wie bereits erwähnt kann dieser weiter in den HADS-A und den HADS-D unterteilt werden. Bei den 7 Fragen des HADS-A-Teils erreichten die Patient\*innen durchschnittlich 2 Punkte (SD  $\pm$  2), wobei die Spannweite von 0 bis 10 Punkten reichte. Der Mittelwert der 7 HADS-D-Fragen betrug 2 (SD  $\pm$  3). Die niedrigste Punkteanzahl war 0 und die höchste 16.

Die Ergebnisse von Teil 1-3 der Telefonumfrage wurden in Tabelle 39 nochmals zur besseren Übersicht dargestellt.

<b>Telefonumfrage</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>mRS</b>	1	1	1	0	5
<b>EQ-5D-3L</b>	7	1	6	5	11
<b>GH-Zustand</b>	74	18	80	30	100
<b>HADS-A</b>	2	2	2	0	10
<b>HADS-D</b>	2	3	1	0	16

**Tabelle 39: Ergebnisse der Telefonumfrage (Teil 1-3)**

Weiters wurden die Teilnehmer\*innen gefragt, ob und wenn ja welche Medikamente sie regelmäßig einnehmen. Diese Frage wurde von 95,6% (n=65) der 68 Personen mit „ja“ beantwortet. Die genannten Medikamente wurden mit den Ergebnissen der MEDOCS-

Recherche verglichen, allerdings konnten nicht alle Patient\*innen ihre Arzneimittel namentlich nennen.

Von den Teilnehmer\*innen gaben 64,7% (n=44) an, dass sie ihren Blutdruck regelmäßig messen. Diese wurden dann auch nach den ungefähren Messwerten bzw. falls möglich nach dem letzten gemessenen Wert gefragt. Durchschnittlich lagen die Blutdruckwerte bei 131/81 mmHg. Der niedrigste aktuelle Blutdruck war 105/63 mmHg, der höchste 160/102 mmHg.

Zum Schluss wurden die Patient\*innen gefragt, ob sie subjektiv an Schluckstörungen leiden. Dies war nur bei 7,4% (n=5) der befragten Personen der Fall. Der RSSI ist allerdings nur von zwei Personen als Auslöser der Dysphagie genannt worden. Bei einer Person bestanden die Beschwerden auch schon vor dem Indexevent. Weiters wurden eine Schilddrüsenoperation und eine Bestrahlung als Auslöser der Schluckprobleme angegeben.

Die Ergebnisse von Teil 4 der Telefonumfrage wurden in Tabelle 40 zusammengefasst. Die aktuellen Blutdruckwerte der Teilnehmer\*innen sind Tabelle 41 zu entnehmen.

Telefonumfrage	JA	NEIN	Gesamt
Regelmäßige Einnahme von Medikamenten	95,6% (n=65)	4,4% (n=3)	68
Regelmäßige Blutdruckmessung	64,7% (n=44)	35,3% (n=24)	68
Subjektive Schluckstörung	7,4% (n=5)	92,6% (n=63)	68

**Tabelle 40: Ergebnisse der Telefonumfrage (Teil 4)**

RR-Messung	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Systole (mmHg)	131	12	130	105	160
Diastole (mmHg)	81	8	80	63	102

**Tabelle 41: Aktuelle Blutdruckwerte der Teilnehmer\*innen an der Telefonumfrage**

## 4. Diskussion

Die vorliegende Diplomarbeit untersuchte den Langzeitverlauf von Schlaganfallpatient\*innen nach stattgehabten rezenten kleinen subkortikalen Infarkten genauer. Die Ergebnisse sind nicht nur für die Nachbehandlung, sondern auch für die Prävention von (zerebro-) vaskulären Reevents von Bedeutung. Vergleichsstudien dazu sind in der internationalen Literatur nur in geringer Zahl zu finden (<sup>35,36,37,38,48,49</sup>).

Bei insgesamt 41,5% (n=115) der Kohorte ist es zu mindestens einem (zerebro-) vaskulären Rezidivereignis gekommen. Multiple Ereignisse sind bei 14,4% (n=40) der Patient\*innen aufgetreten. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme an der Universitätsklinik für Neurologie Graz aufgrund des RSSIs und dem ersten (zerebro-) vaskulären Reevent betrug 4,2 Jahre. Zum Zeitpunkt des ersten (zerebro-) vaskulären Rezidivereignisses lag das Alter im Durchschnitt bei 73,4 Jahren.

Der ischämische Hirninfarkt war das mit Abstand häufigste (zerebro-) vaskuläre Reevent. Nach dem Indexevent haben 19,5% (n=54) der Patient\*innen mindestens einen ischämischen Schlaganfall erlitten. Von einer intrakraniellen Blutung waren 9,4% (n=26) und von mindestens einer TIA waren 7,6% (n=21) der Kohorte betroffen. Eine Amaurosis fugax ist im weiteren Lebensverlauf nur bei einer einzigen Person diagnostiziert worden. Mindestens ein Myocardinfarkt ist bei 5,8% (n=16) aufgetreten. Bei 1,4% (n=4) ist es zu einer Extremitätenischämie gekommen. Von mindestens einem anderen vaskulären Ereignis waren 10,8% (n=30) der Kohorte betroffen. Diese sind Tabelle 21 zu entnehmen. Bei der retrospektiven Datenanalyse sowie der Telefonumfrage konnte festgestellt werden, dass mittlerweile 19,3% (n=64) der 331 Patient\*innen mit Sicherheit verstorben waren. Die einzelnen Todesursachen konnten nur bei 10,3% (n=34) identifiziert werden. Diese wurden in Tabelle 23 zusammengefasst.

Die Zeit zwischen dem Indexevent und der aktuellsten Laboruntersuchung betrug im Mittel 5,1 Jahre. Genauer betrachtet wurden die Werte für LDL, Kreatinin, HbA1c sowie die eGFR. Bei den untersuchten Laborparametern waren vor allem die LDL-Werte auffällig hoch. Durchschnittlich lagen diese bei 102,15 mg/dl.

Aufgrund der geringeren Läsionsgröße und der oft geringen anfänglichen Schlaganfallschwere wird der lakunäre Schlaganfall/RSSI häufig als gutartiger Subtyp des

ischämischen Schlaganfalls angesehen. Im Widerspruch zu dieser Annahme haben neuere Studien<sup>35,36</sup> gezeigt, dass das Risiko für rezidivierende vaskuläre Ereignisse nach RSSI bei kürzerer Beobachtungszeit zwar geringer ist als bei anderen Schlaganfall-Subtypen, aber kein signifikanter Unterschied im Langzeitergebnis besteht. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen diese Befunde mit einer hohen Rate an ischämischen zerebralen Reerevents (24,9%, n=69) und Hirnblutungen (9,4%, n=26) im Follow-Up.

Die große Anzahl an (zerebro-) vaskulären Rezidivereignissen in der Kohorte lässt sich zumindest teilweise auf die eingeschränkte Therapieadhärenz hinsichtlich sekundärpräventiver Medikation und die nicht optimal eingestellten Risikofaktoren der Patient\*innen zurückführen. Bei den 83 Patient\*innen mit zerebrovaskulären Rezidivereignissen (TIA, ischämischer Schlaganfall, intrakranielle Blutung) war vor allem hinsichtlich der thrombozytenfunktionshemmenden und der lipidsenkenden Therapie auffällig, dass diese beim FU oftmals nicht mehr eingenommen wurde. Diese Non-Compliance bestätigte sich auch in den untersuchten Laborparametern, bei welchen vor allem die LDL-Werte im Mittel ( $97,00 \pm 44,00$  mg/dl) auffällig hoch waren. Weiters interessant ist, dass beim FU 95,2% (n=79) der 83 Patient\*innen an einer arteriellen Hypertonie litten und es insbesondere zu einem deutlichen Anstieg dieses wichtigen vaskulären Risikofaktors im Vergleich zum Indexschlaganfall gekommen ist (ein Umstand der auf eine schlechte Blutdruckeinstellung schließen lässt).

Die Resultate dieser Diplomarbeit zeigen, dass ischämische zerebrale Rezidivereignisse häufiger bei Patient\*innen mit DM und hohen HbA1c-Werten auftreten. Weiters stehen hohe HbA1c-Werte auch mit dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen in einem signifikanten Zusammenhang. Diese Ergebnisse machen die Wichtigkeit von gut eingestellten Zuckerwerten und einer guten Therapiecompliance nach RSSIs ebenfalls deutlich. In einer Vergleichsstudie, welche insgesamt 8293 Patient\*innen mit akuten ischämischen Schlaganfällen im Alter von <65 Jahren nachbeobachtete (jung: 18-49 Jahre, mittleres Lebensalter: 50-65 Jahre), stellte sich ebenfalls heraus, dass jene 2411 Patient\*innen mit einem präexistenten Diabetes Mellitus ein um 37% erhöhtes Risiko für eine Wiederaufnahme wegen eines Schlaganfalls oder einer TIA hatten. Bei den Patient\*innen ohne DM erlitten 14,9% der jungen und 18,0% der mittelalten Patient\*innen einen erneuten Schlaganfall oder eine TIA. Im Vergleich dazu waren bei jenen mit DM 24,8% der jungen und 25,2% der mittelalten Patient\*innen von einem Rezidiv betroffen. Weiters war bei diesen Patient\*innen auch das Sterberisiko, das Risiko für eine Aufnahme in eine

Langzeitpflegeeinrichtung sowie das Risiko an einer Demenz zu erkranken im Vergleich zu jenen ohne einen präexistenten DM erhöht. Die durchschnittliche FU-Zeit dieser Studie lag bei 6,3 Jahren.<sup>48</sup>

Im Rahmen der Telefonumfrage konnten zusätzliche Aspekte und Informationen über den Langzeitverlauf gewonnen werden. Von den insgesamt 79 Personen, die telefonisch erreicht werden konnten, haben sich 68 dazu bereiterklärt, den im Vorhinein erstellten Fragebogen zu beantworten. Die Zeitspanne zwischen dem Indexevent und der Durchführung der Telefonumfrage betrug im Mittel 12,5 Jahre. Dass die Ergebnisse (Tabelle 39, 40 und 41) der Telefonumfrage sehr gut ausgefallen sind, ist potentiell darauf zurückzuführen, dass der Fragebogen nur mit Personen durchgeführt werden konnte, welche sich zum Zeitpunkt der Umfrage noch in einem guten Gesundheitszustand befanden. Im Durchschnitt schätzten die Teilnehmer\*innen ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0-100 auf 74 ein.

In einer Vergleichsstudie mit insgesamt 812 Patient\*innen wurde untersucht, ob sich die Langzeitmortalität, das Risiko für einen erneuten Schlaganfall und das Risiko für einen Myocardinfarkt bei Menschen mit RSSIs von Personen mit anderen ischämischen Schlaganfalltypen (kardioembolisch, Großgefäßerkrankung) unterscheiden. Die durchschnittliche Follow-Up Zeit bei dieser Studie lag bei 9,2 Jahren (Spannweite: 3,1-11,8 Jahre). Dabei stellte sich heraus, dass das langfristige Risiko für Gesamtmortalität, wiederkehrende Schlaganfälle und Myocardinfarkte bei Patient\*innen mit RSSIs ähnlich bzw. nur geringfügig niedriger als bei anderen ischämischen Schlaganfallarten ist. Von den 283 Patient\*innen mit RSSIs erlitten 20,9% (n=59) einen erneuten Schlaganfall. Im Vergleich dazu waren bei den 529 Patient\*innen mit anderen ischämischen Schlaganfällen 23,1% (n=122) betroffen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Patient\*innen und Ärzt\*innen bei der Optimierung der kurz- und langfristigen Sekundärprävention von vaskulären Ereignissen bei RSSIs genauso wachsam sein sollten wie bei anderen ischämischen Schlaganfällen.<sup>36</sup> Das wird auch von den Ergebnissen dieser Diplomarbeit bestätigt.

In einer prospektiven Studie aus China wurde die 28-Tage Sterblichkeit, das Auftreten von (zerebro-) vaskulären Rezidivereignissen sowie die Gesamtmortalität bei Patient\*innen mit verschiedenen Schlaganfalltypen untersucht. Patient\*innen mit intrazerebralen Blutungen hatten eine wesentlich schlechtere Langzeitprognose als jene mit ischämischen Schlaganfällen. Mehr als 40% der Teilnehmer\*innen erlitten innerhalb von 5 Jahren nach

dem ersten Schlaganfall einen erneuten Schlaganfall. Interessant ist, dass nach erstem ischämischem sowie auch nach erstem hämorrhagischem Schlaganfall auch die meisten wiederkehrenden Schlaganfälle vom ischämischen Typ sind.<sup>49</sup> Auch in der Kohorte dieser Diplomarbeit war der ischämische Schlaganfall mit 19,5% (n=54) das häufigste zerebrovaskuläre Rezidivereignis.

Eine Vergleichsstudie, in welcher die Verbesserung des funktionellen Outcomes bei Patient\*innen mit lakunären und nicht-lakunären Schlaganfällen (Klassifizierung anhand der TOAST-Kriterien) untersucht wurde, zeigte, dass Patient\*innen mit lakunären Schlaganfällen ein erhebliches Potential für eine späte Funktionsverbesserung nach 3 bis 12 Monaten haben. Diese Ergebnisse spielen eine enorme Rolle für die klinische Praxis und zeigen, wie wichtig die Rehabilitation für Patient\*innen mit mikroangiopathisch verursachten Schlaganfällen ist.<sup>37</sup>

Kognitive Beeinträchtigungen nach RSSIs sind keine Seltenheit. Etwa 30% der Patient\*innen sind innerhalb der nächsten 4 Jahre nach stattgehabtem RSSI kognitiv beeinträchtigt. Der Anteil bei nicht-lakunären Schlaganfällen ist mit 23% etwas niedriger.<sup>38</sup>

Die Stärke dieser Arbeit liegt vor allem in der langen Follow-Up Zeit, sowie der relativ großen Kohorte, welche anhand von MRT-Merkmalen gemäß den STRIVE-Kriterien definiert wurde. Bei 54 der 331 Patient\*innen konnten allerdings keine brauchbaren Follow-Up Daten im MEDOCS-System gefunden werden. Da ein bildgebender Selektionsansatz verwendet wurde (unabhängig vom klinischen Schlaganfallsyndrom und den Ergebnissen weiterer diagnostischer Untersuchungen), wurden Patient\*innen mit Vorhofflimmern oder Erkrankungen der großen Arterien nicht von vornherein ausgeschlossen. Dies spiegelt eine reale Schlaganfall-Kohorte mit häufig koexistierenden Risikofaktoren und Ätiologien wider. Bemerkenswert ist, dass das Vorhandensein dieser beiden potentiellen Schlaganfallursachen nicht mit wiederkehrenden zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert war. Hervorzuheben ist auch, dass mit der Telefonumfrage viele zusätzliche Aspekte in Bezug auf das funktionelle neurologische Outcome (mRS), den derzeitigen Gesundheitszustand, Depression und Ängstlichkeit (HADS), die allgemeine Lebensqualität (EQ-5D-3L) sowie die Therapiecompliance nach RSSIs gewonnen werden konnten. In der internationalen Literatur sind ähnliche Arbeiten bisher nur in geringer Zahl zu finden.

Die Limitationen dieser Arbeit sind vor allem auf das retrospektive Studiendesign zurückzuführen, da die untersuchten Parameter bei der Nachbeobachtung nicht immer

konsequent dokumentiert wurden. In diesem Zusammenhang ist das Fehlen von systematischen Nachuntersuchungen, die das Management von Risikofaktoren, die Einnahme von Medikamenten und die Blutdruckkontrolle bewerten könnten, eine klare Einschränkung. Da aber jede Akutneurologie der Steiermark im MEDOCS-System vertreten ist, konnte mit großer Wahrscheinlichkeit kein zerebrovaskuläres Rezidiv übersehen werden, solange die Person nicht umgezogen ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind von großer Bedeutung für die klinische Praxis, da sie zeigen, dass das Risiko für (zerebro-) vaskuläre Rezidivereignisse nach stattgehabtem RSSI nicht zu unterschätzen ist. Die retrospektiv erworbenen Daten zeigen, dass im untersuchten Patient\*innenkollektiv die vaskulären Risikofaktoren meist nicht optimal eingestellt waren. Dies beweisen auch die Daten zur Medikation und Therapiecompliance. Das könnte mitunter eine Erklärung dafür sein, warum die Zahl der (zerebro-) vaskulären Rezidivereignisse mit 41,5% (n=119) in dieser Kohorte so hoch war.

Eine gute langfristige Einstellung der vaskulären Risikofaktoren ist von großer Bedeutung für die Prävention von (zerebro-) vaskulären Rezidivereignissen nach stattgehabtem RSSI. Regelmäßige Laborkontrollen sowie eine entsprechende Aufklärung der Patient\*innen, zur Verbesserung der Compliance hinsichtlich der Risikofaktorkontrolle (Medikamenteneinnahme, Nikotinkarenz), sind von enormer Wichtigkeit. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der kleinen subkortikalen Infarkte sowie weitere prospektive Studien mit genauer Subtypisierung des Schlaganfalltyps werden in Zukunft notwendig sein, um spezifischere Therapiemöglichkeiten finden und das Outcome verbessern zu können.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. Neurologie. Duale Reihe. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
2. Mattle H, Fischer U. Kurzlehrbuch Neurologie. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
3. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017 Feb; 120(3): 472-495.
4. Rohkamm R, Kermer P. Taschenatlas Neurologie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
5. Bähr M, Bechmann I. Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie-Funktion-Klinik. 11th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2022.
6. Reegenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke Pathophysiology: A Review. *JAMA Neurol.* 2018 Oct; 75(10): 1273–1281.
7. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke.* 2020 Aug; 51(8): 2418-2427.
8. Gibson CL. Cerebral ischemic stroke: is gender important? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Sep; 33(9): 1355-1361.
9. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008 Oct; 7(10): 915-926.
10. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014 Mar; 60(1): 61.
11. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L et al. NIHSS Score and Arteriographic Findings in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2005 Oct; 36(10): 2121-2125.
12. Sartor EA, Albright K, Boehme AK, Morales MM, Shaban A, Grotta JC et al. The NIHSS Score and its Components can Predict Cortical Stroke. *J Neurol Disord Stroke.* 2013 Sep; 2(1): 1026.
13. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. The Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke.* 2017 Jul; 48(7): 2007-2012.

14. 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): 604-607.
15. Haggag H, Hodgson C. Clinimetrics: Modified Rankin Scale (mRS). *J Physiother*. 2022 Oct; 68(4): 281
16. Chen P-H, Gao S, Wang Y-J, Xu A-D, Li Y-S, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Jun; 18(6): 452-456.
17. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013 Jul; 36(1): 1-5.
18. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb; 120(3): 514-526.
19. Kelley RE, Kelley BP. Heart-Brain Relationship in Stroke. *Biomedicines*. 2021 Dec; 9(12): 1835.
20. Wang L, Chen Y, Shen W, Fan X, Jia M, Fu G et al. A Bibliometric Analysis of Cardioembolic Stroke From 2012 to 2022. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Mar; 48(3): 101537.
21. Fekadu G, Chelkeba L, Kebede A. Risk factors, clinical presentations and predictors of stroke among adult patients admitted to stroke unit of Jimma university medical center, south west Ethiopia: prospective observational study. *BMC Neurol*. 2019 Aug; 19(1): 187.
22. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan S-L. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Dec; 38(12): 2129-2149.
23. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study. *Stroke*. 1994 Nov; 25(11):2120-2125.
24. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. 2019 Nov; 57(6): 1093-1108.
25. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018 Dec; 27(12): 1711–1722.
26. Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Mar; 30(3): 349-356.

27. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Jan; 36(1): 72-94.
28. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease. A clinical review. *Neurology.* 2019 Jun; 92(24): 1146–1156.
29. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug; 12(8): 822-838.
30. Eppinger S, Gattringer T, Nachbaur L, Fandler S, Pirpamer L, Ropele S et al. Are morphologic features of recent small subcortical infarcts related to specific etiologic aspects? *Ther Adv Neurol Disord.* 2019 Apr; 12: 1756286419835716.
31. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol.* 2016 Sep; 1(3): 83-92.
32. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron J-C, Pasi M, Albuher JF et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol.* 2022 Aug; 21(8): 714-725.
33. Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *Int J Stroke.* 2023 Jan; 18(1):4-14.
34. Das AS, Regenhardt RW, Feske SK, Gurol ME. Treatment Approaches to Lacunar Stroke. *J Stroke Cerebrovasc.* 2019 Aug; 28(8): 2055-2078.
35. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol.* 2003 Apr; 2(4): 238-245.
36. Portegijs S, Ong AY, Halbesma N, Hutchison A, Sudlow CL, Jackson CA. Long-term mortality and recurrent vascular events in lacunar versus non-lacunar ischaemic stroke: A cohort study. *European Stroke Journal.* 2022 Mar; 7(1): 57-65.
37. Ganesh A, Gutnikov SA, Rothwell PM. Late functional improvement after lacunar stroke: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Dec; 89(12): 1301-1307.
38. Makin SDJ, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Aug; 84(8): 893-900.

39. Maxwell H, Hanby M, Parkes LM, Gibson LM, Coutinho C, Emsley HCA. Prevalence and subtypes of radiological cerebrovascular disease in late-onset isolated seizures and epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 May; 115(5) 591-596.
40. Oksala NKJ, Salonen T, Strandberg T, Oksala A, Pohjasvaara T, Kaste M et al. Cerebral small vessel disease and kidney function predict long-term survival in patients with acute stroke. *Stroke*. 2010 Sep; 41(9): 1914-1920.
41. Eppinger S. MRT basierte morphologische Charakterisierung kleiner rezenter subkortikaler Infarkte. Diplomarbeit. Graz: Universitätsklinik für Neurologie; 2014.
42. Nachbaur L. Klinische Charakterisierung von PatientInnen mit rezenten kleinen subkortikalen Infarkten. Diplomarbeit. Graz: Universitätsklinik für Neurologie; 2015.
43. Gattringer T, Eppinger S, Pinter D, Pirpamer L, Berghold A, Wünsch G et al. Morphological MRI characteristics of recent small subcortical infarcts. *Int J Stroke*. 2015 Oct; 10(7): 1037-1043.
44. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V et al. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011 Aug; 42(8): 2276-2279.
45. Van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value Health*. 2021 Sep; 24(9):1285-1293.
46. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scae (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res*. 2011 Nov; 63(11): 454-466.
47. Rishi P, Rishi E, Maitray A, Agarwal A, Nair S, Gopalakrishnan S. Hospital anxiety and depression scale assessment of 100 patients before and after using low vision care: A prospective study in a tertiary eye-care setting. *Indian J Ophthalmol*. 2017 Nov; 65(11): 1203-1208.
48. MacIntosh BJ, Cohen E, Colb-Milley J, Fang J, Zhou L, Ouk M et al. Diabetes mellitus is associated with poor in-hospital and long-term outcomes in young and midlife stroke survivors. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul, 10 (14): e019991.
49. Chen Y, Wright N, Guo Y, Turnbull I, Kartsonaki C, Yang L et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chines adults. *Lancet Glob Health*. 2020 Apr; 8(4): e580-e590.

## 6. Anhang

### 6.1 Ethikvotum

**EK-Nummer:** 34-507 ex 21/22

**Studientitel:** Langzeitoutcome und vaskuläre Rezidiverkrankungen bei Patientinnen mit kleinen subkortikalen Hirninfarkten

**Prüfer:** Assoz.Prof. PD Dr. Thomas Gattringer Medizinische Universität Graz

**Sponsor:** Medizinische Universität Graz

Ansprechpartner: Assoz.Prof. PD Dr. Thomas Gattringer, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 22

**CRO:**

**Antragsteller:** Medizinische Universität Graz

Ansprechpartner: Dr.in Melanie Haidegger, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 22

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 24.08.2022 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

#### **Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:**

**Dokumente eingegangen am 09.08.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 24.08.2022**

Cover Letter	09.08.2022
Antragsformular	09.08.2022
Originalprotokoll 1.0	08.08.2022
Conflict of Interest Erklärung Gattringer	09.08.2022
Conflict of Interest Erklärung Haidegger	09.08.2022

Case Report Form 1.0	08.08.2022
Fragebögen Telefonbefragung 1.0	08.08.2022
Sonstiges: Ansuchen auf Erlass des Bearbeitungsbeitrages	08.08.2022
<b>Dokumente eingegangen am 08.11.2022 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)</b>	
Originalprotokoll 2.0	02.11.2022
Fragebögen Langzeitoutcome und vakuläre Rezidiverkrankungen 1.0	08.08.2022
Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung	08.11.2022
Sonstiges: Anschreiben Telefonumfrage undatiert	
<b>Dokumente eingegangen am 15.12.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 21.12.2022</b>	
Originalprotokoll 2.0	02.11.2022
Fragebögen Langzeitoutcome und vakuläre Rezidiverkrankungen 2.0	08.11.2022
Sonstiges: Ankündigung Telefonumfrage 1.0	08.11.2022
Letter of Authorization MUG ohne Auflage	15.12.2022

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin/ des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004} oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien}

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

**zusätzliche Auflagen:** Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die Teilnehmer\*innen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular}, um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 21. Dezember 2022

---

Univ. Prof. Dr. Josef Haas  
Vorsitzender

---

Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

## 6.2 Fragebogen

Zu Beginn des Gesprächs wird über den Inhalt der Studie aufgeklärt. Weiters wird den Patient\*innen der Ablauf der Telefonumfrage erklärt, es ist dabei von einem Zeitaufwand von ca. 10 Minuten auszugehen. Es wird darauf hingewiesen, dass die erhobenen Daten in pseudonymisierter Form gespeichert werden und über die rechtlichen Datenschutzbestimmungen aufgeklärt.

Im Anschluss wird das Einverständnis der Patient\*innen abgefragt. Es wird darauf hingewiesen, dass die Zustimmung zur Teilnahme zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden kann.

Der Patient/die Patientin ist mit der Teilnahme an der Telefonbefragung einverstanden?

- Ja
- Nein

Datum:

Uhrzeit:

Untersucher:

### Teil 1: modified Rankin Scale

Beurteilung des funktional neurologischen Defizits im Alltag

Können Sie Ihren Alltag ohne Hilfe einer anderen Person bewältigen?

(Körperpflege, Einkäufe, Mahlzeiten, ...)

- Ja
- Nein

#### JA

Können Sie alles machen, was Sie vor dem Schlaganfallgeschehen gemacht haben?  
(Auch wenn langsamer und oder seltener)

- Ja
- Nein (**mRS 2**)

#### NEIN

Können Sie von einem Raum in den anderen gehen ohne Hilfe einer anderen Person?

- Ja (**mRS 3**)
- Nein

**JA****NEIN**

Fühlen Sie sich in Ihrer Alltagstauglichkeit  
komplett wie vor dem Schlaganfall?

- Ja (**mRS 0**)
- Nein (**mRS 1**)

Können Sie im Bett aufsitzen ohne fremde  
Hilfe?

- Ja (**mRS 4**)
- Nein (**mRS 5**)

**Teil 2: EQ-5D-3L - Lebensqualität****Beweglichkeit/Mobilität**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen.
- Ich habe einige Probleme herumzugehen.
- Ich bin ans Bett gebunden.

**Für sich selbst sorgen**

- Ich habe keine Probleme für mich selbst zu sorgen.
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen.
- Ich bin nicht in der Lage mich selbst zu waschen oder anzuziehen.

**Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Freizeitaktivität)**

- Ich habe keine Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich habe einige Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich bin nicht in der Lage meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.

**Schmerzen/Körperliche Beschwerden**

- Ich habe keine Schmerzen oder körperlichen Beschwerden.
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.

**Angst/Niedergeschlagenheit**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.

Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0-100 einschätzen? (0 ist der denkbar schlechteste, 100 der denkbar beste Gesundheitszustand): ...

### **Teil 3:** HADS-Fragebogen – Angst und Depression

Ich fühle mich angespannt oder überreizt

- Meistens
- Oft
- Von Zeit zu Zeit/Gelegentlich
- Überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- Ganz genau so
- Nicht ganz so sehr
- Nur noch ein wenig
- Kaum oder gar nicht

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas schreckliches passieren könnte

- Ja sehr stark
- Ja aber nicht allzu stark
- Etwas, aber es macht mir Sorgen
- Überhaupt nicht

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- Ja, soviel wie immer
- Nicht mehr ganz so viel
- Inzwischen viel weniger
- Überhaupt nicht mehr

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- Einen Großteil der Zeit
- Verhältnismäßig oft
- Von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- Gelegentlich/nie

Ich fühle mich glücklich

- Überhaupt nicht
- Selten
- Manchmal
- Meistens

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- Ja, natürlich
- Gewöhnlich schon
- Nicht oft
- Überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- Fast immer
- Sehr oft
- Manchmal
- Überhaupt nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- Überhaupt nicht
- Gelegentlich
- Ziemlich oft
- Sehr oft

Ich habe das Interesse an meiner äußerlichen Erscheinung verloren

- Ja, stimmt genau
- Ich kümmere mich nicht so sehr darum wie ich sollte
- Möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- Ich kümmere mich so viel darum wie immer

Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein

- Ja, tatsächlich immer
- Ziemlich
- Nicht sehr
- Überhaupt nicht

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- Ja, sehr
- Eher weniger als früher
- Viel weniger als früher
- Kaum bis gar nicht

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- Ja, tatsächlich sehr oft
- Ziemlich oft
- Nicht sehr oft
- Überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- Oft
- Manchmal
- Eher selten
- Sehr selten

#### **Teil 4: Medikamenteneinnahme und Blutdruckkontrolle**

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

- Ja
- Nein

Welche:

Messen Sie regelmäßig Ihren Blutdruck?

- Ja
- Nein

Messwerte: