Diplomarbeit

Schluckstörungen bei rezenten kleinen subkortikalen Hirninfarkten

eingereicht von

Simon Fandler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Thomas Gattringer

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Franz Fazekas

Graz, am 3.2.2015

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 3.2.2015 *Simon Fandler eh*

Danksagungen

Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, um den vielen Menschen, die mich beim Entstehen dieser Diplomarbeit auf so unterschiedlichen Ebenen unterstützt und ihre Zeit investiert haben, zu danken.

Allen voran möchte ich mich bei meinem Betreuer, Dr. Thomas Gattringer, in aller Herzlichkeit bedanken. Er unterstützte mich mit seinem herausragenden klinischen und wissenschaftlichen Wissen bei jeder Gelegenheit und beantwortete meine Fragen präzise und schnell, gab mir aber gleichzeitig die Freiheit, diese Arbeit nach meinem Interesse zu gestalten.

Enorme Unterstützung für die Diplomarbeit erhielt ich auch bei Univ.-Prof. Dr. Franz Fazekas. Mit seiner außerordentlichen wissenschaftlichen Erfahrung konnte er immer die Unterstützung geben, die diese Diplomarbeit auf dem richtigen Weg hielt.

Ich möchte mich auch besonders bei Kathrin Doppelhofer bedanken. Sie hat mir beim Erstellen dieser Diplomarbeit als Logopädin gerade in der Phase der Datenerhebung entscheidend weitergeholfen.

Allgemein will ich auch die Unterstützung, die ich in der gesamten Universitätsklinik für Neurologie von unterschiedlichsten Personen bekommen habe, als außerordentlich positiv herausheben.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch herzlichst bei meinem Bruder, meinen Eltern und Großeltern, meiner Partnerin und allen Freundinnen und Freunden bedanken, welche diese Arbeit in unterschiedlichsten Formen unterstützt und begleitet haben.

Zusammenfassung

Einleitung: Während Schluckstörungen nach Schlaganfällen allgemein ein bekanntes Symptom darstellen, wurde das Auftreten von Schluckstörungen speziell bei rezenten kleinen subkortikalen Infarkten (RSSI, vormals oft als lakunäre Infarkte bezeichnet) bislang nur wenig untersucht. Die vorliegende Arbeit setzte sich das Ziel, die Häufigkeit dieser Assoziation und mögliche Zusammenhänge von Schluckstörungen nach RSSI mit demographischen und klinischen Daten sowie der Lokalisation der Infarkte in der Magnetresonanztomographie (MRT) zu untersuchen.

Methoden: Über eine Datenbankabfrage und die Beurteilung verfügbarer Untersuchungen mittels Magnetresonanztomografie (MRT) identifizierten wir alle PatientInnen, welche zwischen 01.01.2008 und 05.02.2013 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz aufgrund eines RSSI behandelt worden waren. Bei diesen wurde anhand der neurologischen und logopädischen Aufzeichnungen das Vorliegen und die Schwere einer Schluckstörung retrospektiv mithilfe des Gugging Swallowing Screens (GUSS) eingeschätzt. Aus der Krankenakte wurde die Schwere des Schlaganfalls entsprechend der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erhoben. Demografische Daten und das Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren wurden anhand vordefinierter Kriterien systematisch exzerpiert. Die anatomische Lokalisation der Infarkte wurde mittels MRT ermittelt.

Ergebnisse: Insgesamt entsprachen 337 PatientInnen den Einschlussbedingungen für diese Untersuchung. Ihr Altersdurchschnitt lag bei 67,7 Jahren (Standardabweichung: 11,9 Jahre). 219 (65 %) waren männlich, 118 (35 %) weiblich. Der Schlaganfall war bei 108 PatientInnen (32,1 %) in den Basalganglien lokalisiert, bei 91 (27 %) im Mesencephalon oder Pons, bei 75 (22,3 %) im Thalamus und bei 63 (18,7 %) im Centrum semiovale.

Bei 88 PatientInnen (25,2 %) wurde eine Schluckstörung festgestellt. 47 (14 %) hatten eine geringgradige Schluckstörung (GUSS-Score 15-19), weitere 27 (8 %) wiesen eine mittelschwere Schluckstörung auf (GUSS 10-14), 11 (3,3 %) hatten eine hochgradige Schluckstörung (GUSS 0-9).

Die Häufigkeit von Schluckstörungen nahm signifikant mit der allgemeinen Schwere des Schlaganfalls zu. (NIHSS 1-4: OR 0,38, CI 0,23-0,65, $p<0,001$; NIHSS 5-9: OR 2,44, CI 1,33-4,46, $p=0,004$; NIHSS ≥ 10: OR 20,38, CI 4,46-93,15, $p<0,001$). Bis auf ein statistisch signifikant reduziertes Auftreten von Schluckstörungen in der Altersgruppe der unter 50-

Jährigen (OR 0,11, CI 0,01-0,81, p=0,03) wiesen die demographischen Faktoren Alter und Geschlecht keine Signifikanzen auf.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang von Schluckstörungen nach Infarkten in der pontomesencephalen Region (OR 1,71, CI 1,01-2,90, p=0,048). Im Gegensatz zeigte sich ein Trend für eine geringere Häufigkeit von Schluckstörungen nach Infarkten im Centrum semiovale, welcher allerdings statistisch nicht signifikant war (OR 0,57, CI 0,28-1,15, p=0,119).

Diskussion: Schluckstörungen treten auch bei kleinen subkortikalen Infarkten in etwa einem Viertel der Fälle auf, eine klinisch-diagnostische Schluckprüfung sollte daher bei jedem Auftreten von RSSI erfolgen. Eine besondere Risikogruppe unter PatientInnen mit RSSI stellen jene mit Infarkten im Hirnstamm und NIHSS $\geq$ 5 dar. Bei diesen sollte deshalb besonders stark auf mögliche Schluckstörungen geachtet werden, um logopädische Exploration und Therapie möglichst rasch einzuleiten.

Abstract

Background: While dysphagia in stroke is a common symptom, data on the occurrence of swallowing dysfunction in patients with recent small subcortical infarcts (RSSI, formerly often termed as lacunar stroke) is lacking. In this study we aimed at assessing the frequency of this association and the identification of potential clinical and neuroradiological risk factors for the occurrence of dysphagia in RSSI patients.

Methods: We identified all patients from our in-hospital database who were treated because of a magnetic resonance imaging (MRI) confirmed RSSI between January 2008 and February 2013 at the University Hospital of Graz, Department of Neurology. In these patients, the presence and severity of dysphagia was determined by the Gugging Swallowing Screen (GUSS), reports of speech pathologists and neurological records. Stroke severity was graded with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. The anatomical localization of the infarcts was determined by diffusion-weighed MRI.

Results: The mean patient age was 67.7 years (standard deviation: 11.9 years). 219 patients were male (65 %) and 118 were female (35 %). The RSSI was localized in the basal ganglia in 108 patients (32.1 %) and in the mesencephalon or pons in 91 (27 %) patients. 75 patients (22.3 %) suffered from a RSSI in the thalamus and 63 (18.7 %) in the centrum semiovale.

In 88 patients (25.2 %), dysphagia was diagnosed. 47 (14 %) had low-grade dysphagia (GUSS-score 15-19), another 27 patients (8 %) had medium-grade dysphagia (GUSS 10-14) and 11 (3.3 %) had severe dysphagia (GUSS 0-9).

The rate of dysphagia was significantly associated with the stroke severity (NIHSS 1-4: OR 0.38, CI 0.23-0.65, $p<0.001$; NIHSS 5-9: OR 2.44, CI 1.33-4.46, $p=0.004$; NIHSS $\geq$ 10: OR 20.38, CI 4.46-93.15, $p<0.001$). Apart from a significantly lower rate of dysphagia in the age group below 50 years (OR 0.11, CI 0.01-0.81, $p=0.03$), the demographic factors age and sex had no influence on swallowing dysfunction.

The occurrence of dysphagia in pontomesencephalic RSSI was significantly higher compared to the other anatomical locations (OR 1.71, CI 1.01-2.90, $p=0.048$). Furthermore, there was a trend for a lower rate of dysphagia in infarcts located in the centrum semiovale (OR 0.57, CI 0.28-1.15), although this association was not statistically significant ($p=0.119$).

Discussion: Dysphagia occurs in about a quarter of all patients with RSSI, therefore a clinical swallowing test should be considered in every occurrence of RSSI. Our work identified brainstem RSSI and higher stroke severity (NIHSS $\geq$ 5) as the main risk factors for the occurrence of dysphagia in RSSI patients. In these cases, special attention is necessary to initiate rapid exploration and treatment.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen iii
Zusammenfassung iv
Abstract vi
Inhaltsverzeichnis viii
Glossar und Abkürzungen x
Abbildungsverzeichnis xii
Tabellenverzeichnis xiii
1 Einleitung 14
1.1 Schlaganfall 14
1.1.1 Epidemiologie 15
1.1.2 Ätiologie 16
1.1.3 Risikofaktoren 19
1.1.4 Therapie 19
1.2 Rezenter kleiner subkortikaler Infarkt 21
1.2.1 Definition 21
1.2.2 Ätiologie 23
1.2.3 Pathogenese 24
1.2.4 Klinik 25
1.3 Schluckstörungen bei Schlaganfällen 28
1.3.1 Grundlagen und Epidemiologie 28
1.3.2 Pathophysiologie 29
1.3.3 Gugging Swallowing Screen 31
2 Material und Methoden 32
2.1 Selektion der Patientinnen und Patienten 32
2.2 Erhebung der klinischen und demographischen Daten 33
2.3 Statistische Analyse 36
3 Ergebnisse 37
3.1 Deskriptive Statistik der Studienpopulation 37
3.2 Schluckstörungen und Assoziationen 44
4 Diskussion 52
4.1 Studienpopulation 52
4.2 Vorliegen einer Schluckstörung 53

4.3 Lokalisation der Läsionen 53
4.4 NIHSS und Risikofaktoren 55
4.5 Analyse der schwergradigen Schluckstörungen 56
4.6 Schlussfolgerung und Limitationen 56
5 Literaturverzeichnis 58

Glossar und Abkürzungen

A.	-	Arterie
Art.	-	Arterielle
ASS	-	Acetylsalicylsäure
A-S-C-O	-	Atherosclerosis, small vessel disease, cardiac source, other cause
CAD	-	Coronary Artery Disease
CADASIL	-	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical schaemic strokes and leukoencephalopathy
CI	-	Confidence interval / Konfidenzintervall
CT	-	Computertomographie
DALY	-	disability-adjusted life year / Behinderungsbereinigtes Lebensjahr
d.h.	-	das heißt
DOAK	-	Direkte orale Antikoagulantien
DWI	-	Diffusionsgewichtete Bildgebung
GUSS	-	Gugging Swallowing Scale
HbA_{1c}	-	Eine Form von Glykohämoglobin
ICD	-	International Classification of Diseases
INR	-	International Normalized Ratio
KHK	-	Koronare Herzkrankheit
LDL	-	Low Density Lipoprotein
mL	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
mmHg	-	Millimeter Quecksilbersäule
MR	-	Magnetresonanz
MRI	-	Magnetic resonance imaging
MRT	-	Magnetresonanztomographie
N	-	Nervus
Nn	-	Nervii
NIHSS	-	National Institutes of Health Stroke Scale
NPO	-	Nil per os / keine orale Ernährung
OAK	-	Orale Antikoagulation
OR	-	Odds Ratio

RSSI	-	Recent small subcortical infarct / rezenter kleiner subkortikaler Infarkt
rt-PA	-	rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator
SCI	-	Science Citation Index
SD	-	Standard Deviation / Standardabweichung
SPS3	-	Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial
STRIVE	-	Standards for reporting vascular changes on neuroimaging
TOAST	-	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TIA	-	Transitorische ischämische Attacke
WHO	-	World Health Organization
z. B.	-	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation der Hirnnervenkerne nach [61] 30
Abbildung 2: Verteilung der Geschlechter in der Studienpopulation 37
Abbildung 3: Altersverteilung in der Studienpopulation 38
Abbildung 4: Zeitpunkt des Symptombeginns zur Aufnahme 39
Abbildung 5: NIHSS-Wert bei Aufnahme 40
Abbildung 6: Lokalisation der kleinen rezenten subkortikalen Infarkte 41
Abbildung 7: Beispiele der vier Lokalisationsgruppen 42
Abbildung 8: Vorhandene Risikofaktoren in der Studienpopulation 43
Abbildung 9: Zeitpunkt der ersten logopädischen Fachuntersuchung nach Aufnahme 44
Abbildung 10: Vorliegen einer Schluckstörung in der Studienpopulation 45
Abbildung 11: Schweregrad der Schluckstörung 45
Abbildung 12: Streudiagramm Schluckstörungen zu Schwere der Schlaganfälle (NIHSS) 48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gradierungssystem der A-S-C-O-Klassifikation 18
Tabelle 2: Ätiologien der zerebralen Kleingefäßerkrankung 23
Tabelle 3: Lakunäre Syndrome nach Häufigkeit 25
Tabelle 4: Schweregrad der Schluckstörungen anhand des Gugging Swallowing Screen . 33
Tabelle 5: Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 35
Tabelle 6: Assoziation von Alter und Geschlecht zum Auftreten von Schluckstörungen .. 46
Tabelle 7: Assoziation von NIHSS-Werten bei Aufnahme zum Auftreten von Schluckstörungen 47
Tabelle 8: Assoziation von untersuchten Risikofaktoren zum Auftreten von Schluckstörungen 49
Tabelle 9: Assoziation der Lokalisationen der subkortikalen Infarkte zum Auftreten von Schluckstörungen 50
Tabelle 10: Assoziation von Faktoren zum Auftreten von schweren Schluckstörungen 51

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall

Der Schlaganfall zählt zu den häufigsten Erkrankungen in den Industriestaaten und ist eine der führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität weltweit. [1]

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert seit 1970 einen Schlaganfall als sich rasch entwickelnde Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion mit Symptomen, die 24 Stunden oder länger dauern oder zum Tode führen, ohne offensichtlichen Auslöser außer einer vaskulären Ursache. [2]

Durch die Weiterentwicklungen in der modernen Bildgebung in den letzten Jahrzehnten, ist allerdings klar geworden, dass auch flüchtige Symptomen, welche kürzer als 24 Stunden dauern und üblicherweise als transiente ischämische Attacke (TIA) definiert werden, bereits mit einer permanenten Hirnschädigung einhergehen können. [3] Die American Heart Association und die American Stroke Association definierten daher gemeinsam in einem Konsensuspapier 2013 einen Hirninfarkt als den zellulären Untergang in Gehirn, Rückenmark oder Retina bedingt durch Ischämie, basierend auf pathologischen, bildgebenden oder anderen objektiven und/oder klinischen Belegen. [3]

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie definiert einen ischämischen Schlaganfall „als akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns“. [1]

Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein Sistieren des Blutflusses und folglich ein Verlust der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung im Gehirngewebe zugrunde. Die Folge davon ist ein Funktionsverlust und schließlich das Absterben von Hirngewebe. Aufgrund der großen Anzahl potenziell betroffener Hirnareale gibt es eine große Vielfalt klinischer Erscheinungsformen. [1]

Rund 85 % der Schlaganfälle gehen auf eine Ischämie zurück, etwa 10 % auf intrazerebrale Blutungen und 5 % auf Subarachnoidalblutungen, wobei die Ursachen jeweils sehr unterschiedlich sein können. [4]

Aufgrund dieser großen Unterschiede erfordert die Untersuchung detaillierter Zusammenhänge oft genaue Ein- und Ausschlusskriterien. Aus diesem Grund fokussiert meine nachfolgende Arbeit auch auf eine besondere Form des ischämischen Schlaganfalls,

welche vorwiegend durch Erkrankungen der kleinen Gefäße des Gehirns ausgelöst wird und deren Verbindung zu Schluckstörungen.

1.1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2010 lag weltweit die Gesamtanzahl von erstmaligen Schlaganfällen bei 16,9 Millionen. Folgen davon sind 5,9 Millionen schlaganfallassoziierte Todesfälle und 102 Millionen verlorene behinderungsbereinigte Lebensjahre (DALY, disability-adjusted life years). 5,2 Millionen Schlaganfälle (31 %) betrafen Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren. Im Zeitraum von 1990 bis 2010 reduzierte sich die altersadjustierte Inzidenzrate von Schlaganfällen in Industriestaaten um 12 %, in Schwellen- und Entwicklungsländern erhöhte sie sich um 12 %. [5]

Alleine im Jahr 2000 ereigneten sich ungefähr 1,1 Millionen Schlaganfälle im Raum der Europäischen Union und des europäischen Wirtschaftsraums (Island, Lichtenstein, Norwegen und Schweiz). Es wurde prognostiziert, dass aufgrund des demographischen Wandels der Gesellschaft in Europa diese Anzahl bei gleichbleibenden Inzidenzraten im Jahr 2025 bereits 1,5 Millionen Schlaganfälle annehmen würde, bei einer Reduktion der Inzidenz um 2 % pro fünf Jahre knapp 1,4 Millionen Schlaganfälle. [6]

In Großbritannien wurde die Inzidenz auf 174-216 Menschen pro 100.000 und Jahr errechnet, rund 11 % der Todesfälle in Großbritannien werden auf Schlaganfälle zurückgeführt. [4]

Die Inzidenzrate bei Männern ist rund 33 % höher als bei Frauen, wobei Schlaganfälle bei Frauen tendenziell schwerer ausfallen, die 1-Monatsmortalität ist bei Frauen deutlich erhöht (24,7 % gegenüber 19,7 % bei Männern). [7] Ursachen dafür sind unter anderem, dass Frauen Schlaganfälle in höherem Lebensalter und öfter als Folge von Vorhofflimmern erleiden als Männer. [8]

In Österreich erleiden jedes Jahr ungefähr 24.000 Menschen einen Schlaganfall. Schlaganfälle sind die dritthäufigste Todesursache in Österreich (rund 15 % bei Frauen, 10 % bei Männern). Die Mortalität von Schlaganfällen hat jedoch in den letzten Jahrzehnten abgenommen, einer Mortalität von 258/100.000 im Jahr 1970 stand eine Mortalität von 158/100.000 im Jahr 1998 gegenüber. Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität von Schlaganfällen ist bei älteren Menschen deutlich erhöht. [9]

1.1.2 Ätiologie

Die traditionelle Einteilung der Ätiologien von Schlaganfällen basiert in erster Linie auf der „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST)-Klassifikation. Auf Basis klinischer Zeichen, Daten und Untersuchungen (darunter radiologische Verfahren wie CT und MRT, Echokardiographie, Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße, Laboruntersuchungen und weitere) wird eine Einstufung in einer von fünf ätiologischen Kategorien vorgenommen. [10] Die fünf Subtypen sind Makroangiopathie/Atherosklerose, kardiale Embolie, Mikroangiopathie, andere Ätiologie und unbekannte Ätiologie.

Die Differenzierung der Ätiologien wird mit den Begriffen „vermutliche“ und „mögliche“ Ätiologie vorgenommen, welche auf die vorhandene oder mangelnde Sicherheit der Diagnosestellung zurückzuführen sind. Eine „vermutliche“ Ätiologie wird diagnostiziert, wenn die klinischen Hinweise und Tests mit dieser Ätiologie übereinstimmen und andere Ätiologien auszuschließen sind. Eine Ätiologie wird als „möglich“ definiert, wenn klinische Befunde auf diese hinweisen, sie aber nicht gesichert werden kann. [10]

Die Diagnose einer Makroangiopathie bedingt eine mehr als 50%ige Stenose einer großen, der Läsion vorgeschalteten, hirnversorgenden Arterie. Ischämische Läsionen im CT oder MRT mit einem Durchmesser über 1,5 cm, welche in Kortex, Cerebellum oder Hirnstamm lokalisiert sind, sind als potenziell durch Makroangiopathie verursacht zu sehen. Zur Diagnose hilfreich sind eine Vorgeschichte von TIAs und/oder klinische Symptome von Gefäßverengungen in anderen Körperarealen, wie beispielsweise fehlende periphere Pulse oder Stenosegeräusche. [10]

Um eine kardiale Embolie als Ätiologie eines Schlaganfalls zu bestätigen, muss eine Emboliequelle gefunden werden. Mögliche Emboliequellen werden in eine Hochrisikogruppe und eine Gruppe mit durchschnittlichem Risiko eingeteilt. Eine der führenden Embolieursachen ist das Vorhofflimmern. [10] [11]

Zur Diagnose der Mikroangiopathie ist die klinische Symptomatik eines sogenannten „lakunären Syndroms“ wegweisend, die Infarktgröße auf CT oder MRT sollte 1,5 cm im Durchmesser jedenfalls nicht überschreiten. Darüber hinaus sollen keine beweisenden Faktoren zur kardialen Embolie oder Makroangiopathie vorliegen. [10]

Mögliche andere Ätiologien umfassen seltene Ursachen von Schlaganfällen, darunter nicht-atherosklerotische Vaskulopathien wie Dissektionen, Gerinnungsstörungen und hämatologische Erkrankungen. Gibt es keine Hinweise auf eine der vier anderen Ätiologien, wird ein Schlaganfall der Gruppe „unbekannte Ätiologie“ zugeordnet. Dies gilt auch, wenn klare Hinweise auf zwei oder mehr unterschiedliche Ätiologien vorliegen. [10]

Die TOAST-Klassifikation, welche bereits 1993 entwickelt wurde, weist allerdings einige Schwächen auf, darunter veraltete Diagnosekriterien und die Systematik, Schlaganfälle mit mehreren möglichen Ursachen in die Gruppe der „unbekannten Ätiologien“ einzuordnen. [12]

Nach der Analyse der bestehenden Klassifikationsmodelle wurde 2009 mit dem sogenannten A-S-C-O-Schema ein neuer Weg zur Klassifikation von Schlaganfallsätiologie publiziert. A-S-C-O steht für Atherosklerose („atherosclerosis“), Kleingefäßerkrankung („small vessel disease“), kardiale Quelle („cardiac origin“) und andere Ursachen („other origin“). [13]

Hierbei wird eine dreistufige Gradierung der Wahrscheinlichkeit möglicher Ätiologien nach klaren Kriterien vorgenommen (siehe **Tabelle 1**). Beispielsweise bedeutet diagnostiziertes Vorhofflimmern, dass eine kardiale Quelle „definitiv eine mögliche Ursache“ des Schlaganfalles ist. Die Gradierung bedingt auch, dass mehrere Ätiologien als wahrscheinliche Auslöser eines Schlaganfalles gesehen und nach ihrer Wahrscheinlichkeit gereiht werden können, was einen deutlichen Vorteil für diese Klassifizierung bedeutet. [13]

Zusätzlich wird eine zweite dreistufige Gradierung verwendet, um die Sicherheit der Diagnosestellung abzubilden. Eine Kombination von MR-Angiographie und Duplexsonographie mit gleichem Resultat würde beispielsweise eine Level-A-Diagnosesicherheit einer Arterienstenose bedeuten, ein auskultatorisches Stenosegeräusch allein lediglich eine Level-C-Diagnosesicherheit. [13]

Gradierung der Ätiologie	Stufen der Diagnosesicherheit
Definitiv ein möglicher Auslöser des Schlaganfalls	A – direkter Beweis durch diagnostische Goldstandard-Untersuchungen oder Kriterien
Kausalität unklar	B – durch indirekte Hinweise oder weniger sensitive/spezifische Tests oder Kriterien
Unwahrscheinlich ein direkter Auslöser des Schlaganfalls (aber vorhanden)	C – schwache Hinweise

Tabelle 1: Gradierungssystem der A-S-C-O-Klassifikation

1.1.3 Risikofaktoren

Eine Reihe von Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle konnten identifiziert werden. Diese können in nicht-modifizierbare und modifizierbare Risikofaktoren eingeteilt werden.

Zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren gehört der insgesamt wichtigste Risikofaktor des ischämischen Schlaganfalls – das Alter. Alle 10 Jahre über dem Alter von 55 Jahren verdoppelt sich das Schlaganfallrisiko bei Männern und Frauen. Weitere nicht-modifizierbare Risikofaktoren umfassen das männliche Geschlecht, die Ethnizität, die Geographie des Wohnorts sowie die familiäre Prädisposition. [14] [15] [16]

Der wichtigste modifizierbare Risikofaktor des ischämischen Schlaganfalls ist die arterielle Hypertension. [14] [15] Nach einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation sind rund zwei Drittel der Schlaganfälle direkt oder indirekt auf erhöhten Blutdruck zurückzuführen, andere Studien sprechen von Proportionen zwischen 35 und 50 %. [17] [15] Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen besteht bereits ab Blutdrucken über 115/75 mmHg. Eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg entspricht einer Risikoreduktion von rund einem Drittel. [18]

Das Vorhofflimmern ist einer der stärksten, aber ein gut behandelbarer Risikofaktor. Die Inzidenz von Vorhofflimmern verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade ab dem Alter von 55. Nichttherapiertes Vorhofflimmern erhöht das Schlaganfallrisiko um das Drei- bis Fünffache. [14] Zusätzlich sind durch Vorhofflimmern ausgelöste Schlaganfälle schwerwiegender, weshalb sie durchschnittlich eine höhere Mortalität und schwerere Folgeschäden aufweisen. [19] [20]

Eine Reihe von weiteren kardialen Risikofaktoren, darunter Herzklappenerkrankungen wie die Mitralstenose und die infektiöse Endokarditis, die koronare Herzkrankheit sowie die Vorgeschichte von Herzinfarkten sind ebenfalls als Risikofaktoren für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen bekannt. [15] Weitere modifizierbare Risikofaktoren umfassen vorangegangene transitorische ischämische Attacken (TIA), Stenosen der A. carotis, Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Homocysteinämie, Drogenabusus, Adipositas, geringe physische Aktivität und die Sichelzellerkrankung. [14]

1.1.4 Therapie

Eine potenziell kausale Therapie des ischämischen Schlaganfalls durch Wiedereröffnung eines verschlossenen Hirngefäßes ist nur innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn

möglich. [1] Das Mittel der Wahl ist die schnellstmögliche intravenöse Thrombolyse mit rt-PA (rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator) innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn, wobei Patientinnen und Patienten mit Thrombolysetherapie innerhalb der ersten drei Stunden am stärksten profitieren. [21] [22] [23]

Wichtig ist hierbei die Beachtung der Kontraindikationen der Thrombolyse, welche unter anderem verschiedenste Formen von erhöhtem Blutungsrisiko umfassen, darunter schwerwiegende Blutgerinnungsstörungen, suffiziente Therapie mit Vitamin K-Antagonisten (INR $\geq$ 1,7) bzw. direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK), bestehende oder anamnestisch bekannte Hirnblutungen, unkontrollierbare schwere Hypertonie und weitere. [22] [24]

Alternative bzw. zusätzliche Verfahren zur kurativen Therapie des ischämischen Schlaganfalls sind endovaskuläre Verfahren: Die intraarterielle Lysetherapie und die mechanische Thrombektomie. Beide Verfahren konnten sich in Studien allerdings noch nicht endgültig beweisen. Vorteile für die mechanische Thrombektomie zeichnen sich insbesondere bei Kontraindikationen für die intravenöse Lysetherapie, sowie als duales Verfahren mit gleichzeitiger Lysetherapie bei proximalen Verschlüssen größerer Hirnarterien ab. [1] [22] [23]

In der Sekundärprävention ist die Behandlung mittels Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel wichtig, die Therapie mit ASS sollte innerhalb der ersten 24-48 Stunden begonnen werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Die Kombinationstherapie beider Wirkstoffe ist einer Monotherapie nicht überlegen und weist ein erhöhtes Blutungsrisiko auf. [22]

Bei Vorliegen von Vorhofflimmern wird eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder den modernen DOAK empfohlen. Aufgrund des besseren Nutzen-Risiko-Profils sind die DOAK den Vitamin-K-Antagonisten bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern vorzuziehen.

Wichtig ist auch die Einstellung der Risikofaktoren: Anzustreben sind ein LDL-Cholesterin < 70 mg/dl, ein systolischer Blutddruck < 140 mmHg, ein HbA_{1c}-Wert < 7 %, ein BMI < 25 kg/m² (bzw. eine Gewichtsreduktion von 10 % bei höherem BMI), regelmäßige körperliche Aktivität und kein Rauchen. [22]

1.2 Rezenter kleiner subkortikaler Infarkt

1.2.1 Definition

Kleine Infarkte in Stammganglien, Thalamus, der weißen Substanz des Centrum semiovale und infratentoriell werden meist als Folge einer „zerebralen Kleingefäßerkrankung“ oder Mikroangiopathie gesehen, welche die kleinen perforierenden Arterien und Arteriolen betrifft, die die tiefen Hirnstrukturen versorgen. [25]

Die zerebralen Kleingefäßerkrankungen umfassen akute ischämische Manifestationen, weisen aber auch klinisch meist schwer fassbare oder zumindest weitgehend stumme Parenchymveränderungen wie zerebrale Mikroblutungen, Lakunen, Gehirnatrophie und sogenannte „White Matter Lesions“ auf. [26]

Die verwendeten Termini und Definitionen für akute ischämische Manifestationen im Rahmen der zerebralen Kleingefäßkrankheit variieren in der wissenschaftlichen Literatur deutlich. In einer Übersichtsstudie konnten insgesamt 159 unterschiedliche verwendete Begriffe ausfindig gemacht werden, die häufigsten darunter waren der lakunäre Infarkt und der lakunäre Schlaganfall. [27]

Aus diesem Grund wurde 2011 unter Förderung der „Centres of Excellence in Neurodegeneration“ eine Arbeitsgruppe gegründet, welche europäische Standards in der Neurobildgebung aufbauen sollte. 2013 wurden die sogenannten „STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging“ (STRIVE) als Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe publiziert.

Von der Arbeitsgruppe wurde der Begriff „rezenter kleiner subkortikaler Infarkt“ vorgeschlagen. Der Begriff ist als neuroradiologischer Nachweis eines rezenten Infarkts im Gebiet einer einzelnen Arteriole mit bildgebenden Hinweisen oder klinischen Symptomen, die auf eine Läsion hindeuten, welche in den letzten Wochen entstanden sei, definiert. [27]

Im Detail umfasst „rezent“ im Gegensatz zum Begriff „akut“ die letzten wenigen Wochen. Als „klein“ ist eine Läsion zu verstehen, die kleiner als 20 mm in ihrem axialen Durchmesser ist, koronar kann die Läsion auch größer sein. Insbesondere Läsionen in den Basalganglien und in der Capsula interna, welche im axialen Durchmesser größer als 20 mm sind und damit vermutlich durch den gleichzeitigen Verschluss mehrerer perforierender Arterien verursacht wurden beziehungsweise anderer Ätiologie unterliegen, fallen nicht unter die neue Bezeichnung, sondern sollen stattdessen als striatokapsuläre Infarkte bezeichnet werden.

[28] Selbiges gilt für Infarkte der A. choroidea anterior, die durch ihre Lokalisation im Kopf des Nucleus caudatus und ihrer Komma-förmigen Form identifiziert werden können. [27]

Der ursprünglich dominante Begriff „lakunär“ wurde deshalb nicht mehr weiter verwendet, da er ursprünglich dem Gedanken entsprang, dass kleine subkortikale Infarkte sich über einige Zeit immer in sogenannte Lakunen umwandeln. In Studien variiert die Anzahl der Infarkte, welche sich tatsächlich in Lakunen umwandelten, aber deutlich, nämlich zwischen 28 % [29] und 94 %. [30]

Den neuen Standards folgend, wird im praktischen Teil dieser Diplomarbeit der neue Begriff „rezenter kleiner subkortikaler Infarkt“ verwendet. Im theoretischen Teil werden jene Begriffe verwendet, die den jeweils zitierten Publikationen zugrunde liegen – insbesondere die ehemals verwendete Formulierung „lakunärer Infarkt“ kann hier weitgehend als Synonym dazu verstanden werden.

1.2.2 Ätiologie

Die zerebrale Kleingefäßerkrankung unterliegt einer Reihe von unterschiedlichen Ätiologien. In einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2010 wurde vorgeschlagen, sechs verschiedene Gruppen von Ätiologien der zerebralen Kleingefäßerkrankung zu differenzieren: [26]

Typ	Beschreibung
1	Arteriosklerose (oder altersbezogene und vaskuläre Risikofaktor-bezogene zerebrale Kleingefäßerkrankung: Fibrinoide Nekrose, Mikroatherome, Lipohyalinose, Mikroaneuryrsmen, segmentale arterielle Fehlorganisation.
2	sporadische und hereditäre zerebrale Amyloid-Angiopathie
3	vererbte zerebrale Kleingefäßerkrankung, welche nicht auf zerebrale Amyloid-Angiopathie zurückzuführen ist: Beispielsweise CADASIL, Morbus Fabry, u.v.m.
4	entzündliche und immunologisch mediierte Kleingefäßerkrankungen: Beispielsweise Wegener-Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom, u.v.m.
5	venöse Kollagenose
6	andere Ursachen, darunter Angiopathie nach Strahlentherapie.

Tabelle 2: Ätiologien der zerebralen Kleingefäßerkrankung

Der Typ 1 ist mit Abstand die häufigste Ätiologie. Die Gruppe der hereditär verursachten zerebralen Kleingefäßerkrankungen wie CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical ischaemic strokes and leukoencephalopathy) sind insbesondere wissenschaftlich interessant, da sie als Modelle für das Verständnis der Pathogenese der zerebralen Kleingefäßerkrankung hilfreich sind. [26]

Pathologisch betrachtet, sind arteriosklerotische Veränderungen (Typ 1) in erster Linie durch den Verlust von glatten Muskelzellen in der Tunica media und fibro-hyalinen Ablagerungen in den betroffenen Gefäßen, Verkleinerungen des Gefäßlumens, sowie einer Verdickung der Gefäßwand verbunden. Diese Veränderungen sind in Form einer systemischen Mikroangiopathie auch beispielsweise in den Nieren und Netzhäuten anzufinden und sind

deutlich mit arterieller Hypertonie, Diabetes und dem allgemeinen Alterungsprozess assoziiert. [26]

Die zerebrale Amyloid-Angiopathie ist durch eine Ansammlung von kongophilen, βA4-reaktiven amyloiden Proteinen in den Zellwänden von kleinen bis mittelgroßen Arterien und Arteriolen charakterisiert, welche in erster Linie im leptomeningealen Raum und dem Kortex, weniger häufig in den Kapillaren und Venen auffindbar sind. [26] Darüber hinaus ist sie mit Mikroblutungen [31], Mikroinfarkten [32] und White Matter Lesions [33] assoziiert.

1.2.3 Pathogenese

Die genauen Mechanismen, welche als Folge der zerebralen Kleingefäßerkrankung letztendlich zu verschiedenen Formen der Gewebsschädigung führen, sind noch nicht vollständig geklärt. [26] Ein Tiermodell, welches alle Eigenschaften der zerebralen Kleingefäßerkrankung darstellt, konnte bis jetzt nicht gefunden werden. [34]

Bei ischämischen Läsionen als Folge der zerebralen Kleingefäßerkrankung, auf welche diese Arbeit eingehen möchte, steht vor allem die Verengung der Gefäßlumina im Vordergrund. Diese kann wahrscheinlich entweder zu einer chronischen Hypoperfusion des jeweils versorgten Hirngewebes mit allmählicher Degeneration von Myelinfasern führen oder durch den akuten Verschluss eines Gefäßes eine fokale Ischämie mit konsekutiver Gewebsnekrose verursachen. [26]

Der Verlust von glatten Muskelzellen in den Gefäßwänden trägt aufgrund der reduzierten oder verlorenen Fähigkeit zur Autoregulation zusätzlich zu chronischen oder akuten Ischämien bei. Weitere relevante Faktoren in der zerebralen Kleingefäßerkrankung sind lokale Entzündungen, Schäden an der Blut-Hirn-Schranke sowie die Apoptose von Oligodendrozyten. [26]

1.2.4 Klinik

Rund 20-30 % der gesamten akuten ischämischen Schlaganfälle werden auf lakunäre Infarkte, entsprechend der früheren Bezeichnung, zurückgeführt. [25] [35] Die Inzidenzrate in Industrieländern wurde in einem älteren Review-Artikel (1996) auf 33 pro 100.000 und Jahr errechnet. [36]

Der Begriff lakunärer Schlaganfall hat sich ursprünglich auch deshalb etabliert, weil damit eine Reihe charakteristischer klinischer Befunde assoziiert wurden. Fünf sogenannte lakunäre Syndrome sind besonders bekannt: Die rein motorische Hemiparese, die rein sensorische Hemiparese, das sensomotorische Schlaganfallsyndrom, die ataktische Hemiparese sowie das Syndrom der Dysarthrie-ungeschickten Hand. Ihre Häufigkeitsverteilung wird in **Tabelle 3** ausgeführt. [37]

Häufige lakunäre Syndrome	Häufigkeit
Rein motorische Hemiparese	33-50 %
Rein sensorische Hemiparese	7-10 %
Sensomotorisches Schlaganfallsyndrom	20-31 %
Ataktische Hemiparese	3-18 %
Syndrom der Dysarthrie-ungeschickten Hand	2-6 %

Tabelle 3: Lakunäre Syndrome nach Häufigkeit

Die rein motorische Hemiparese präsentiert sich mit einer zur Läsion kontralateralen motorischen Schwäche von Gesicht, oberer und unterer Extremität ohne weitere Symptome. Sie macht zwischen 33-50 % aller lakunären Schlaganfälle aus und stellt damit das häufigste lakunäre Syndrom dar. [38] [39]

Das sensomotorische Schlaganfallsyndrom ist mit zwischen 20-30 % das zweithäufigste lakunäre Syndrom und stellt sich mit einer kombinierten motorischen und sensiblen Schwäche in Gesicht, oberer und unterer Extremität einer Halbseite dar. [39]

Die rein sensorische Hemiparese präsentiert sich mit einem kompletten oder inkompletten sensorischen Verlust von Gesicht und von oberer und unterer Extremität einer Körperseite. Die ataktische Hemiparese zeigt sich mit einer kombinierten motorischen Schwäche und Koordinationsstörung auf einer Halbseite. Das Syndrom der Dysarthrie-ungeschickten Hand stellt sich mit der Kombination von Dysarthrie und einer Hand mit verminderter Geschicklichkeit auf derselben Körperseite dar. [37]

Neben diesen sind eine große Anzahl von weiteren Syndromen als Folge von lakunären Schlaganfällen in der Literatur ausführlich beschrieben, darunter eine Reihe von Mittelhirn-Syndromen, pontine und medulläre Hirnstammsyndrome, Thalamus-Syndrome sowie das sogenannte „Capsular warning syndrome“, welches als seltenes Syndrom nur 1,5-4,5 % aller transitorischer ischämischer Attacken (TIA) umfasst, allerdings mit einer Schlaganfallinzidenz von 60 % innerhalb der folgenden sieben Tage verbunden ist. Es ist definiert durch mehrere Crescendo-Episoden von TIA innerhalb weniger Tage, welche auf die Capsula interna beschränkt sind und in erster Linie durch motorische Schwäche auffällig werden. [40] [41]

Alle lakunären Syndrome (mit Ausnahme von Thalamusinfarkten) sind durch das Fehlen von kortikalen Symptomen wie Aphasie, Neglect, Apraxie und Gesichtsfelddefekten charakterisiert. [42] [37]

Das Vorliegen eines lakunären Syndroms legt zwar einen akuten kleinen subkortikalen Infarkt nahe, allerdings werden bis zu 20 % dennoch von zumeist kleinen kortikalen Infarkten verursacht, wie in neuerer Zeit durch Einführung der diffusionsgewichteten MRT nachgewiesen werden konnte. [43] [44] Die Diagnosesicherung akuter zerebraler Infarkte sollte daher heute wenn möglich mittels dieser Technik (DWI-MR) erfolgen, welche sich als deutlich sensitiver als die gewöhnliche MRT-Bildgebung oder die CT-Untersuchung gezeigt hat. [45] [46]

Die Mortalität durch lakunäre Infarkte ist gering und liegt bei weniger als 1 % nach einem Monat und bei rund 1,8-2,4 % nach einem Jahr. [47] [48] Positive Prädiktoren von Mortalität stellen Alter, Diabetes mellitus, Vorgeschichte einer arterielle Hypertension, hohe systolische Blutdruckwerte, erhöhter Body-Mass-Index sowie reduzierte Nierenfunktion und Hämoglobin-Werte dar. [47]

Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass die Thrombolysetherapie auch oder gerade bei lakunären Infarkten wirksam ist und eine geringere Behinderung im Langzeitverlauf bewirkt. [49] Zudem tritt gegenüber anderen Schlaganfällen die gefürchtete Nebenwirkung einer intrakraniellen Blutung seltener auf. [50] Daher wird die Thrombolysetherapie als effektive Therapiemaßnahme von lakunären Schlaganfällen empfohlen. [51]

Der Nutzen von Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderer Plättchenfunktionshemmer als Sekundärprophylaxe nach akuten Schlaganfällen wurde durch eine Reihe von großen randomisiert-kontrollierten Studien bewiesen, sowohl in Bezug auf die Reduktion von weiteren Schlaganfällen und der Gesamtmortalität. [52]

Eine kombinierte Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel als Sekundärprophylaxe nach lakunärem Schlaganfall hat sich im Rahmen der SPS3-Studie allerdings als nicht sinnvoll erwiesen. Die duale Plättchenhemmung ging mit einer höheren Inzidenz an schwerwiegenden und tödlichen Blutungen sowie einer insgesamt erhöhten Mortalität einher. [47]

1.3 Schluckstörungen bei Schlaganfällen

1.3.1 Grundlagen und Epidemiologie

Schluckstörungen (Dysphagie) sind eine häufige Folge von Schlaganfällen. Die Inzidenz von Schluckstörungen in verschiedenen Studien hängt in erster Linie von der Form der Diagnostik ab – einfache Screening-Tests (beispielsweise das Trinken von 10 mL Wasser) fanden Inzidenzraten von 37-45 %, klinische Tests Inzidenzraten von 51-55 % und apparative Tests Inzidenzen von 64-78 % nach akuten Schlaganfällen. [53]

Die frühzeitige Evaluation und Behandlung von Schluckstörungen durch ein interdisziplinäres Team, darunter Logopädinnen und Logopäden, ist mit einem verbesserten Outcome der Patientinnen und Patienten verbunden, da sie mit einer deutlich reduzierten Rate an Aspirationspneumonien und einer Reduktion der Gesamtmortalität verbunden ist. [54]

Die Rate von Aspirationen innerhalb der ersten fünf Tage nach einem Schlaganfall liegt bei Untersuchungen per Videofluoroskopie zwischen 19,5-42 %. Die gefährlichsten Aspirationen sind stumme Aspirationen, also jene, welche klinisch unbemerkt und ohne Auslösung von Husten- oder Würgereizen geschehen. Die Inzidenz von stummen Aspirationen variiert auffällig zwischen verschiedenen Studien und wurde mit 8%, 39 % und 68 % angegeben. [55]

Die Inzidenz von Schluckstörungen unterscheidet sich auch sehr stark je nach Lokalisation, Art und Größe der Schlaganfälle. In einer Studie wurden Schluckstörungen in 81 % der kompletten Infarkte der vorderen Zirkulation beobachtet, in 62 % der intrazerebralen Blutungen und 68 % der subarachnoidalen Blutungen, in 33 % der Teilinfarkte der vorderen Zirkulation und 34 % der Infarkte der hinteren Zirkulation, allerdings nur in 26 % von lakunären Infarkten. [56]

In einer prospektiven Studie von supratentoriellen Schlaganfällen wurde ein erhöhtes Risiko für Dysphagie und Aspiration bei Infarkten in der Inselrinde und der Capsula interna gefunden. [57] In einer Untersuchung von 20 Patientinnen und Patienten mit subkortikalem Schlaganfall wiesen vier davon klinische Symptome von Schluckstörungen und insgesamt sieben pathologische Befunde in einer videofluroskopischen Schluckuntersuchung auf. [58]

Das Vorliegen von Schluckstörungen nach akutem Schlaganfall führt zu einer erhöhten Rate von klinischen Komplikationen, darunter in erster Linie pulmonale Erkrankungen wie die

Aspirationspneumonie und erhöht dadurch auch die Gesamtmortalität. Das Risiko für Pneumonien nach Schlaganfällen ist bei Patientinnen und Patienten mit Dysphagie um das rund Dreifache erhöht, bei offensichtlichem Aspirationsgeschehen aufgrund von Schluckstörungen um das Elffache. [53]

1.3.2 Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Mechanismen von Schluckstörungen bei akuten Schlaganfällen sind vielfältig. Zerebrale Läsionen können das willentliche Kauen und den Transport von Speisen im Mund ebenso erschweren wie die Konzentration und die Aufmerksamkeit während des Essens und Schluckvorgangs. Läsionen im Gyrus praecentralis können die kontralaterale motorische Kontrolle von Gesichts-, Lippen- und Zungenmuskulatur schädigen.

Hirnstamminfarkte haben oft die schwersten Folgen in Hinblick auf Dysphagie und können je nach Lokalisation das Auslösen des Schluckreflexes verlangsamen oder verunmöglichen, einzelne Teilschritte des Schluckvorgangs, wie das Heben des Kehlkopfes, Schließen der Glottis und die krikopharyngeale Relaxation, beeinträchtigen. Ausfälle in der Sensibilität von Mund, Wange und Zunge sind weitere mögliche Folgen. Dies kann in erster Linie durch die große Anzahl an für den Schluckvorgang wichtigen anatomischen Strukturen im Hirnstamm, darunter Fasern und Kerne der kaudalen Hirnnervengruppe (siehe **Abbildung 1**) sowie Fasern der Extrapyramidalmotorik, erklärt werden. [53] [59]

Das bedeutet, dass nicht nur ein, sondern oft gleich mehrere Teilvorgänge des Schluckvorgangs durch den Schlaganfall geschädigt werden können. Gerade bei älteren Patientinnen und Patienten, bei welchen die Inzidenz an Schlaganfällen deutlich erhöht ist, sind dazu auch noch die Kompensationsmöglichkeiten für eine Schädigung reduziert. [53]

Eine Untersuchung speziell in Hinblick auf lakunäre Schlaganfälle schlug Störungen der kortikobulbären Bahnen, welche mit Schluckzentren im Hirnstamm verbunden sind und zu Problemen bei der Auslösung des Schluckreflexes, sowie zu hyperreflektorischen und unkoordinierten Zuständen des krikopharyngealen Sphinkters führen können, als mögliche Auslöser der Schluckstörungen vor. Zusätzlich wurden Dysfunktionen in der extrapyramidalen Motorik und als deren Folge die Verlangsamung des oropharyngealen Schluckvorgangs, wie auch Anhäufung von Speichel als weitere pathophysiologische Faktoren genannt. [60]

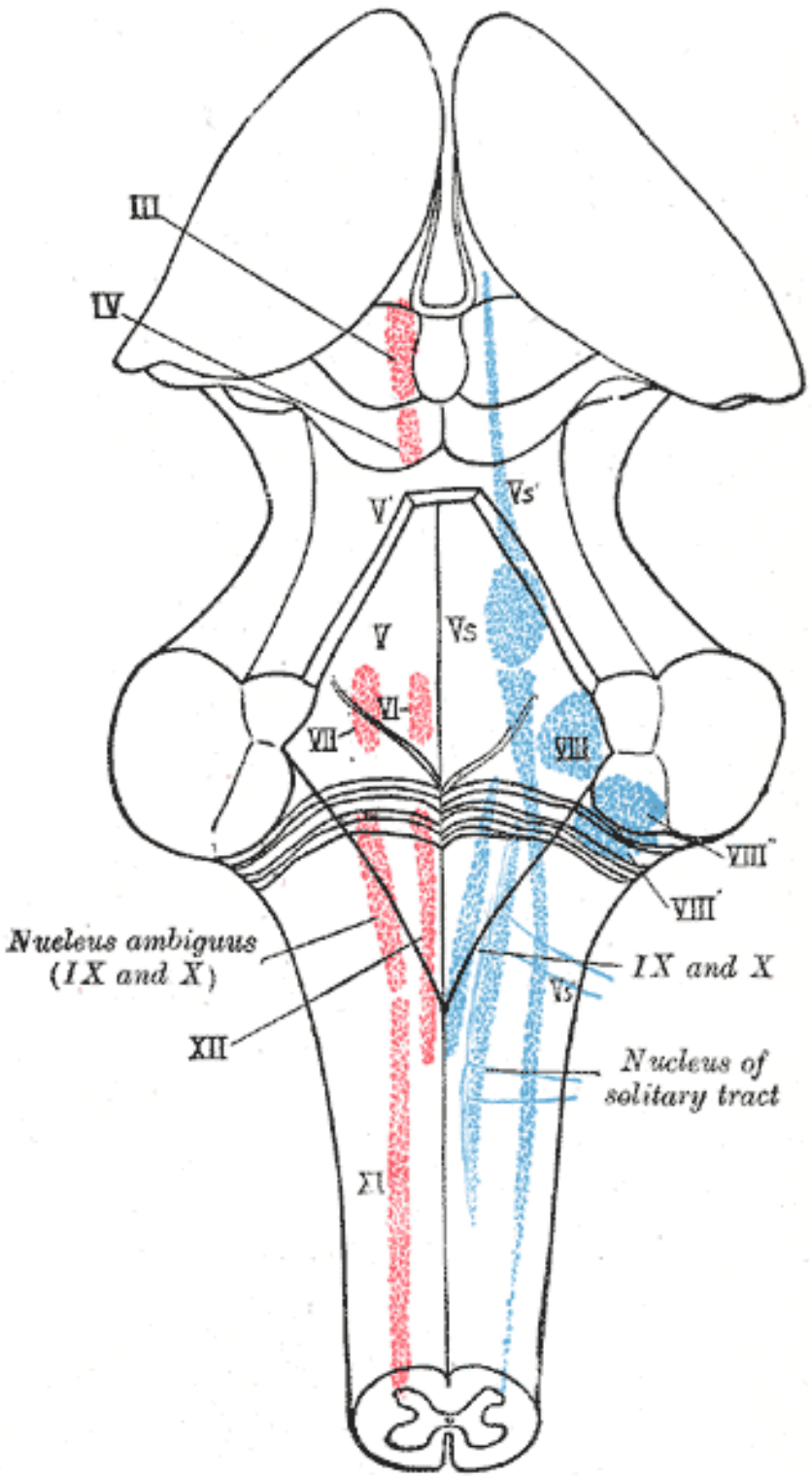

Abbildung 1: Lokalisation der Hirnnervenkerne nach [61]

1.3.3 Gugging Swallowing Screen

In einem aktuellen Review-Artikel wurden praktizierte klinische Tests zur Dysphagieabklärung untersucht und insgesamt vier valide, reliable, sensitive und spezifische Tests gefunden. Einer dieser vier klinischen Tests ist der „Gugging Swallowing Screen“ (GUSS), welcher in Gugging (Österreich) entwickelt wurde. [62]

Der GUSS ist darauf ausgelegt, sowohl von diplomiertem Pflegepersonal, als auch von Logopädinnen und Logopäden verwendet werden zu können. Der GUSS besteht aus einem Vortest und einem direkten Schlucktest, bei dem die Patientin oder der Patient mit zumindest 60 Grad aufrecht sitzt. Im Vortest muss die Patientin oder der Patient lediglich den eigenen Speichel schlucken. Wird nicht genügend eigener Speichel produziert, kann mit einem Speichelspray geholfen werden. Während dieses Vorgangs werden die Vigilanz, das Auslösen von willkürlichem Husten, Räuspern und der Schluckvorgang selbst beurteilt. [63]

Im direkten Schlucktest wird das Schlucken von eingedickten, flüssigen und schließlich festen Substanzen geprüft. In jedem Teiltest muss fünfmal geschluckt werden, zwischen und während jedem Schluckvorgang wird die Patientin oder der Patient genau beobachtet. Es wird auf etwaige Stimmveränderungen, unwillkürliches Husten, sogenanntes Drooling (Austritt von Speichel oder Nahrung aus dem Mund) und den erfolgreichen Schluckakt geachtet. Sollte einer dieser Faktoren pathologisch ausfallen, wird die Testung an dem jeweiligen Punkt sofort beendet. [63]

In Summe kann eine Punktezahl von bis zu 20 (je fünf Punkte für den Vortest und die drei Substanzen) erreicht werden. 20 Punkte entsprechen keiner Dysphagie, 15-19 Punkte einer leichtgradigen Dysphagie mit geringem Aspirationsrisiko, 10-14 Punkte einer mittelgradigen Schluckstörung mit Aspirationsrisiko und 0-9 Punkte einer schweren Dysphagie mit hohem Aspirationsrisiko. [63]

Die jeweiligen Schweregrade sind auch mit logopädischen Empfehlungen, betreffend die Nahrungsaufnahme, versehen. Bei einer schweren Dysphagie (0-9 Punkte) ist eine orale Ernährung nicht möglich (NPO), was in der Regel eine Ernährung durch eine Nasogastralsonde notwendig macht. [63]

2 Material und Methoden

2.1 Selektion der Patientinnen und Patienten

Im Rahmen einer laufenden retrospektiven Studie sowie zweier Diplomarbeiten wurde eine Kohorte vorselektiert, welche sich aus konsekutiven Patientinnen und Patienten mit einem akuten Schlaganfall in Folge eines rezenten kleinen subkortikalen Infarktes („recent small subcortical infarct“, in Folge als RSSI abgekürzt) zusammensetzt.

Dazu wurden zunächst alle Patientinnen und Patienten identifiziert, welche zwischen dem 1.1.2008 und dem 5.2.2013 mit einer ICD-10-Diagnose I63 („Hirninfarkt“) oder I64 („Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet“) stationär an der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz aufgenommen worden waren.

Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorliegen einer diffusionsgewichteten Magnetresonanzuntersuchung des Schädels nach dem initialen Ereignis, da dies die sensitivste Untersuchung zur Bestätigung eines RSSI darstellt. [45] [46] Insgesamt wurden 3363 Patientinnen und Patienten durch diese Kriterien identifiziert.

Die Schädel-MRT-Bilder dieser 3363 Patientinnen und Patienten wurden hinsichtlich des Vorliegens eines RSSI nach den aktuellen STRIVE-Kriterien [27] analysiert.

Die Einschlusskriterien in der Bildgebung umfassten eine diffusionspositive Läsion ≤ 20mm in axialer Ebene in einer der folgenden Lokalisationen: Pons, Nucleus lentiformis, Capsula interna, Thalamus oder subkortikale weiße Substanz.

Die Ausschlusskriterien umfassten:

- Läsionen > 20 mm in axialer Ebene
- Lokalisationen in Cerebellum, Medulla oblongata und/oder Einbeziehung des Kortex
- Multiple diffusionspositive Läsionen
- Hämorrhagien
- Andere Gehirnläsionen (wie z. B. Tumore)

Die MRT-Bilddaten wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von einem Team (Assoz.-Prof. Dr. Christian Enzinger, Dr. Thomas Gattringer, Dr. Sebastian Eppinger) analysiert, welche letztendlich 340 Patientinnen und Patienten identifizierten, auf die diese Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen.

Diese Kohorte wurde als idealer Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit übernommen.

2.2 Erhebung der klinischen und demographischen Daten

Entsprechend den Ziel der Diplomarbeit, die Verbindung von RSSI mit dem Vorhandensein und der Schwere von Schluckstörungen zu untersuchen, wurden aus dem Krankenhausinformationssystem „open Medocs“ retrospektiv von allen 340 identifizierten Patientinnen und Patienten die Ergebnisse der logopädischen Befunde erhoben. Auf Grundlage dieser Daten wurde entsprechend dem Gugging Swallowing Screen (GUSS) ein Schweregrad erhoben: [63]

GUSS-Score	Interpretation
20	Keine Schluckstörung
15-19	Leichtgradige Schluckstörung mit geringem Aspirationsrisiko
10-14	Mittelgradige Schluckstörung mit Aspirationsrisiko
0-9	Schwere Schluckstörung mit hohem Aspirationsrisiko

Tabelle 4: Schweregrad der Schluckstörungen anhand des Gugging Swallowing Screen

In jenen Fällen, in denen ein GUSS-Score nicht explizit angeführt war, wurde auf Basis der logopädischen und neurologischen Befunde, von einer Logopädin unterstützt, retrospektiv die Schwere der Schluckstörung erfasst.

Da bei jeder Patientin und jedem Patienten mit Schlaganfall eine Schluckbeurteilung durch diplomiertes Pflegepersonal durchgeführt wird (der GUSS ist darauf ausgelegt, von diplomiertem Pflegepersonal durchgeführt werden zu können [63]) und eine logopädische Fachuntersuchung bereits bei kleinstem Verdacht auf eine mögliche Schluckstörung angeordnet wird, wurden all jene Patientinnen und Patienten als frei von Schluckstörungen betrachtet, bei denen keine logopädische Fachuntersuchung angeordnet worden war.

Der klinische Schwergrad der Schlaganfälle wurde anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) beurteilt. Diese Skala besteht aus elf Teilbereichen der neurologischen Untersuchung, die zu einer Gesamtpunktezahl zwischen 0 und 42 führen können (siehe **Tabelle 5**). [64]

Folgende weitere Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem „open Medocs“ entnommen oder lagen bereits vor: Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahmetag, NIHSS-Wert bei Aufnahme, Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik, Form der Symptomatik, Risikofaktoren, Vorhandensein früherer Schlaganfälle und/oder Vorgeschichte von TIAs, Vorerkrankungen, klinische Untersuchungen, NIHSS-Wert und modifizierte Rankin-Skala bei Entlassung.

Parameter	Befund	Punktwert
Vigilanz	Wach bis komatös	0-3 Punkte
Orientierung	Erfolg in Beantwortung von Fragen zur Orientierung	0-2 Punkte
Befolgen von Aufforderungen	Erfolg in Befolgen von Aufforderungen zu motorischen Tätigkeiten	0-2 Punkte
Okulomotorik	Normalbefund bis komplette Blickparese beider Augen	0-3 Punkte
Gesichtsfeldtestung	Keine Einschränkung bis bilaterale Hemianopsie	0-3 Punkte
Fazialisparese	Normalbefund bis vollständige Parese	0-3 Punkte
Motorik der oberen Extremität	Kein Absinken im Vorhalteversuch bis keine Bewegung	2x (beide Seiten) 0-4 Punkte
Motorik der unteren Extremität	Kein Absinken im Vorhalteversuch bis keine Bewegung	2x (beide Seiten) 0-4 Punkte
Ataxie der Extremitäten	Fehlend bis beidseits vorhanden	0-2 Punkte
Sensibilität	Kein Sensibilitätsverlust bis vollständiger Verlust	0-2 Punkte
Aphasie	Keine Aphasie bis stumm bei globaler Aphasie	0-3 Punkte
Dysarthrie	Normal bis schwer	0-2 Punkte
Neglect	Keine Abnormität bis schwer	0-2 Punkte

Tabelle 5: Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Computerprogramm „STATA 13“ vorgenommen. In der deskriptiven Statistik wurden numerische Werte und Prozentzahlen sowie der Mittelwert und die Standardabweichung verwendet.

Eines der Hauptziele dieser Arbeit war es, jene Faktoren zu ermitteln, die das Entstehen von Schluckstörungen bei RSSI wahrscheinlicher machen. Hierzu wurde das Auftreten von Schluckstörungen mit den verschiedensten Einflussgrößen assoziiert und die Stärke der Zusammenhänge mittels des Odds Ratios quantifiziert.

Im analytischen Teil der Statistik wurden die Odds Ratios mithilfe logistischer Regression zur Messung der Effektstärke gemeinsam mit deren Standardabweichung und Konfidenzintervall errechnet, im zweiten Schritt folgte die Errechnung der p- und z-Werte. Die Verifizierung der statistischen Signifikanz, welche mit $p<0,05$ festgelegt wurde, erfolgte mithilfe von Chi-Quadrat-Tests.

Für die statistischen Analysen wurden fünf Altersgruppen definiert, welche jeweils Patientinnen und Patienten unter 50 Jahren, im Alter von 50-60 Jahren, 60-70 Jahren, 70-80 Jahren sowie 80 Jahren und älter umfassten.

Neben der Assoziation verschiedener Faktoren wie Alter, Geschlecht, NIHSS, Risikofaktoren und Lokalisation der Infarkte mit der Vorliegen von Schluckstörungen allgemein wurden auch mögliche Assoziationen mit mittelschweren und hochgradigen Schluckstörungen errechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der Studienpopulation

Entsprechend unserer Ein- und Ausschlusskriterien wiesen 340 der 3363 Schlaganfallpatientinnen und -patienten einen rezenten kleinen subkortikalen Infarkt auf. Drei davon wurden aufgrund einer vorbestehenden Schluckstörung exkludiert, sodass für unsere Datenanalyse insgesamt 337 Patientinnen und Patienten zur Verfügung standen.

Von diesen waren 219 (65 %) Männer und 118 (35 %) Frauen.

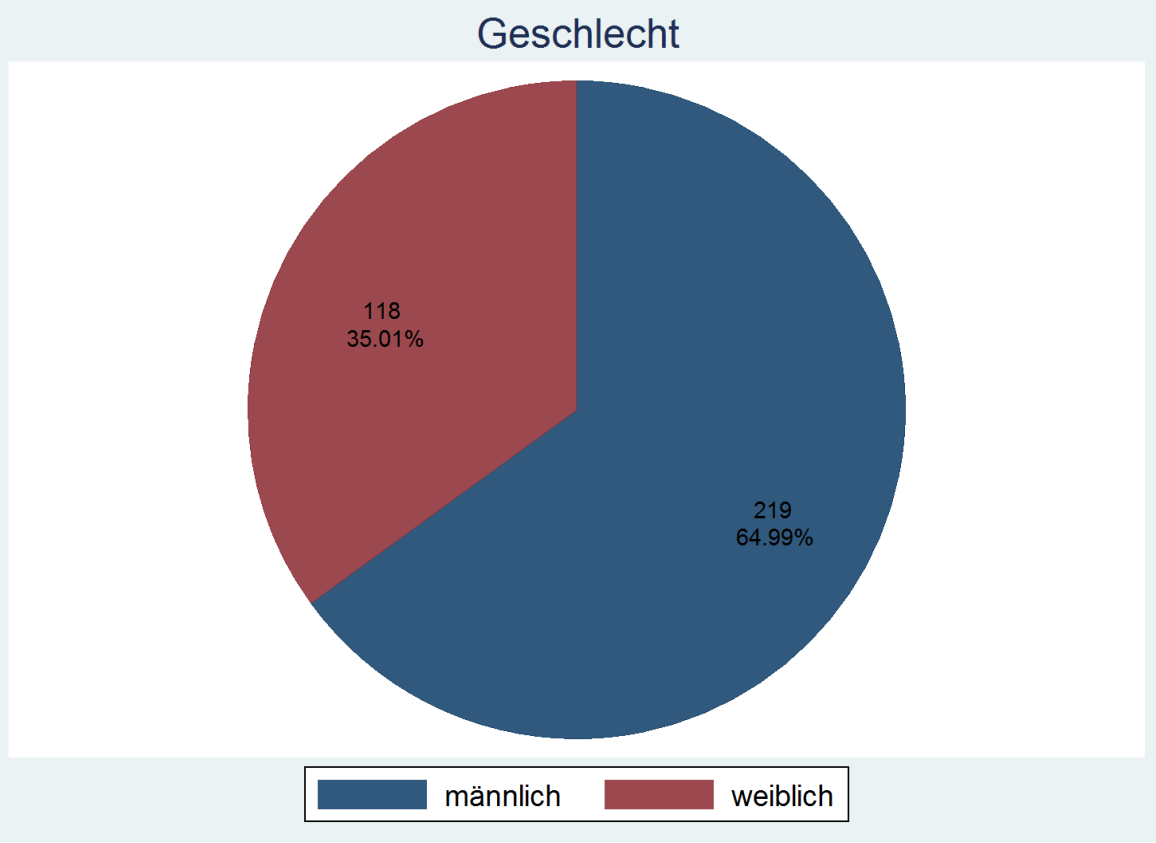

Abbildung 2: Verteilung der Geschlechter in der Studienpopulation

Der Altersdurchschnitt der gesamten Gruppe lag bei 67,7 Jahren (Standardabweichung: 11,9 Jahre), der jüngste Patient war 22 Jahre alt, der Älteste 90 Jahre.

Die beiden größten Gruppen waren 107 Patientinnen und Patienten zwischen 60 und 70 Jahren (31,8 %) sowie 101 Patientinnen und Patienten zwischen 70 und 80 Jahren (30 %), Details können der **Abbildung 3** entnommen werden.

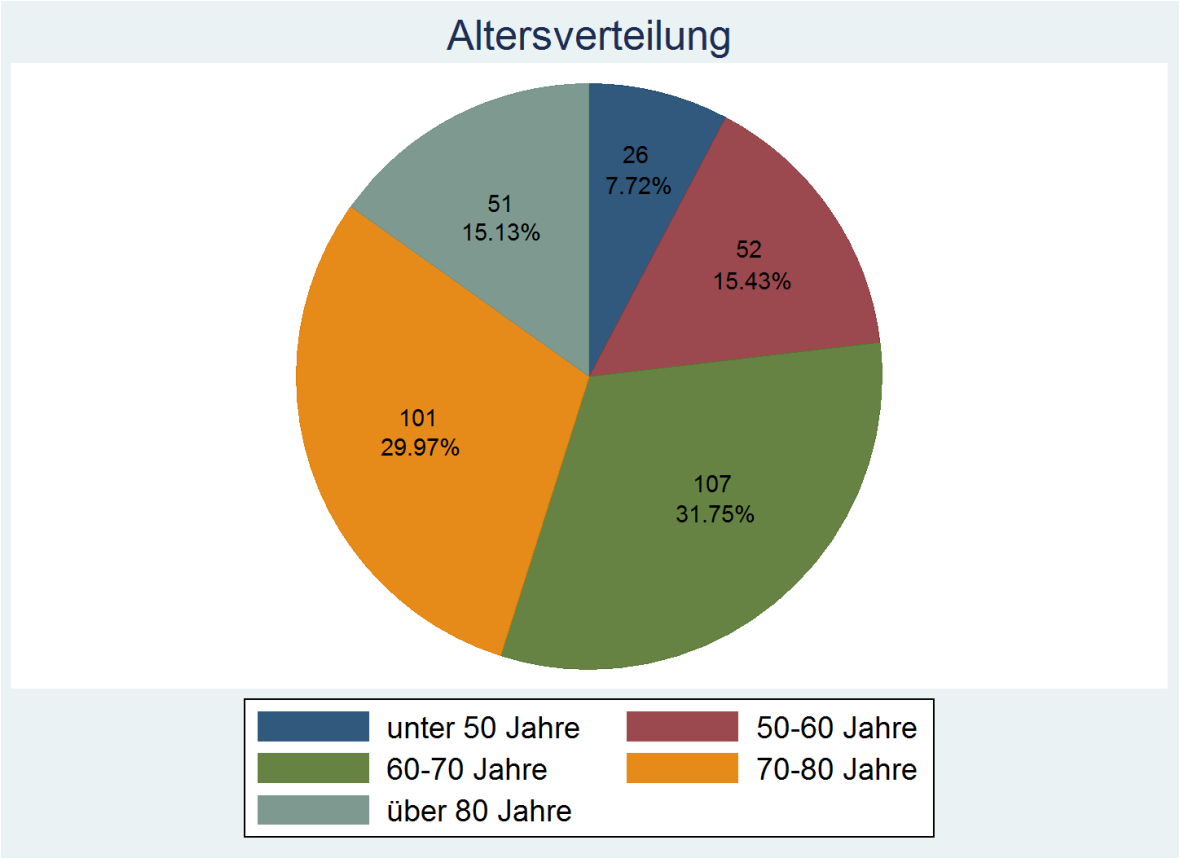

Abbildung 3: Altersverteilung in der Studienpopulation

Der Großteil der Patientinnen und Patienten kamen am Tag des Symptombeginns ins Krankenhaus – 218 oder 65,5 %. Weitere 68 (20,4 %) kamen am ersten Tag nach Symptombeginn, 19 (5,7 %) am zweiten Tag, sowie 28 (8,4 %) noch später.

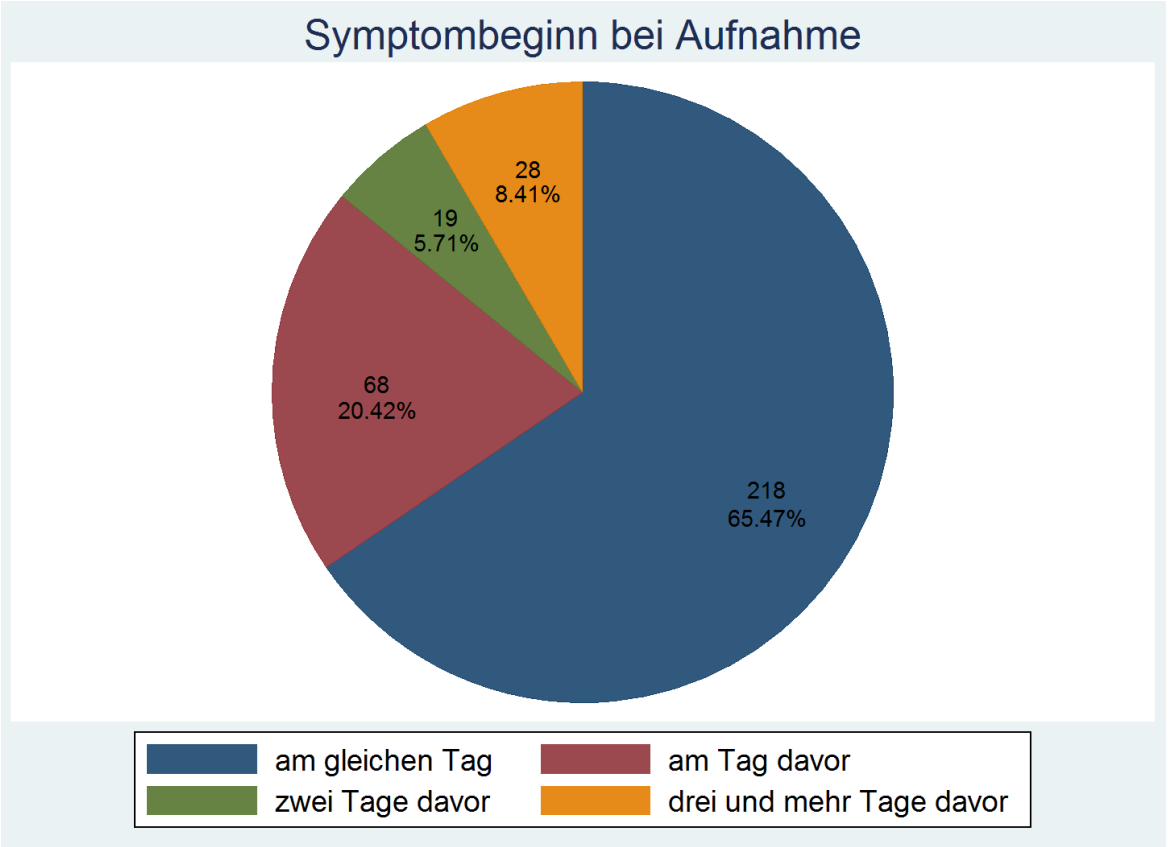

Abbildung 4: Zeitpunkt des Symptombeginns zur Aufnahme

Die Schwere des Schlaganfalls anhand des NIHSS-Score war bei dem Großteil der Patientinnen und Patienten (n=244, 72,8 %) zum Aufnahmezeitpunkt gering und lag bei einem Punktewert zwischen 1 und 4.

56 (16,7 %) Patientinnen und Patienten hatten einen NIHSS-Score von 5-9, weitere 14 (4,2 %) hatten einen Wert ≥ 10. Bei 21 (6,3 %) Patientinnen und Patienten hatte sich die neurologische Ausfallsymptomatik bei Aufnahme bereits wieder vollständig zurückgebildet, d.h. sie hatten einen NIHSS-Score von 0 (siehe **Abbildung 5).**

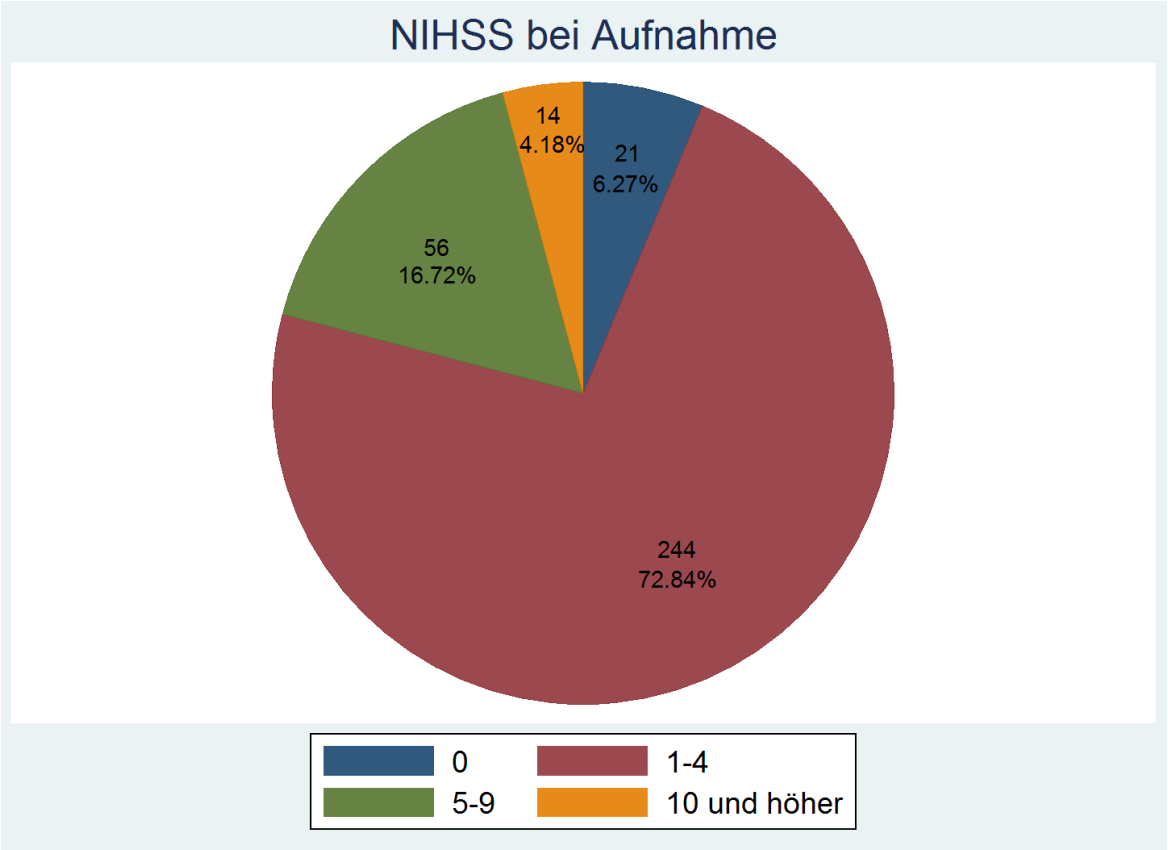

Abbildung 5: NIHSS-Wert bei Aufnahme

In der Analyse der unterschiedlichen Lokalisationen der rezenten kleinen subkortikalen Infarkte stellten sich die Basalganglien mit 108 (32,1 %) der Patientinnen und Patienten als größte Gruppe dar. Weitere 91 (27 %) Infarkte waren in der pontomesencephalen Region lokalisiert. Insgesamt 75 (22,3 %) der RSSI lagen im Thalamus, die kleinste Gruppe umfasste das Centrum semiovale mit 63 (18,7 %) Infarkten (siehe **Abbildung 6**).

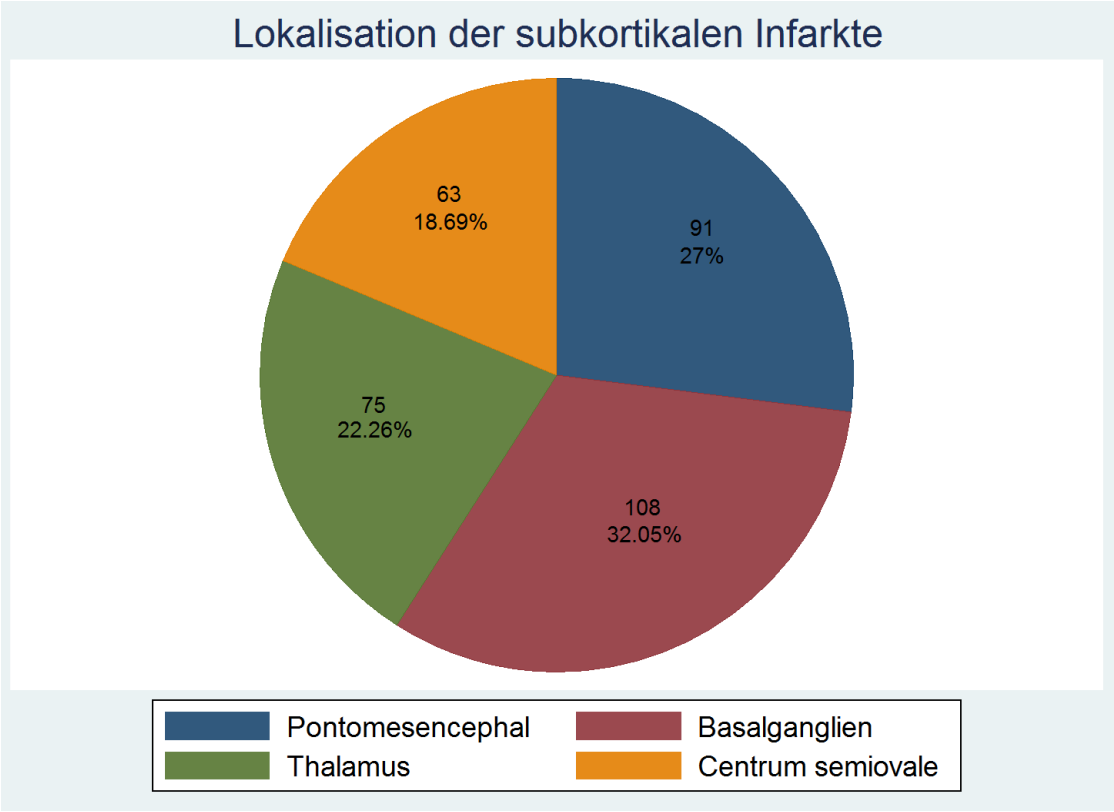

Abbildung 6: Lokalisation der kleinen rezenten subkortikalen Infarkte

Die Bildgebung per MRT wurde durchschnittlich 2,8 Tage (Standardabweichung: 2,7 Tage) nach Symptombeginn vorgenommen.

Abbildung 7 zeigt beispielhafte MRT-Bilder der vier Lokalisationsgruppen (Läsionen rot markiert).

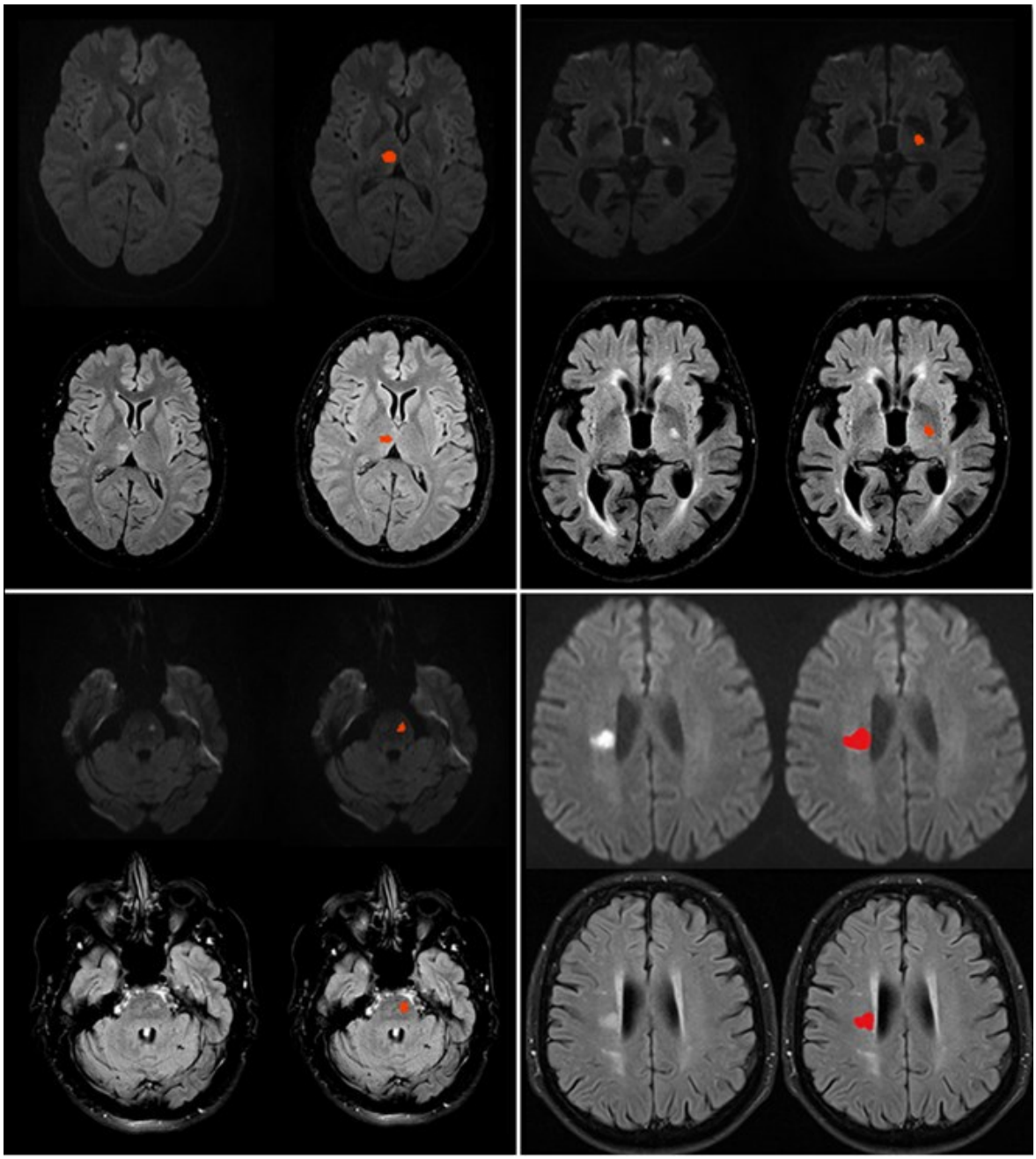

Abbildung 7: Beispiele der vier Lokalisationsgruppen: Thalamus (links oben), Capsula interna (rechts oben), Pons (links unten), Centrum semiovale (rechts unten)

Der am häufigsten zu erhebende Risikofaktor war die arterielle Hypertonie, welche bei 286 (84,9 %) der Patientinnen und Patienten vorlag. Weitere 199 (59 %) hatten eine vorbestehende Hyperlipidämie, 101 (30 %) waren Raucherinnen oder Raucher (weitere 23 oder 6,8 % ehemalige Raucherinnen und Raucher).

Seltenere Risikofaktoren waren Diabetes mellitus (n=96, 28,5 % der Patientinnen und Patienten), Adipositas (n=78, 23,2 %), die koronare Herzkrankheit (n=47, 14 %) und das Vorhofflimmern (n=43, 12,8 %).

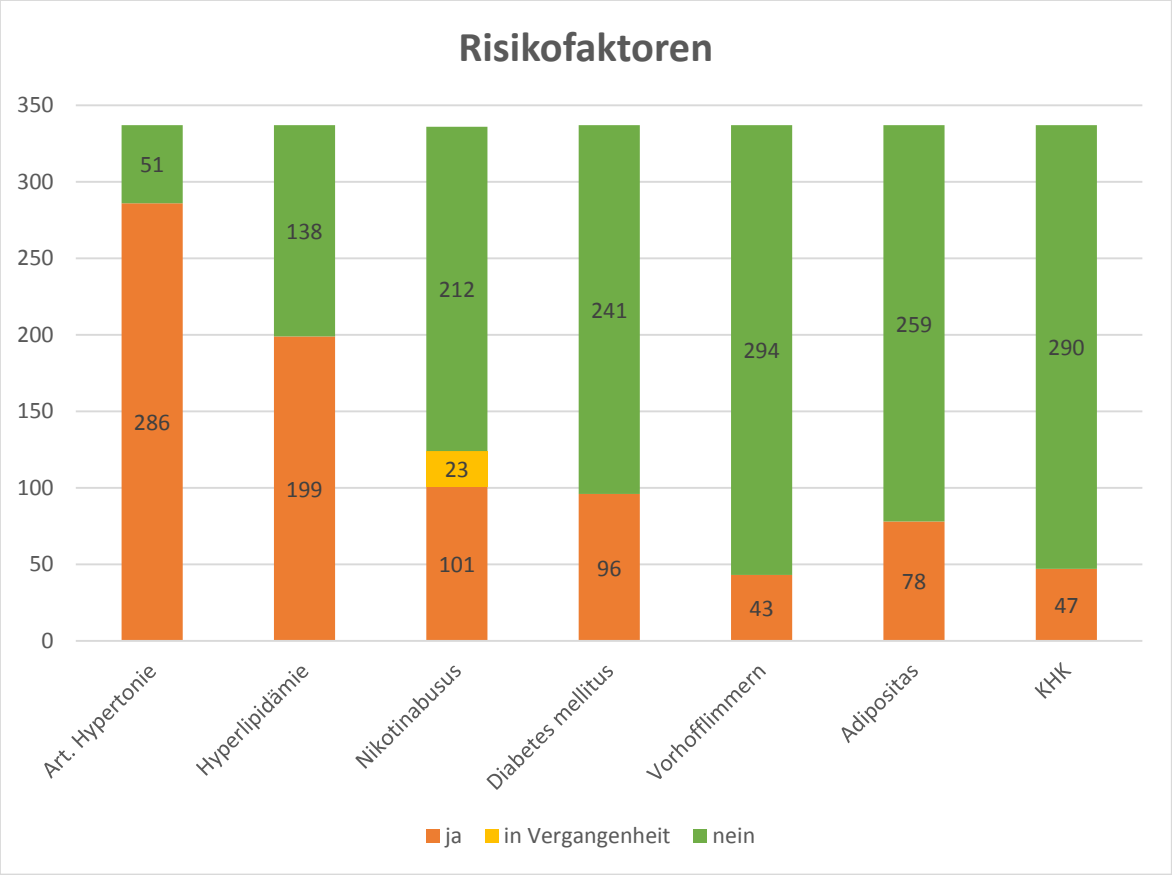

Abbildung 8: Vorhandene Risikofaktoren in der Studienpopulation

3.2 Schluckstörungen und Assoziationen

Eine logopädische Fachuntersuchung wegen Verdachtes auf das Vorliegen einer Schluckstörung wurde bei insgesamt 178 (52,8 %) Patientinnen und Patienten angefordert. Bei 159 (47,2 %) Patientinnen und Patienten bestanden keinerlei Symptome oder Verdacht auf eine Schluckstörung (siehe **Abbildung 9**).

Von der Untersuchungen erfolgten 28 (15,7 %) bereits am Aufnahmetag, 87 (48,9 %) am Tag nach der Aufnahme und 63 (35,4 %) am zweiten oder einem späteren Tag.

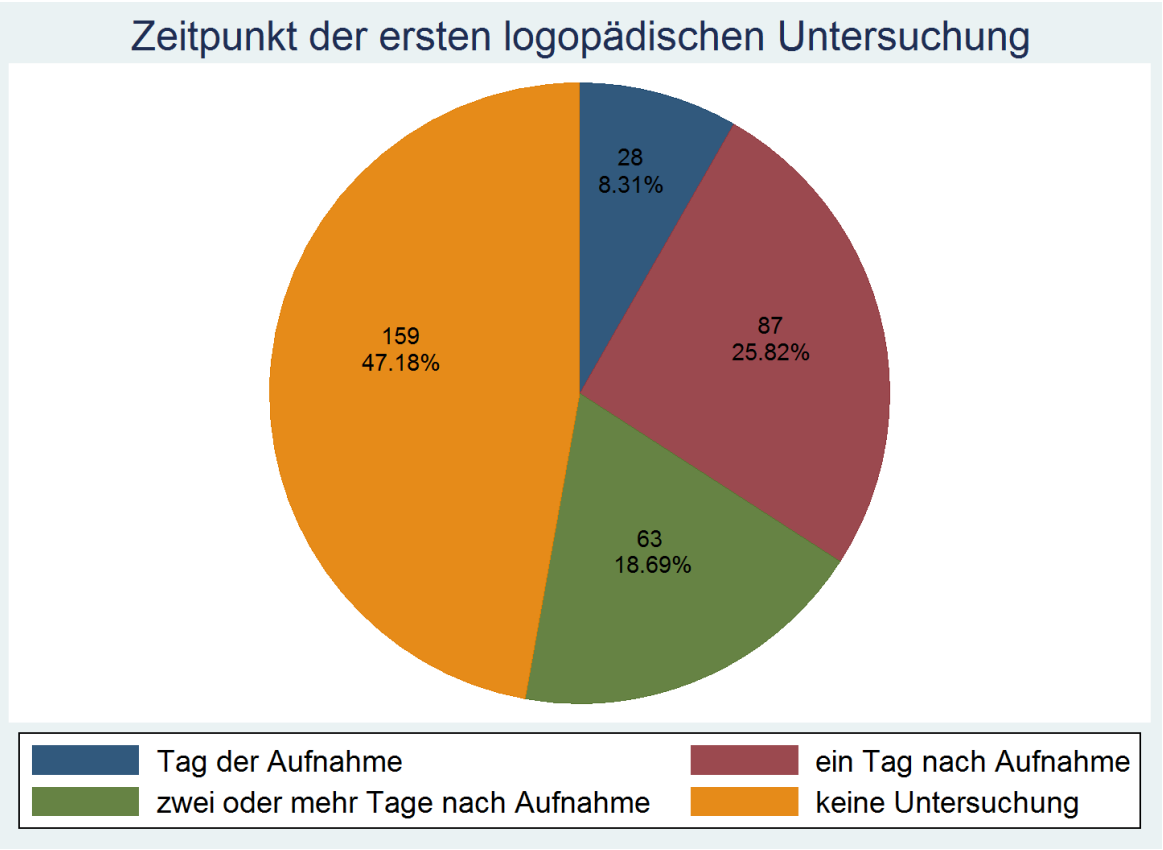

Abbildung 9: Zeitpunkt der ersten logopädischen Fachuntersuchung nach Aufnahme

Bei 85 Patientinnen und Patienten, entsprechend 47,8 % der logopädischen Fachuntersuchungen und 25,2 % des Gesamtkollektivs, wurde in klinischen Tests eine Schluckstörung festgestellt. 252 (74,8 %) wiesen keine Schluckstörung auf (siehe **Abbildung 10**).

Von den Patientinnen und Patienten mit Schluckstörung hatte mehr als die Hälfte nur eine leichtgradige Dysphagie (GUSS-Score 15-19), 47 oder 55,3 %. 27 weitere Patientinnen und Patienten (31,8 %) wiesen eine mittelschwere Dysphagie auf (GUSS-Score 10-14), 11 oder 12,9 % hatten eine hochgradige Dysphagie (GUSS 0-9).

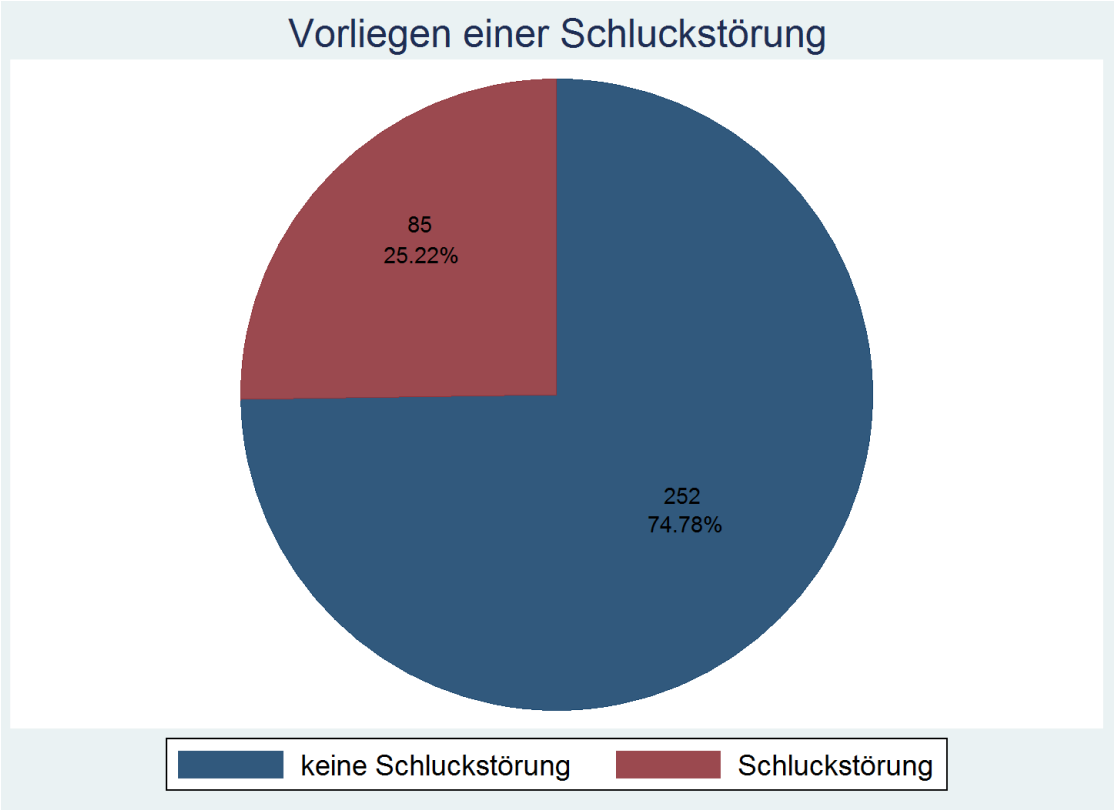

Abbildung 10: Vorliegen einer Schluckstörung in der Studienpopulation

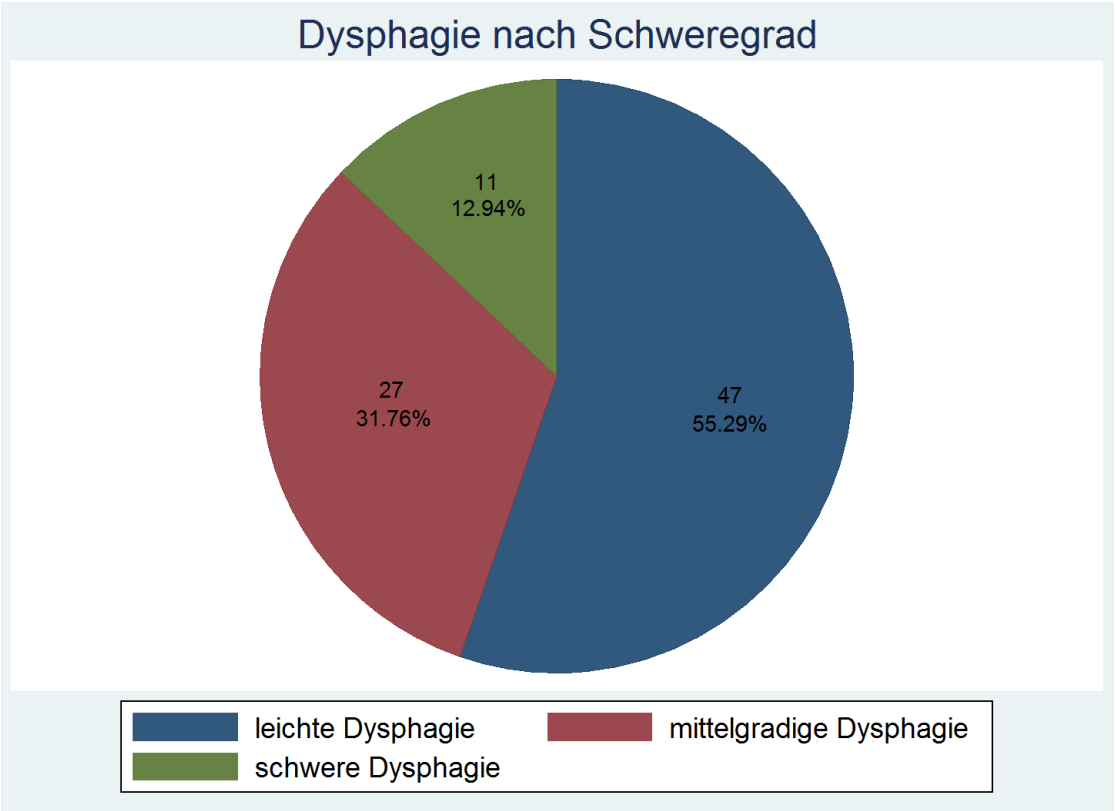

Abbildung 11: Schweregrad der Schluckstörung

In Hinblick auf die demographischen Faktoren Alter und Geschlecht zeigte sich bei Errechnung der Odds Ratios eine statistisch signifikante negative Assoziation für das Auftreten von Schluckstörungen bei Patientinnen und Patienten unter 50 Jahren (OR 0,10, CI 0,01-0,78, p=0,03). Darüber hinaus fanden sich keine relevanten Trends, Details können der **Tabelle 6** entnommen werden.

	n	**OR**	**CI**	**p-Wert**
<50 Jahre	26	0,11	0,01-0,81	**0,03**
50-60 Jahre	52	0,99	0,50-1,95	0,968
60-70 Jahre	107	1,08	0,64-1,82	0,785
70-80 Jahre	101	1,20	0,71-2,04	0,49
>80 Jahre	51	1,29	0,66-2,49	0,455
Männlich	219	1,40	0,82-2,39	0,125
Weiblich	118	0,71	0,42-1,21	0,125

Tabelle 6: Assoziation von Alter und Geschlecht zum Auftreten von Schluckstörungen

Höhere NIHSS-Werte (entsprechend schwereren Schlaganfällen) wiesen deutlich statistisch signifikante positive Assoziationen zum Vorliegen einer Schluckstörung auf: Ein NIHSS-Score von 5-9 entsprach einem Odds Ratio von 2,44 (CI 1,33-4,46, p=0,004), ein NIHSS-Score von ≥ 10 einem Odds Ratio von 20,38 (CI 4,46-93,15, p<0,001).

Im Gegensatz dazu war ein geringer NIHSS von 1-4, entsprechend einem „minor stroke“, statistisch signifikant (p<0,001) negativ mit dem Vorliegen einer Schluckstörung (OR 0,38, CI 0,23-0,65) assoziiert. Eine noch deutlicherer Zusammenhang lag mit dem Vorliegen eines NIHSS von 0 vor (OR 0,14, CI 0,18-1,04), aufgrund der geringen Fallzahl war dieser allerdings knapp nicht statistisch signifikant (p=0,054).

In der **Tabelle 7** können diese Werte im Detail angesehen werden, in **Abbildung 12** findet sich ein Streudiagramm zur diskutierten Assoziation der beiden Parameter. Im Streudiagramm ist ein sogenannter „jitter“, eine zufällige Schwankung von 10 % der Werte enthalten, um Häufungen von Werten nachvollziehen zu können.

	n	**OR**	**CI**	**p-Wert**
NIHSS 0	21	0,14	0,18-1,04	0,054
NIHSS 1-4	244	0,38	0,23-0,65	**<0,001**
NIHSS 5-9	56	2,44	1,33-4,46	**0,004**
NIHSS ≥ 10	14	20,38	4,46-93,15	**<0,001**

Tabelle 7: Assoziation von NIHSS-Werten bei Aufnahme zum Auftreten von Schluckstörungen

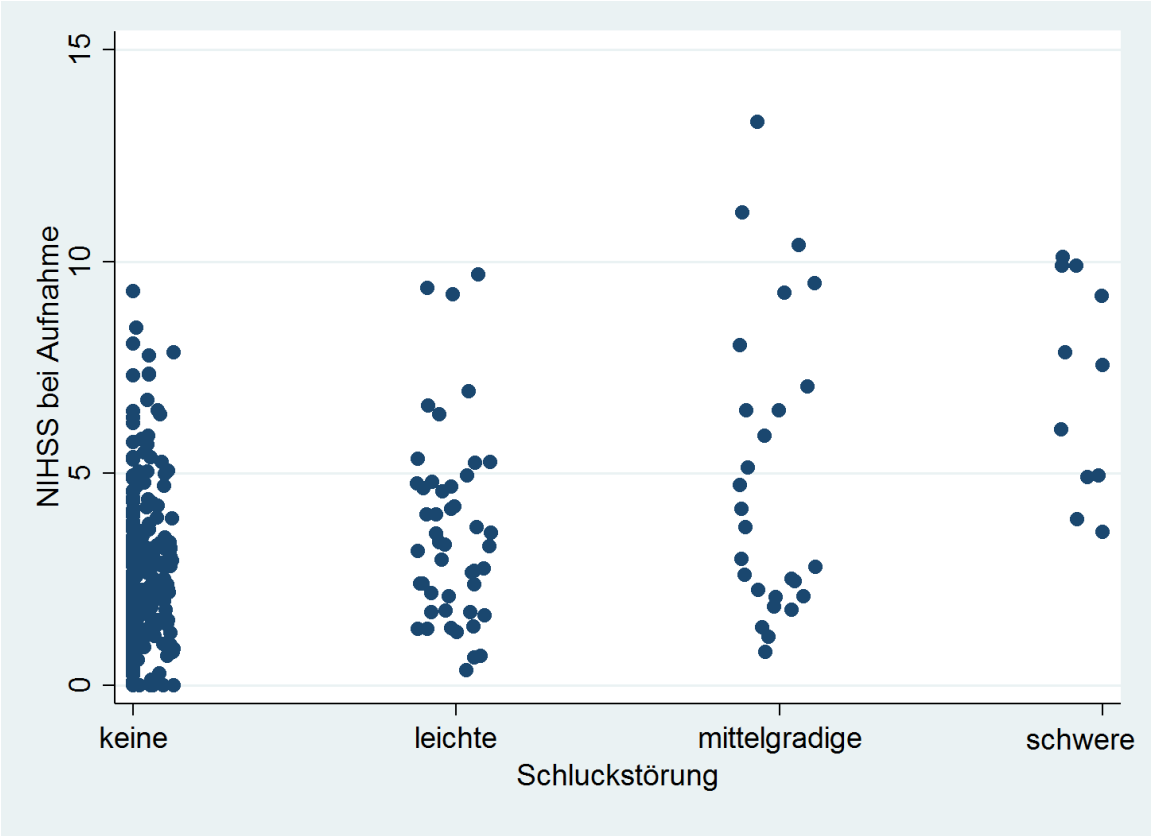

Abbildung 12: Streudiagramm Schluckstörungen zu Schwere der Schlaganfälle (NIHSS)

In der Untersuchung der Risikofaktoren für einen Schlaganfall bezüglich ihres Zusammenhanges mit dem Auftreten von Schluckstörungen zeigte die koronare Herzkrankheit die einzig statistisch signifikant positive Assoziation (OR 2,07, CI 1,08-3,95, p=0,028). Eine statistisch signifikant negative Assoziation zeigte sich bei Hyperlipidämie (OR 0,59, CI 0,36-0,97, p=0,038).

Die anderen untersuchten Risikofaktoren zeigten keine deutlichen Trends (siehe **Tabelle 8**).

	n	**OR**	**CI**	**p-Wert**
Art. Hypertonie	286	1,46	0,70-3,05	0,318
Hyperlipidämie	199	0,59	0,36-0,97	**0,038**
Nikotinabusus	101	0,84	0,49-1,40	0,537
Diabetes mellitus	96	1,33	0,78-2,26	0,294
Vorhofflimmern	43	1,33	0,66-2,70	0,419
Adipositas	78	1,12	0,63-1,99	0,693
KHK	47	2,07	1,08-3,95	**0,028**

Tabelle 8: Assoziation von untersuchten Risikofaktoren zum Auftreten von Schluckstörungen

In der Analyse der verschiedenen Lokalisationen der subkortikalen Infarkte zeigte sich eine statistisch signifikante positive Assoziation von Schluckstörungen nach Infarkten in der pontomesencephalen Region (OR 1,71, CI 1,01-2,90, p=0,048). Im Gegensatz zeigte sich ein Trend für eine geringere Häufigkeit von Schluckstörungen nach Infarkten im Centrum semiovale, welcher allerdings statistisch nicht signifikant war (OR 0,57, CI 0,28-1,15, p=0,119).

Infarkte, welche in den Basalganglien oder im Thalamus lokalisiert waren, wiesen keine Trends auf (Basalganglien: OR 0,98, CI 0,58-1,67; Thalamus: OR 0,84, CI 0,46-1,53).

	n	**OR**	**CI**	**p-Wert**
Pontomesencephal	91	1,71	1,01-2,90	**0,048**
Basalganglien	108	0,98	0,58-1,67	0,948
Thalamus	75	0,84	0,46-1,53	0,564
Centrum semiovale	63	0,57	0,28-1,15	0,119

Tabelle 9: Assoziation der Lokalisationen der subkortikalen Infarkte zum Auftreten von Schluckstörungen

In der Analyse der mittelschweren und hochgradigen Schluckstörungen (n=38) konnten statistisch signifikante Assoziationen mit erhöhter Schlaganfallschwere erhoben werden (NIHSS 1-4: OR 0,28, CI 0,14-0,56, p<0,001; NIHSS 5-9: OR 2,28, CI 1,06-4,92, p=0,04; NIHSS ≥ 10: OR 18,12, CI 5,70-57,69, p<0,001).

Ein weiterer signifikanter positiver Zusammenhang fand sich bei männlichem Geschlecht (OR 2,61, CI 1,11-6,14, p=0,017) und vorliegendem Vorhofflimmern (OR 2,42, CI 1,06-5,54, p=0,037), ein deutlicher, aber statistisch nicht signifikanter Trend bei Lokalisation des RSSI in der pontomesencephalen Region (OR 1,91, CI 0,95-3,86, p=0,07).

Darüber hinaus konnten in der Analyse des Alters, der Lokalisation der Infarkte sowie der Risikofaktoren keine statistisch signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden (p>0,10, siehe **Tabelle 10**).

	n	schwere Schluckstörung	OR	CI	p
Alter					
<50 Jahre	26	0	0	NA	NA
50-60 Jahre	52	5	0,81	0,30-2,19	0,67
60-70 Jahre	107	16	1,66	0,83-3,31	0,15
70-80 Jahre	101	11	0,95	0,45-1,99	0,88
>80 Jahre	51	6	1,06	0,42-2,68	0,91
Geschlecht					
Männlich	219	31	2,61	1,11-6,14	**0,017**
Weiblich	118	7	0,38	0,16-0,90	**0,017**
NIHSS					
NIHSS 0	21	0	0	NA	NA
NIHSS 1-4	244	18	0,28	0,14-0,56	**<0,001**
NIHSS 5-9	56	11	2,28	1,06-4,92	**0,04**
NIHSS ≥ 10	14	9	18,12	5,70-57,69	**<0,001**
Lokalisation					
Centrum semiovale	63	6	0,80	0,32-1,99	0,63
Basalganglien	108	9	0,63	0,29-1,38	0,24
Thalamus	75	8	0,92	0,40-2,11	0,85
Pontomesencephal	91	15	1,91	0,95-3,86	0,07
Risikofaktoren					
Art. Hypertonie	286	34	1,59	0,54-4,68	0,40
Hyperlipidämie	199	18	0,59	0,30-1,16	0,12
Rauchen	101	12	1,13	0,54-2,35	0,74
Diabetes mellitus	96	15	1,76	0,87-3,53	0,12
Vorhofflimmern	43	9	2,42	1,06-5,54	**0,037**
Adipositas	78	10	1,21	0,56-2,62	0,62
KHK	47	7	1,46	0,60-3,54	0,40

Tabelle 10: Assoziation von Faktoren zum Auftreten von schweren Schluckstörungen

4 Diskussion

Es konnte keine SCI-gelistete Publikation gefunden werden, welche systematisch die Verbindung zwischen rezenten kleinen subkortikalen Infarkten und Schluckstörungen untersuchte.

Diese Arbeit stellt damit die erste systematische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen RSSI und dem Auftreten von Schluckstörungen dar.

4.1 Studienpopulation

Aufgrund der beschriebenen Methodik der Kohortenselektion, bei welcher alle akuten Schlaganfälle in einem Zeitraum von fünf Jahren retrospektiv auf Basis der aktuellen neuroradiologischen Kriterien eines rezenten kleinen subkortikalen Infarkts untersucht wurden, ist kein maßgeblicher Selektionsbias zu erwarten. Einerseits fungiert die Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz für den Bereich Graz-Ost und Umgebung als primäres Versorgungszentrum, andererseits werden alle Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf einen Schlaganfall einer MRT-Untersuchung des Gehirns unterzogen, falls dies nicht aufgrund der Schwere des Schlaganfalls oder aus Sicherheitsgründen unmöglich ist. Vor allem ersteres dürfte bei RSSI aufgrund der zumeist global geringen Krankheitsschwere keine wesentliche Rolle spielen.

Es ist deshalb nicht überraschend, dass die von uns analysierte Studienpopulation den Teilnehmerinnen und Teilnehmern in anderen publizierten Studien ähnelt. So berichtet die bislang größten Studie an lakunären Schlaganfällen, die SPS3-Studie mit 3005 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, eine Infarktverteilung 31 % im Centrum semiovale, 26 % im Thalamus, 26 % im Hirnstamm/Cerebellum und 16 % in den Basalganglien, während sich in unserer Kohorte 32,1 % der Infarkte in den Basalganglien, 27 % in der pontomesencephalen Region, 22,3 % im Thalamus und 18,7 % im Centrum semiovale fanden. [65] Das Durchschnittsalter war in unserer Studienpopulation mit 67,7 Jahren (SPS3-Studie: 63 Jahre) etwas höher, die Verteilung der Geschlechter mit 65 % Männer, 35 % Frauen (SPS3-Studie: 62 % Männer, 38 % Frauen) weitgehend gleich. Hierzu muss angeführt werden, dass die SPS3-Studie eine Therapiestudie war und ein Vergleich mit unserem eher epidemiologischen Ansatz daher nur eingeschränkt möglich ist. [65]

4.2 Vorliegen einer Schluckstörung

Die Detektion von Schluckstörungen kann aufgrund der im Methodenteil beschriebenen Vorgehensweise (Screening durch neurologisch erfahrenes, diplomiertes Pflegepersonal und bei kleinstem Verdacht auf eine Schluckstörung klinische Evaluation durch eine Logopädin/einen Logopäden) als sehr sicher angesehen werden.

Insgesamt wurde das Vorliegen einer Schluckstörung in 25,2 % der 337 Patientinnen und Patienten bestätigt.

Eine englische Schlaganfallstudie aus dem Zeitraum 1995-1998 umfasste insgesamt 1259 Patientinnen und Patienten aus einer multiethnischen Population, die Schlaganfälle wurden nach ihrer groben Lokalisation unterschieden und unter anderem auf unterschiedliche Schlaganfallsymptome, darunter Schluckstörungen, untersucht. Die Rate an Schluckstörungen in der Gesamtpopulation betrug 563 (44,7 %), die Häufigkeit von Schluckstörungen bei lakunären Infarkten lag mit 26 % (CI 20-31 %) deutlich niedriger. [56] Diese Studie weist allerdings die methodische Schwäche auf, dass innerhalb der Gruppe der ischämischen Schlaganfälle lakunäre Infarkte lediglich auf Basis der Bamford-Klassifikation klinisch und nicht durch bildgebende Kriterien diagnostiziert wurden.

In einer indischen Studie wurden speziell Schluckstörungen bei Schlaganfällen untersucht, es lag allerdings nur eine kleine Fallzahl (n=50) vor. Von den 11 Patientinnen und Patienten mit lakunären Infarkten wiesen 18 % eine Schluckstörung auf, in der Gesamtpopulation waren 42 % betroffen. [66]

Die Zahlen dieser Studien ähneln den Resultaten der hier vorliegenden Arbeit (26 % und 18 % gegenüber 25,2 %). Allerdings hat diese Arbeit den klaren methodischen Vorzug, dass wir explizit Schluckstörungen mit einer einheitlichen Methodik bei exakt nachgewiesenen kleinen rezenten subkortikalen Infarkten anhand der aktuell gültigen Diagnosekriterien untersucht haben.

4.3 Lokalisation der Läsionen

In der Datenanalyse konnte eine statistisch signifikante positive Assoziation vom Entstehen von Schluckstörungen zur Infarktlokalisation in der pontomesencephalen Region gefunden werden (OR 1,71, CI 1,01-2,90, p=0,048). Dies könnte pathophysiologisch mit der Vielzahl an am Schluckvorgang involvierten anatomischen Strukturen im Hirnstamm, welche von einem Infarkt potenziell betroffen sein könnten, erklärt werden. Darunter sind die afferenten

und efferenten Nervenfasern von im Schluckvorgang involvierten Hirnnerven (Nn. trigeminus, facialis, glossopharyngeus, vagus und hypoglossus), deren Hirnnervenkerne sowie Fasern der Extrapyramidalmotorik, welche allesamt zu großen Anteilen in der pontomesencephalen Region verlaufen.

Darüber hinaus konnte eine negative Assoziation von Infarkten im Centrum semiovale und daraus folgenden Schluckstörungen gefunden werden, welche allerdings nicht statistisch signifikant war (OR 0,57, CI 0,28-1,15, p=0,119). Dieses Ergebnis ist nur wenig verwunderlich, da im Gegensatz zur pontomesencephalen Region im Centrum semiovale deutlich weniger beim Schluckvorgang involvierte Strukturen existieren.

Infarkte in den Basalganglien (OR 0,98, p=0,948) und im Thalamus (OR 0,84, p=0,564) wiesen keine Trends auf.

Ein Review-Artikel aus dem Jahr 2011 untersuchte die Literatur zur Lokalisation von Schlaganfällen in Verbindung mit Schluckstörungen. Es wurde allerdings keine Literatur zu supratentoriellen Infarkten gefunden. In der Analyse der infratentoriellen Läsionen wurden Schluckstörungen zu 0 % nach cerebellären Infarkten, zu 6% bei Mittelhirnläsionen, zu 43 % nach Infarkten im Pons, zu 40 % nach Infarkten in der medialen und zu 59 % nach Infarkten in der lateralen Medulla oblongata gefunden, wobei die Qualität und Form der Bildgebung, Nachweis der Schluckstörung und selbst die Definition der Lokalisationsgruppen in den 17 eingeschlossenen Studien sehr unterschiedlich war. [67]

Diese Zahlen sind allerdings leider nur schwer mit der vorliegenden Arbeit zu vergleichen, da Infarkte im Cerebellum sowie in der Medulla oblongata bereits in der Selektion ausgeschlossen wurden, Läsionen im Pons und Mesencephalon als eine gemeinsame Gruppe gerechnet wurden und im Gegensatz dazu Infarkte in den Basalganglien und im Thalamus eingeschlossen waren.

Die vorliegende Arbeit hat allerdings den deutlichen Vorteil, dass innerhalb der Arbeit die Kriterien der MRT-Bildgebung, Definition der Lokalisationsgruppen und der Nachweis der Schluckstörungen einheitlich waren.

4.4 NIHSS und Risikofaktoren

In der Untersuchung zeigten höhere NIHSS-Werte deutliche Assoziationen zum Auftreten von Schluckstörungen. Dies ist eine Beobachtung, welche aufgrund der Pathophysiologie nicht verwunderlich erscheint. Die Schädigungsmuster, welche zu Schluckstörungen führen können, sind, wie im Einleitungsteil dargelegt, sehr vielfältig – je größer die Gesamtschlaganfallsymptomatik gemessen durch den NIHSS, desto wahrscheinlicher sind ein oder mehrere funktionelle Areale betroffen, welche direkt oder indirekt Schluckstörungen verursachen.

Dies wurde auch bereits in einer brasilianischen Arbeit untersucht, in welcher ein Cut-Off-Wert von NIHSS ≥ 12 als Prädiktor für Schluckstörungen vorgeschlagen wird. [68] Da in dieser Untersuchung allerdings nur 50 Patientinnen und Patienten untersucht wurden und das Kollektiv alle ischämischen Schlaganfälle umfasste, kann ein Vergleich zur vorliegenden Studie nur schwer gezogen werden. Hier konnte jedoch ein deutlicher Zusammenhang bereits ab NIHSS 5-9 gefunden werden (OR 2,44, p=0,004), welcher sich in der Gruppe von NIHSS ≥ 10 massiv verstärkte (OR 20,38, p<0,001).

Die Ergebnisse der Untersuchung der kardiovaskulären Risikofaktoren waren durchaus überraschend. Dass in der Erhebung die koronare Herzkrankheit mit einem Odds Ratio von 2,07 statistisch signifikant zu einem deutlich erhöhten Auftreten von Schluckstörungen führt, könnte eine Reihe von Gründen haben. Möglich wäre hier wohl statistischer Zufall aufgrund der geringen Anzahl (n=47), das Konfidenzintervall liegt auch nur recht knapp im statistisch signifikanten Bereich (CI 1,08-3,95, p=0,28). Zusätzlich war das Auftreten von schwereren Schlaganfällen (NIHSS ≥ 10) in der KHK-Gruppe erhöht (6 von 46, entsprechend 13 % gegenüber 8 von 289, entsprechend 2,77 % in der restlichen Population), was wohl in erster Linie zum erhöhten Auftreten von Schluckstörungen in dieser Gruppe führte.

In Bezug auf die Hyperlipidämie, welche als einziger Risikofaktor eine statistisch signifikante negative Assoziation zum Auftreten von Schluckstörungen zeigte (OR 0,59, CI 0,36-0,97, p=0,38), kann ebenfalls ein pathophysiologisch protektiver Effekt nicht klar argumentiert werden. Allerdings wurde in einer chinesischen Studie zu Schluckstörungen und deren Risikofaktoren bei 563 Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall ebenfalls eine überraschend deutliche negative Assoziation (OR 0,352) gefunden. [69] Ein detaillierter Vergleich ist aber nicht sicher möglich, einerseits da in dieser Studie

ischämische Schlaganfälle jeglicher Lokalisation eingeschlossen waren und eine unübliche geringe Gesamtinzidenz an Schluckstörungen von lediglich 13,3 % gefunden wurde, andererseits da nur das Abstract englischsprachig vorlag.

Darüber hinaus wurden keine weiteren statistisch signifikanten Assoziationen mit Risikofaktoren gefunden. Dies erscheint nicht weiter verwunderlich, da diese ja Risikofaktoren für ein erhöhtes Auftreten von Schlaganfällen allgemein darstellen und ein engerer Zusammenhang mit dem Auftreten von Schluckstörungen eher unwahrscheinlich erscheint.

4.5 Analyse der schwergradigen Schluckstörungen

Bei der Analyse der Gruppe der mittelschweren und hochgradigen Schluckstörungen (GUSS 0-14) konnte ebenfalls eine deutliche Assoziation mit erhöhter Schlaganfallschwere (NIHSS 1-4: OR 0,28, p<0,001; NIHSS 5-9: OR 2,28, p=0,04; NIHSS ≥ 10: OR 18,12, p<0,001), erhoben werden.

Eine weitere signifikante positive Assoziation fand sich in Bezug auf das männliche Geschlecht (OR 2,61, p=0,017) und das Vorliegen von Vorhofflimmern (OR 2,42, p=0,037), ein deutlicher, aber statistisch nicht signifikanter Trend bei Lokalisation des RSSI in der pontomesencephalen Region (OR 1,91, p=0,07).

Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten in dieser Gruppe (n=38) ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse aber eingeschränkt, sie sind daher nur mit Vorsicht zu interpretieren.

4.6 Schlussfolgerung und Limitationen

Da Schluckstörungen eine häufige Komplikation von Schlaganfällen darstellen und mit respiratorischen Problemen wie der Aspirationspneumonie, Unterernährung, Dehydration und Verlust von Lebensqualität verbunden sind, ist ein rasches Erkennen wichtig, um frühzeitig durch logopädische Exploration und Therapie mögliche Folgen verhindern zu können. [70]

Um die Diagnose einer Schluckstörung möglichst rasch stellen zu können, kann eine Risikostratifizierung hilfreich sein. Wie die in dieser Studie erhobenen Daten zeigen, ist gerade bei Risikogruppen wie Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall im Hirnstamm

und NIHSS ≥ 5 besonders stark auf mögliche Schluckstörungen zu achten und logopädische Fachunterstützung möglichst rasch einzuholen.

Der Vergleich zwischen Publikationen zu subkortikalen Infarkten ist aufgrund der bisherigen unterschiedlichen Definitionen und Bezeichnungen derselben oftmals schwierig. Hierbei kann nur gehofft werden, dass sich die neuen STRIVE-Konsensuskriterien rund um die Definition des rezenten kleinen subkortikalen Infarkts [27] in der internationalen Forschung und Literatur durchsetzen, um in Zukunft die Vergleichbarkeit von Studien zu erleichtern.

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie unterliegen einer Reihe an Limitationen. Als unizentrische und retrospektive Studie kann keine generelle Gültigkeit gegenüber anderen Zentren und Regionen bewiesen werden. Gleichzeitig hat diese Arbeit allerdings auch den Vorteil, dass innerhalb der Studienpopulation die bildgebende Definition für RSSI und die Diagnostik der Schluckstörungen einheitlich waren.

Die Diagnose von Schluckstörungen durch klinische Tests ist zwar effektiv, die Diagnosestellung mit apparativer Diagnostik wie der Videofluroskopie weist jedoch eine noch größere Sensitivität auf und stellt damit den Goldstandard dar. [53] Dies war hier sowohl aus Gründen des Aufwands und aufgrund der Konzeption der Studie als retrospektiv leider nicht möglich, hätte aber eine noch höhere Sensitivität bedeutet.

Sehr wünschenswert wäre daher eine multizentrische, prospektive Studie, welche insgesamt ein größeres Kollektiv an Patientinnen und Patienten aufweist, mögliche Schluckstörungen neben klinischer Testung auch per apparativer Diagnostik untersucht und welche die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei Entlassung und nach einigen Monaten in Folge nochmals klinisch und logopädisch untersucht, um den Verlauf und die möglichen Folgen der Schluckstörungen erheben zu können.

Eine noch spezifischere Festlegung und Analyse der Lokalisationen der Läsionen wäre ebenfalls hilfreich, um noch exakter mögliche Prädilektionsstellen von Schlaganfällen mit Schluckstörungen erheben zu können. Vor allem erscheint es aber wichtig, auch noch Hinweisen auf den Einfluss vorbestehender vaskulärer Hirnschäden (Marklagerläsionen, alte Lakunen oder kortikale Infarkte) nachzugehen, wobei sich eine entsprechende Erhebung bereits in Planung befindet.

5 Literaturverzeichnis

1 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (Sept 2012).

2 Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease. In *Global Burden of Disease 2000*. 2006.

3 Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44, 7 (Jul 2013), 2064-89.

4 Royal College of Physicians. *National clinical guideline for stroke*. 2012.

5 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 383, 9913 (Jan 2014), 245-54.

6 Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*, 13, 6 (Jun 2006), 581-98.

7 Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*, 40, 4 (Apr 2009), 1082-90.

8 Gattringer T, Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L, Horner S, Niederkorn K et. al. Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry. *Stroke*, 45, 6 (Jun 2014), 1632-8.

9 Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft. *Zahlen und Fakten*. http://www.oegsf.at/aerzte/index.php?page=zahlen-und-fakten-2 (Abgerufen am 26.12.2014)

10 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24, 1 (Jan 1993), 35-41.

11 Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*, 45, 9 (Sept 2014), 2599-605.

12 Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*, 27, 5 (2009), 493-501.

13 Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*, 27, 5 (2009), 502-8.

14 Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*, 28, 7 (Jul 1997), 1507-17.

15 RL, Sacco. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology*, 49, 5 Suppl 4 (Nov 1997), S39-44.

16 Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*, 24, 9 (Sep 1993), 1366-71.

17 World Health Organisation. *The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life.* World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 2002.

18 Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*, 35, 4 (Apr 2004), 1024-1033.

19 Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, 27, 10 (Oct 1996), 1760-4.

20 Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T and (J-MUSIC)., Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 5 (May 2005), 679-83.

21 Wardlaw J, Murray V, Berge E. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke, Update August 2014. *Stroke*, 45 (2014), e222-e225.

22 Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft. Positionspapier – Update 2014: Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. *neurologisch*, Suppl 4 (2014).

23 Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44, 3 (Mar 2013), 870-947.

24 Boehringer Ingelheim RCV GMBH & CO KG. *Fachinformation: Actilyse - Pulver und Lösungsmittel*. Version 3.0, 06.08.2013.

25 Moran C, Phan T, Srikanth V. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke*, 7, 1 (Jan 2010), 36-46.

26 Pantoni, Leonardo. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 9, 7 (Jul 2010), 689–701.

27 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.*, 12, 8 (Aug 2013), 822-38.

28 Donnan GA, Bladin PF, Berkovic SF, Longley WA, Saling MM. The stroke syndrome of striatocapsular infarction. *Brain*, 114, Pt 1A (Feb 1991), 51-70.

29 Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke*, 41, 2 (Feb 2010), 267-72.

30 Moreau F, Patel S, Lauzon ML, et al. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke*, 43, 7 (Jul 2012), 1837–42.

31 Koennecke, HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*, 66, 2 (Jan 2006), 165–171.

32 Kimberly WT, Gilson A, Rost NS, et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 72 (2009), 1230–35.

33 Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, Shimode K, Nagasaki M. Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurology*, 246, 8 (Aug 1999), 661–6.

34 Hainsworth A, Markus H. Do in vivo experimental models reflect human cerebral small vessel disease? A systematic review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 28, 12 (Dec 2008), 1877–1891.

35 Kolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann P. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*, 32, 12 (Dec 2001), 2735-2740.

36 Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke*, 28, 3 (Mar 1997), 491-499.

37 Pantoni L, Gorelick P. *Cerebral Small Vessle Disease*. Cambridge University Press, Cambridge, 2014.

38 Arboix A, Padilla I, Massons J, García-Eroles L, Comes E, Targa C. Clinical study of 222 patients with pure motor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, 2 (Aug 2001), 239–242.

39 White C, Szychowski J, Roldan A, Benavente MF, Pretell E, Brutto O, et al. Clinical Features and Racial/Ethnic Differences among the 3020 Participants in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22, 6 (Aug 2013), 764–774.

40 Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, Hurley S, Bladin PF. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. *Neurology*, 43, 5 (May 1993), 957-62.

41 Nicola L.M. Paul, Michela Simoni, Arvind Chandratheva, Peter M. Rothwell. Population-based study of capsular warning syndrome and prognosis after early recurrent TIA. *Neurology*, 79, 13 (Sep 2012), 1356-1362.

42 B, Norrving. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurology*, 2, 4 (Apr 2003), 238-45.

43 Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Targa C, Comes E, Parra O. Clinical predictors of lacunar syndrome not due to lacunar infarction. *BMC Neurology*, 10, 31 (May 2010).

44 Potter G, Doubal F, Jackson C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J. Associations of Clinical Stroke Misclassification ('Clinical-Imaging Dissociation') in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 29, 4 (2010), 395-402.

45 Naess H, Brogger JC Jr, Idicula T, Waje-Andreassen U, Moen G, Thomassen L. Clinical presentation and diffusion weighted MRI of acute cerebral infarction. The Bergen Stroke Study. *BMC Neurology*, 9, 44 (Aug 2009).

46 Albers GW, Lansberg MG, Norbash AM, Tong DC, O'Brien MW, Woolfenden AR, Marks MP, Moseley ME. Yield of diffusion-weighted MRI for detection of potentially relevant findings in stroke patients. *Neurology*, 54, 8 (Apr 2000), 1562-1567.

47 Sharma M, Pearce LA, Benavente OR, Anderson DC, Connolly SJ, Palacio S, Coffey CS, Hart RG. Predictors of Mortality in Patients With Lacunar Stroke in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Stroke*, 45, 10 (Oct 2014), 2989-2994.

48 Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 18, 3 (May-Jun 1987), 545-551.

49 Shobha N, Fang J, Hill MD. Do lacunar strokes benefit from thrombolysis? Evidence from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Int J Stroke*, 8, Suppl A100 (Oct 2013), 45-49.

50 Lee SJ, Saver JL, Liebeskind DS, Ali L, Ovbiagele B, Kim D, Vespa P, Froehler M, Tenser M, Gadhia J, Starkman S. Safety of intravenous fibrinolysis in imaging-confirmed single penetrator artery infarcts. *Stroke*, 41, 11 (Nov 2010), 2587-91.

51 Pantoni L, Fierini F, Poggesi A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*, 37, 1 (2014), 5-13.

52 Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*, 31, 6 (Jun 2000), 1240-9.

53 Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*, 36, 12 (Dec 2005), 2756-63.

54 Smith Hammond CA, Goldstein LB. Cough and aspiration of food and liquids due to oral-pharyngeal dysphagia: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 129, 1 Suppl (Jan 2006), 154S-168S.

55 Perry L, Love CP. Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: a systematic review. *Dysphagia*, 16, 1 (Winter 2001), 7-18.

56 Lawrence ES, Coshall C, Dundas R, Stewart J, Rudd AG, Howard R, Wolfe CD. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. *Stroke*, 32, 6 (Jun 2001), 1279-84.

57 Galovic M, Leisi N, Müller M, Weber J, Abela E, Kägi G, Weder B. Lesion location predicts transient and extended risk of aspiration after supratentorial ischemic stroke. *Stroke*, 44, 10 (Oct 2013), 2760-7.

58 Cola MG, Daniels SK, Corey DM, Lemen LC, Romero M, Foundas AL. Relevance of subcortical stroke in dysphagia. *Stroke*, 41, 3 (Mar 2010), 482-6.

59 Daniels SK, Brailey K, Foundas AL. Lingual Discoordination and Dysphagia following Acute Stroke: Analyses of Lesion Localization. *Dysphagia*, 14, 2 (Spring 1999), 85-92.

60 Ertekin C, Aydogdu I, Tarlaci S, Turman AB, Kiylioglu N. Mechanisms of dysphagia in suprabulbar palsy with lacunar infarct. *Stroke*, 31, 6 (Jun 2000), 1370-6.

61 Lewis, Warren H. *Gray's Anatomy*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1918.

62 Poorjavad M, Jalaie S. Systemic review on highly qualified screening tests for swallowing disorders following stroke: Validity and reliability issues. *J Res Med Sci*, 19, 8 (Aug 2014), 776-785.

63 Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke*, 38, 11 (Nov 2007), 2948-52.

64 Spilker J, Kongable G, Barch C, Braimah J, Brattina P, Daley S, et al. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs*, 29, 6 (Dez 1997), 384-92.

65 Benavente OR1, Pearce LA, Bazan C, Roldan AM, Catanese L, Bhat Livezey VM, Vidal-Pergola G, McClure LA, Hart RG and Investigators, SPS3. Clinical-MRI correlations in a multiethnic cohort with recent lacunar stroke: the SPS3 trial. *Int J Stroke*, 9, 8 (Dez 2014), 1057-64.

66 Sundar U, Pahuja V, Dwivedi N, Yeolekar ME. Dysphagia in acute stroke: correlation with stroke subtype, vascular territory and in-hospital respiratory morbidity and mortality. *Neurol India*, 56, 4 (Oct-Dez 2008), 463-70.

67 Flowers HL, Skoretz SA, Streiner DL, Silver FL, Martino R. MRI-based neuroanatomical predictors of dysphagia after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*, 32, 1 (2011), 1-10.

68 Okubo PC, Fábio SR, Domenis DR, Takayanagui OM. Using the National Institute of Health Stroke Scale to predict dysphagia in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 6, 33 (2012), 501-7.

69 Huang YL, Liang FR, Liao HQ, Zhang WH, Li Y, Qiu L, Li CD, Jiang XQ, Zhang M. Study on the epidemiology and risk factors on dysphagia after ischemic stroke in Chengdu City, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 28, 6 (Jun 2007), 601-4.

70 Cecconi E, Di Piero V. Dysphagia--pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Neurol Neurosci*, 30 (2012), 86-9.

71 Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, Donat M, Benecke R, Kloth A. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit. *J Neurol*, 254, 10 (Oct 2007), 1323-9.

72 Halcox JP, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation*, 109, 21 Suppl 1 (Jun 2004), II42-8.

73 Young RP, Hopkins RJ. Update on the potential role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and its co-morbidities. *Expert Rev Respir Med*, 7, 5 (Oct 2013), 533-44.

74 van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Simsek C, Welten GM, Schouten O, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*, 102, 2 (Jul 2008), 192-6.

75 Feringa HH, Karagiannis SE, Chonchol M, Vidakovic R, Noordzij PG, Elhendy A, et al. Lower progression rate of end-stage renal disease in patients with peripheral arterial disease using statins or Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Soc Nephrol*, 18, 6 (Jun 2007), 1872-9.