

Aus dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Dichgans



**Vergleich von zwei etablierten
Schlaganfallklassifikationen in Bezug auf das
funktionelle Outcome nach drei Monaten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mareike Schmitt
aus Würzburg
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Dichgans

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Pfefferkorn
Prof. Dr. Tobias Saam

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	9
Abbildungsverzeichnis.....	10
1. Zusammenfassung.....	12
2. Einleitung.....	13
2.1 Der ischämische Schlaganfall	15
2.2 Die transitorisch ischämische Attacke (TIA).....	15
2.3 Ätiologie und Pathogenese von ischämischen Infarkten	15
2.4 Die Schlaganfall-Klassifikationen	16
2.4.1 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)	16
2.4.2 Die ASCO-Klassifikation	17
2.5 Die modifizierte Rankin Skala (mRS).....	18
2.6 Bisherige Vergleiche der TOAST- und ASCO-Klassifikation	20
3. Material und Methoden.....	20
3.1 Studiendesign	20
3.1.1 Patientenkollektiv	20
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
3.1.3 Datenerhebung	21
3.2 Erfasste Daten in den Studienfragebögen.....	22
3.2.1 Persönliches Interview mit dem Patienten	22
3.2.2 Übertragungen aus der Krankenakte	22
3.2.3 Durchgeführte Diagnostik.....	23
3.2.4 Laborergebnisse	24
3.2.5 Das Follow-Up nach drei Monaten.....	24
3.3 Die Kriterien der TOAST-Klassifikation	25
3.3.1 Arteriosklerose der großen Gefäße (Makroangiopathie).....	25
3.3.2 Mikroangiopathie.....	25

3.3.3 Kardiale Embolie	25
3.3.4 Andere bekannte Schlaganfallursache.....	27
3.3.5 Unbekannte Schlaganfallursache.....	27
3.4 Die ASCO-Klassifikation.....	27
3.4.1 A (Arteriosklerose)	27
3.4.2 S (Small vessel disease, Mikroangiopathie).....	29
3.4.3 C (kardiale Embolie).....	29
3.4.4 O (other source, Andere Ursachen)	31
3.5 Die modified Rankin scale als Parameter für das funktionelle Outcome	33
3.6 TOAST- und ASCO-Untergruppen.....	33
3.7 Statistische Verfahren	34
3.7.1 Deskriptive Statistik.....	35
3.7.2 Primärer Endpunkt: Das funktionelle Outcome drei Monate nach Schlaganfall in ASCO und TOAST	35
3.7.3 Sekundäre Endpunkte.....	36
4. Ergebnisse	37
4.1 Ergebnisse der Baseline-Untersuchung.....	37
4.1.1 Ergebnisse der Gesamtkohorte bei Baseline	37
4.1.1.1 Charakteristika der Gesamtkohorte	37
4.1.1.2 Die mRS bei Baseline in der Gesamtkohorte.....	41
4.1.2 Ergebnisse der TOAST-Klassifikation bei Baseline.....	42
4.1.2.1 Übersicht der TOAST-Klassifikation in der Gesamtkohorte	42
4.1.2.2 Charakteristika der sechs TOAST-Subgruppen bei Baseline.....	43
4.1.3 Ergebnisse der ASCO-Klassifikation bei Baseline	47
4.1.3.1 Übersicht der ASCO-Klassifikation in der Gesamtkohorte	47
4.1.3.2 Charakteristika der ASCO1-Untergruppen bei Baseline	48
4.1.3.3 Charakteristika in den ASCO1+2-Untergruppen	51
4.1.4 Die mRS bei Baseline in TOAST und ASCO	51

4.1.5 Vergleich der Patientenzahl der einzelnen Subgruppen in ASCO und TOAST	55
4.2 Ergebnisse des Follow-Up nach drei Monaten.....	57
4.2.1 Ergebnisse nach drei Monaten in der Gesamtkohorte	57
4.2.1.1 Charakteristika der Gesamtkohorte nach drei Monaten	57
4.2.1.2 Die modified Rankin scale nach drei Monaten in der Gesamtkohorte	58
4.2.2 Ergebnisse nach drei Monaten in der TOAST-Klassifikation.....	59
4.2.2.1 Charakteristika der TOAST-Subgruppen nach drei Monaten.....	59
4.2.2.2 Die modified Rankin scale nach drei Monaten in der TOAST-Klassifikation	61
4.2.2.3 Einfluss des Alters auf die mRS-Ausprägungen nach drei Monaten bei TOAST	63
4.2.3 Ergebnisse der ASCO1-Subgruppen nach drei Monaten.....	64
4.2.3.1 Charakteristika der ASCO1-Subgruppen nach drei Monaten.....	64
4.2.3.2 Die modified Rankin scale nach drei Monaten in ASCO1	66
4.2.3.3 Einfluss des Alters auf die mRS-Ausprägungen nach drei Monaten in ASCO1.....	68
4.2.4 Ergebnisse der ASCO1+2-Subgruppen nach drei Monaten.....	69
4.3 Fazit der Ergebnisse	72
5. Diskussion	75
5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	75
5.2 Vergleich von ASCO und TOAST bezüglich des primären Endpunktes.....	75
5.3 Diskussion der sekundären Endpunkte	78
5.4 Vor- und Nachteile der TOAST-Klassifikation	81
5.5 Vor- und Nachteile der ASCO-Klassifikation	83
5.6 Vor- und Nachteile der modifizierten Rankin Skala	84
5.7 Stärken und Limitationen der Studie	86
5.8 Ausblick.....	87

6. Literaturverzeichnis	89
7. Danksagung	93
8. Erklärung	94

Abkürzungsverzeichnis

A.	A rteria
Aa.	A rteriae
AP	A ngina p ectoris
ASA	Vorhofseptumaneurysma (a trial s eptal a neurysm)
ASCO	A für „atherosclerosis“ S für „small vessel disease“ (Mikroangiopathie) C für „cardiac source“ O für „other source“
CCT	craniale C omputertomographie
CRP	C -reaktives P rotein (Entzündungsparameter, akute Phase Protein)
CT	C omputertomographie
DM	D iabetes m ellitus
EKG	E lektrokardiogramm
HDL	h igh d ensity lipoproteine = Cholesterin, das zur Leber zurücktransportiert wird
IMT	I ntima- M edia- D icke, Dicke der inneren beiden Wandschichten eines arteriellen Blutgefäßes
KAS	K linisches A rbeitsplatz- S ystem der Uniklinik Großhadern
KHK	K oronare H erzerkrankung
LDL	l ow d ensity lipoproteine = Cholesterin, das von der Leber zur Peripherie transportiert wird
LTFU	L oss- t o- f ollow- u p, „verloren“ gegangene Patienten beim Follow Up nach drei Monaten
LVH	L inksventrikuläre H ypertrophie

mmHg	Druckangabe in Millimeter Quecksilbersäule
MoCA	M ontreal C ognitive A ssessment T est, Screeningtest für kognitive Einschränkungen
mRS	m odified R ankin s cale oder m odifizierte R ankin S kala
MRT	M agnetresonanztomographie
NASCET	The N orth A merican S ymptomatic C arotid E ndarterectomy T rial, legt Kriterien für Gefäßstenosen fest
NIHSS	N ational Institutes of H ealth S troke S cale
pAVK	p eriphere a rterielle V erschlusskrankheit
PFO	p ersistierendes F oramen o vale
TAG	T riacylglyceride, Blutfette
TEE	Transösophageale Echokardiographie des Herzens (t ransesophageal e chocardiography)
TIA	t ransitorisch i schämische A ttacke
TICS	Telefoninterview für den kognitiven Status („ T elephone i nterview for c ognitive s tatus“)
TOAST	T rial of O rg 10172 in A cute S troke T reatment
TTE	T ransthorakale E chokardiographie des Herzens
SAB	S ubarachnoidal b lutung
SLE	S ystemischer L upus e rythematodes
VHF	V orhofflimmern
WHO	Weltgesundheitsorganisation (W orld H ealth O rganisation)
WML	W hite m atter l esions, Schädigungen der weißen Gehirns substanz

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der modified Rankin scale aus dem Studienfragebogen für die prospektive Kohortenstudie BM3N am Institut für Schlaganfall und Demenzforschung des Universitätsklinikums Großhadern.....	19
Tabelle 2: Darstellung der Ergebnisse allgemeiner Merkmale der Gesamtkohorte (n=397) und der Gesamtkohorte ohne die Loss-to-follow-up(LTFU)-Patienten (n=382) bei Baseline	41
Tabelle 3: Übersicht verschiedener Merkmale der sechs TOAST-Subgruppen bei Baseline, fett markierte p-Werte stellen einen signifikanten Unterschied dar	46
Tabelle 4: Übersicht verschiedener Merkmale der ASCO1-Subgruppen bei Baseline.....	50
Tabelle 5: Darstellung der Ergebnisse allgemeiner Merkmale der Patientenkohorte nach drei Monaten.....	58
Tabelle 6: Übersicht verschiedener Merkmale der sechs TOAST-Subgruppen nach drei Monaten	61
Tabelle 7: Vergleich allgemeiner Merkmale nach drei Monaten zwischen den verschiedenen ASCO1-Subgruppen	65
Tabelle 8: Darstellung der Gruppen mit gutem bzw. schlechtem funktionellem Outcome bei Baseline und nach drei Monaten in den drei Analyseverfahren	73
Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse der mRS-Vergleiche bei TOAST, ASCO1 und ASCO1+2 bei Baseline und nach drei Monaten; signifikante Ergebnisse sind fett markiert.....	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Patientenzahlen von Studieneinschluss bis zur Erhebung der mRS nach drei Monaten	37
Abbildung 2: Verteilung der modified Rankin scale bei Baseline in der Gesamtkohorte (n=397)	41
Abbildung 3: Graphische Darstellung der TOAST-Subgruppen	43
Abbildung 4: Graphische Darstellung der Verteilung der verschiedenen ASCO-Grade in der Gesamtkohorte	47
Abbildung 5: Übersicht der mRS-Ausprägungen bei Baseline in den sechs TOAST-Subgruppen	52
Abbildung 6: Übersicht der mRS-Ausprägungen bei Baseline in den ASCO1-Gruppen	52
Abbildung 7: Übersicht der mRS-Ausprägungen bei Baseline in den ASCO1+2-Gruppen	53
Abbildung 8: Darstellung der mRS-Ausprägungen bei Baseline als Medianvergleich (Box-Plots) der sechs TOAST- bzw. ASCO1-Subgruppen	54
Abbildung 9: Darstellung der mRS-Ausprägungen der sechs ASCO1+2-Gruppen bei Baseline	55
Abbildung 10: Darstellung der Verteilung der mRS der Gesamtkohorte nach drei Monaten	59
Abbildung 11: Verteilung der verschiedenen mRS-Ausprägungen nach drei Monaten in den sechs TOAST-Gruppen	62

Abbildung 12: Darstellung der Verteilung der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der sechs TOAST-Subgruppen nach drei Monaten	63
Abbildung 13: Vergleich der medianen mRS-Werte der TOAST-Subgruppen nach drei Monaten für Patienten unter (links) und über 72 Jahren (rechts)	64
Abbildung 14: Darstellung der Verteilung der verschiedenen mRS-Ausprägungen in den Subgruppen der ASCO1-Klassifikation.....	66
Abbildung 15: Darstellung der Verteilung der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der sechs ASCO1-Subgruppen.....	67
Abbildung 16: Vergleich der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der ASCO1-Subgruppen einmal für Patienten unter (links) und einmal für Patienten über 72 Jahren (rechts)	68
Abbildung 17: Darstellung der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der sechs ASCO1+2-Subgruppen	70
Abbildung 18: Vergleich der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der ASCO1+2-Subgruppen für Patienten jünger (links) oder älter als 72 Jahre (rechts)	71

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Der Schlaganfall ist in Deutschland die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung. Die Schlaganfall-Ätiologie ist ein entscheidender Parameter für das funktionelle Outcome des Patienten. Ziel der durchgeführten Untersuchung war es, zwei etablierte Ätiologie-Klassifikationen, die ASCO- und die TOAST-Klassifikation, bezüglich des funktionellen Outcomes nach drei Monaten zu untersuchen.

Methoden: 397 Patienten wurden auf der Stroke Unit des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München in Großhadern in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Von diesen Patienten erlitten 362 (91,2%) einen ischämischen Hirninfarkt und 35 (8,8%) eine transitorisch ischämische Attacke (TIA). Nach drei Monaten wurden die Patienten entweder telefonisch (81,6%), persönlich (14,4%) oder postalisch (4,0%) befragt. Das funktionelle Outcome wurde anhand der modified Rankin scale (mRS) bestimmt. Für jede der beiden Klassifikationen wurden jeweils sechs Ätiologie-Untergruppen ausgewertet: Makroangiopathie bzw. A, Mikroangiopathie bzw. S, kardiale Ursache bzw. C, andere Ursache bzw. O, unbekannte Ursache und konkurrierende Ursachen. Hierfür wurden die klassischen TOAST-Subgruppen modifiziert. Für die ASCO-Klassifikation wurden alle Analysen einmal mit den ASCO1-Gruppen (wahrscheinliche Ätiologie) und anschließend mit den ASCO1+2-Subgruppen (mögliche Ätiologie) durchgeführt. Alle Analysen wurden nach dem Alter stratifiziert. Primärer Endpunkt war das funktionelle Outcome nach drei Monaten innerhalb der ASCO- und TOAST-Subgruppen. Sekundäre Endpunkte waren der soziale Status, kardiovaskuläre Risikofaktoren, bildgebende Befunde und die Übereinstimmung bezüglich der Patientenzahl in den korrespondierenden Subgruppen.

Ergebnisse: Das ungünstigste funktionelle Outcome nach drei Monaten zeigte nach TOAST die Gruppe mit konkurrierenden Schlaganfallursachen (mediane mRS-Ausprägung = 2,0, Quartile: 1,0-3,0) und nach ASCO die Gruppe mit kardialer Ätiologie (mRS=1,5, Quartile: 1,0-3,0). Dieser Effekt verstärkte sich nach Altersstratifizierung für die älteren Patienten, vor allem in der ASCO-Klassifikation (mRS=2,0 nach TOAST, mRS=2,0 nach ASCO1 und mRS=2,0 nach ASCO1+2). Das günstigste funktionelle Outcome fand sich kongruent bei

mikroangiopathischer Ätiologie (mediane mRS-Ausprägungen für TOAST und ASCO je bei 1,0). Die Subgruppen bei ASCO1 und TOAST unterschieden sich bezüglich des funktionellen Outcomes nach drei Monaten signifikant voneinander ($p=0,034$ für TOAST und $p=0,003$ für ASCO). Für die sekundären Endpunkte ergaben sich zwischen ASCO und TOAST keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich der Patientenanzahl in den korrespondierenden Subgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede bei den Subgruppen der kardialen Embolie ($p<0,001$, mehr Patienten in der TOAST-Subgruppe) und bei den Subgruppen mit unbekannter Ätiologie ($p<0,001$, weniger Patienten in der TOAST-Subgruppe im Vergleich zu ASCO1). Alle weiteren Vergleiche ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen ASCO und TOAST.

Diskussion: Die Diskordanz bei ungünstigem Outcome erklärt sich am ehesten durch die Tatsache, dass TOAST weniger strenge Einschlusskriterien für die kardiale Embolie fordert und somit als weniger spezifisch angesehen werden muss. Bezüglich der anderen Subgruppen erweisen sich beide Klassifikationen als gleichwertig in der prognostischen Aussagekraft hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach drei Monaten. Die ASCO-Klassifikation bietet jedoch außerdem den Vorteil, dass Informationen über Erkrankungen, die nicht kausal mit der Ischämie zusammenhängen, dokumentiert werden, die Validität der durchgeführten Diagnostik mit berücksichtigt wird und die Einschlusskriterien exakter definiert sind. Dies macht die ASCO-Klassifikation im klinischen Alltag leichter anwendbar.

2. Einleitung

In Deutschland ereignen sich jährlich ca. 200.000 erstmalige und ca. 66.000 rezidivierende Schlaganfälle.[1] Weltweit befindet sich der Schlaganfall nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf Platz 2 der Todesursachenstatistik und ist eine der häufigsten Ursachen für erworbene Behinderungen.[2] Drei Monate nach einem Schlaganfall weisen fast ein Viertel aller überlebenden Patienten schwere Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens auf. Hierzu gehören zum Beispiel bleibende Lähmungen.[3] Zudem steigt das Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden deutlich an.[4]

Der Schlaganfall lässt sich genauer unterteilen in den **ischämischen Hirninfarkt**¹, d.h. den Verschluss eines Hirngefäßes durch ein Gerinnsel, und die **Hirnblutung**. Eine **transitorisch ischämische Attacke** (im Folgenden als **TIA** bezeichnet) bezeichnet eine reversible fokale neurologische Funktionsstörung, die sich innerhalb von einer Stunde wieder vollständig zurück bildet.[5]

Da es für einen ischämischen Schlaganfall mehrere mögliche Ätiologien gibt, wurden verschiedene Klassifikationen entwickelt[6-8]. Diese sollen es ermöglichen, die Ätiologie des Schlaganfalles einheitlich zu bestimmen. Somit soll das funktionelle Outcome, oder der Behinderungsgrad eines jeden Patienten, bestmöglich vorausgesagt werden. Die Fragestellung dieser Arbeit zielt darauf ab, zwei bereits etablierte Schlaganfallklassifikationen in Bezug auf das funktionelle Outcome des Patienten nach drei Monaten zu vergleichen. Es handelt sich hierbei um die sog. **ASCO**- (A für „atherosclerosis“, S für „small vessel disease“, C für „cardiac source“, O für „other source“) und die **TOAST**- („Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“) Klassifikation[6, 8]. Das funktionelle Outcome nach drei Monaten wird gemessen an der **modified Rankin scale** (im Folgenden auch als **mRS** bezeichnet).[9] Der primäre Endpunkt dieser Arbeit ist herauszufinden, welche dieser beiden Klassifikationen eine bessere Prognose auf das funktionelle Outcome des Patienten nach drei Monaten abgeben kann. Sekundäre Endpunkte sind der soziale Status der Patienten, kardiovaskuläre Risikofaktoren, bildgebende Befunde und die Übereinstimmung bezüglich der Patientenzahl in den korrespondierenden Subgruppen von ASCO und TOAST.

Im Folgenden sollen zunächst wichtige Begriffe definiert werden. Zudem werden **ASCO**, **TOAST** und die **modified Rankin Scale** dargestellt. Des Weiteren soll anhand von bisher veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten der aktuelle Stand in Bezug auf ASCO und TOAST dargelegt und herausgearbeitet werden, was die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen von den bisherigen Veröffentlichungen unterscheidet. Im anschließenden Methodenteil werden die prospektive Kohortenstudie mit einer Laufzeit von drei Monaten und die Patientenfragebögen anhand derer die Daten für die Analysen erhoben wurden, vorgestellt und statistische Auswertungsmethoden dargelegt. Im Ergebnisteil werden allgemeine

¹ **Fettdruck** wird in dieser Arbeit verwendet, um wesentliche Stellen im Text hervorzuheben oder zu betonen. Dies kann sich sowohl auf einzelne Begriffe als auch auf Teilaussagen mit mehreren Wörtern beziehen.

Charakteristika der Gesamtkohorte und der Untergruppen in den Klassifikationen bei Studieneinschluss und nach drei Monaten dargestellt.

2.1 Der ischämische Schlaganfall

Nach Definition der WHO ist der Schlaganfall ein sich rasch entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion. Die sich anschließenden neurologischen Symptome sollen länger als 24 Stunden vorhanden sein.[10] Bei einem **ischämischen Infarkt** entsteht das neurologische Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns. Das morphologische Korrelat ist eine Hirnparenchymnekrose, die man durch bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) nachweisen kann.[11]

2.2 Die transitorisch ischämische Attacke (TIA)

Ursprünglich wurde die **transitorisch ischämische Attacke** als fokale neurologische Funktionsstörung beschrieben, die sich innerhalb von 24 Stunden vollständig von selbst wieder zurückbildet. Meistens findet die Rückbildung der Symptome jedoch innerhalb von 30 Minuten statt und dauert nur selten länger als sechs Stunden. Daher beinhaltet die neue Definition der **TIA** eine vollständige Rückbildung der neurologischen Ausfälle bereits innerhalb einer Stunde. Des Weiteren darf in der Bildgebung kein bildmorphologisches Korrelat zu sehen sein.[5] Trotz Symptomrückbildung sollte eine Therapie erfolgen, da nach einer kurzen Attacke in engem zeitlichem Zusammenhang ein vollständiger und irreversibler Gefäßverschluss erfolgen kann.[12]

2.3 Ätiologie und Pathogenese von ischämischen Infarkten

Der **ischämische Schlaganfall** kann verschiedene Ätiologien haben. Hierzu zählt zunächst die **Arteriosklerose** und die mit ihr verbundenen **Gefäßstenosen** oder -verschlüsse. Arteriosklerose wird durch verschiedene Risikofaktoren, wie zum Beispiel eine Hypercholesterinämie oder Nikotinkonsum, begünstigt. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arteriosklerose nimmt mit steigendem Alter zu. Besonders häufig findet man arteriosklerotische Veränderungen an der Bifurkation der Arteria (A.) carotis communis in die A. carotis interna und die A. carotis externa und an den Abgängen der Arteriae (Aa.) vertebrales. Durch die

Einengung des Gefäßlumens kann diese Stenose Symptome verursachen. Eine weitere Ätiologie des ischämischen Infarktes ist die **Embolie**. Embolien können aus dem Herzen, zum Beispiel durch das Sistieren des Blutflusses bei einem Vorhofflimmern, oder den großen Arterien wie der Aorta kommen. So können auch Embolien aus den Gefäßen einen arteriosklerotischen Hintergrund haben. Arteriosklerotische Veränderungen der kleinen Gefäße, die auch als **Mikroangiopathie** bezeichnet werden, stellen auch eine Ätiologie des ischämischen Schlaganfalles dar. Risikofaktoren, wie zum Beispiel Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie tragen hierzu bei. Bei einer Mikroangiopathie kann es zu kleinen **lakunären Infarkten** kommen. Des Weiteren kann eine **Gefäßdissektion** einen ischämischen Infarkt verursachen. Hier kommt es zu einer Einblutung in die Gefäßwand wodurch sich das Gefäßlumen verschließen kann. Als seltenere Ätiologien können auch **hämatologische** Erkrankungen, wie zum Beispiel Störungen der Blutgerinnung, **immunologische** Defekte oder auch **entzündliche** Erkrankungen der Gefäße in Frage kommen.[12]

2.4 Die Schlaganfall-Klassifikationen

2.4.1 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)

Im Jahre 1992 entwickelten Adams et al. eine Klassifikation für ischämische Schlaganfälle.[6] Im Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, einer placebo-kontrollierten, randomisierten, blinden Studie, wurde Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem Schlaganfall niedermolekulares Heparin verabreicht. Diese Patientendaten wurden genutzt, um ein Diagnosesystem der Ätiologie der Ischämie zu entwickeln. Es wurden fünf große Untergruppen beschrieben:

- Arteriosklerose der großen Gefäße (Makroangiopathie)
- Mikroangiopathie
- Kardioembolismus
- Andere Ursachen
- Unbekannte Ursachen

Die Einteilung der Patienten erfolgte jeweils nach

- Klinischer Untersuchung
- Bildgebung (CT oder MRT)
- Kardialer Untersuchung (mittels Echokardiographie und EKG)
- Ultraschall der hirnversorgenden Gefäße (Duplex- und/oder Dopplersonographie)
- Laboruntersuchungen, zum Beispiel für Blutgerinnungsstörungen

Nach Entwicklung der TOAST-Klassifikation wurde diese validiert, indem zwei Untersucher unabhängig voneinander 20 Patienten klassifizierten und in 19 von 20 Fällen übereinstimmten.[6]

2.4.2 Die ASCO-Klassifikation

2009 wurde ein weiteres Klassifikationssystem für Schlaganfallätiologien von Amarengo et al. entwickelt: die **ASCO**-Klassifikation. Das Konzept dieses Systems ist eine vollständige Typisierung jedes Patienten in vier Ätiologie-Bereichen. Es werden neben der wahrscheinlichsten Ätiologie auch alle vorhandenen Erkrankungen aufgezeigt und nach Schweregrad unterteilt. ASCO berücksichtigt, dass Patienten zu mehreren Kategorien gehören können, die als mögliche Ätiologie in Betracht kommen. Eine weitere Neuerung in Bezug zu anderen Klassifikationen ist, dass die durchgeführte Diagnostik in Form von **Diagnostik- oder Evidenzlevel** in die Patiententypisierung mit eingeht. Zunächst wird jeder Patient in jeder der vier Hauptkategorien **A** (Arteriosklerose), **S** (small-vessel disease, Mikroangiopathie), **C** (kardiale Embolie) und **O** (other, andere bekannte Ursache) typisiert. Es gibt pro Kategorie jeweils 3 Einteilungsgrade. **Grad 1** beschreibt dass dieser Aspekt eine potentielle Ätiologie des ischämischen Infarktes oder der TIA sein kann. **Grad 2** sagt aus, dass der Zusammenhang zwischen Erkrankung und Schlaganfall eher unsicher ist und **Grad 3** bedeutet dass die Erkrankung eher nicht als Schlaganfallätiologie in Betracht kommt, aber dennoch vorhanden ist. Wenn ein Patient nicht zu Grad 1-3 zugeordnet werden kann, wird **Grad 0** vergeben. Das bedeutet dass diese Erkrankung nicht vorhanden ist. Bei unvollständigen Untersuchungen in einer Kategorie erhält der Patient hier den **Grad 9**. Zur Einteilung in eine der vier Hauptkategorien wird der **Diagnostik-Level** benutzt: **A** bedeutet, dass der Therapie-Goldstandard zum

Nachweis verwendet wurde. **B** bedeutet, dass es sich um weniger sensitive oder spezifische Tests handelt und **C** ist der schwächste Evidenzlevel, in Abwesenheit von spezifischen Tests oder Kriterien. Nur in Fällen bei denen ein Patient in jeder Kategorie eine 0 erhält, ist die Ätiologie kryptogen.[8]

2.5 Die modifizierte Rankin Skala (mRS)

Die **mRS** dient der Abschätzung des Behinderungsgrades und somit des funktionellen Outcomes eines Patienten. Entwickelt wurde die Skala im Jahre 1957 von John Rankin. Damals enthielt sie fünf verschiedene Differenzierungen, die von „keine signifikante Behinderung“ bis hin zu „schwere Behinderung“ reichten.[13] Ursprünglich war sie nicht für den Gebrauch bei Patienten mit akutem Schlaganfall vorgesehen, sondern als Beschreibung der funktionellen Rehabilitation von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen, die älter als 60 Jahre waren.[14] 1988 wurde die Rankin scale von **van Swieten et al.** für den klinischen Gebrauch bei akuten Schlaganfällen abgewandelt und wird seither als modifizierte Rankin Skala bezeichnet.

Für die mRS wurden insgesamt sechs Ausprägungen definiert (Ziffern von 0-5). **Ausprägung 0** bezeichnet einen Patienten der **keine Symptome** hat. **Ausprägung 1** beschreibt einen Zustand, in dem Symptome vorhanden sind, der Patient aber trotzdem **alle täglichen Aktivitäten** verrichten kann. **Ausprägung 2** beschreibt eine **leichte Einschränkung** des Patienten. Es können nicht mehr alle früheren Aktivitäten verrichtet werden, der Patient kann sich aber noch vollständig selbst versorgen. Bei **Ausprägung 3** wird eine **moderate Behinderung** beschrieben. Der Patient benötigt Hilfe in seinem alltäglichen Leben, kann sich aber noch selbstständig und unabhängig fortbewegen und ohne Hilfe gehen. **Ausprägung 4** bezeichnet eine **schwerere Einschränkung im Alltag**. Hier ist es dem Patienten nicht mehr möglich alleine zu gehen und sich selbstständig im Alltag zurechtzufinden, so wird zum Beispiel Hilfe bei der Körperpflege benötigt. Die **schwerste Behinderung** und Einschränkung wird als **Ausprägung 5** bezeichnet. Ausprägung 5 beschreibt einen bettlägerigen, meist inkontinenten Patienten, der einer ständigen Aufmerksamkeit und Pflege bedarf und nicht mehr alleine gelassen werden kann.[9] In klinischen Studien und im klinischen Alltag

wird meistens noch **Ausprägung 6** hinzugefügt, was den Tod des Patienten bedeutet.

Ausprägung	Beschreibung der mRS
0	keine Symptome
1	keine wesentlichen Funktionseinschränkungen trotz Symptomen (kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten)
2	geringgradige Funktionseinschränkungen (unfähig, alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen)
3	mäßiggradige Funktionseinschränkung (bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen)
4	mittelschwere Funktionseinschränkung (unfähig, ohne Hilfe zu gehen und ohne Hilfe für die eigenen Bedürfnisse zu sorgen)
5	schwere Funktionseinschränkung (bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit)
6	Tod

***Tabelle 1:** Zusammenfassung der modified Rankin scale aus dem Studienfragebogen für die prospektive Kohortenstudie BM3N am Institut für Schlaganfall und Demenzforschung des Universitätsklinikums Großhadern*

Banks und Marotta beschreiben, dass die **Validität** der mRS verbessert wird, wenn man ein strukturiertes Interview zur Erhebung der Skala verwendet. Des Weiteren wird angegeben, dass auch eine Beziehung zur Schwere des Schlaganfalles, der Läsionsgröße und den neurologischen Ausfällen besteht.[14] Die Patienten können mit Hilfe der mRS untereinander in Bezug auf neurologische Defizite verglichen werden.[9] In weiteren Untersuchungen wurde die mRS als ein **Parameter mit besserer Voraussagekraft** als andere Skalen beschrieben. Eine dieser anderen Skalen ist zum Beispiel der sogenannte Barthel-Index[15], der die Selbstständigkeit des Patienten im alltäglichen Leben misst. Nach Huybrechts et al. haben Patienten mit hohen mRS-Werten ein signifikant höheres Todesrisiko als diejenigen mit besseren Scores, wodurch die mRS ein geeigneter Parameter für das funktionelle Outcome erscheint.[16]

In dieser Arbeit soll die mRS in Bezug zu ASCO und TOAST gesetzt werden. Ziel ist es, herauszuarbeiten, welcher Zusammenhang zwischen den Subgruppen der Klassifikationen und der mRS-Ausprägung besteht, und ob eine der verschiedenen Subgruppen nach drei Monaten ein signifikant schlechteres funktionelles Outcome aufweist.

2.6 Bisherige Vergleiche der TOAST- und ASCO-Klassifikation

Bisher wurden bereits einige Untersuchungen bezüglich des funktionellen Outcomes für beide Klassifikationssysteme durchgeführt. Jedoch wurden die Subgruppen bezüglich des funktionellen Outcomes nach drei Monaten in anderen Studien nur für die TOAST-Klassifikation analysiert. Wichtige Ergebnisse waren bisher:

- die Patientengruppe der Mikroangiopathie hat die beste Kurzzeitprognose[17, 18]
- das Rezidivrisiko bei einer Ischämie mit arteriosklerotischer Ursache ist größer als bei den anderen Gruppen[19-21]
- bei der Gruppe mit kardiogenem Schlaganfall ist die Überlebensrate im Vergleich zu den anderen Gruppen am niedrigsten[22]

In der vorliegenden Arbeit wird das funktionelle Outcome in Form der mRS auch in den ASCO-Untergruppen untersucht.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine **beobachtende, prospektive Kohortenstudie**. Der Studieneinschluss erfolgte innerhalb von sieben Tagen nach dem Schlaganfall. Alle Patienten wurden nach drei Monaten noch einmal telefonisch, persönlich oder postalisch zu ihrem Gesundheitszustand interviewt.

3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 397 Patienten im Zeitraum von Ende Januar 2011 bis Ende Mai 2013 in die prospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Davon erlitten 362

Patienten (91,2%) einen mit **ischämischen Hirninfarkt** und 35 (8,8%) eine **TIA**. Unter diesen Patienten waren 238 Männer und 159 Frauen.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In diese Arbeit **eingeschlossen** wurden Patienten mit:

- ischämischem Hirninfarkt oder einer TIA
- Alter > 18 Jahre
- Beginn der Symptomatik maximal sieben Tage vor Einschluss
- bei TIA: Ausschluss von nicht-vaskulären Ursachen der Symptomatik, z.B. Migräne oder Epilepsie (stroke mimic)
- schriftlichem Einverständnis nach ausführlicher Aufklärung über die nachfolgenden Befragungen bei den Follow-Ups

Folgende Erkrankungen waren **Ausschlusskriterien** für diese Arbeit:

- intrakranielle Blutungen
- Sinus- / Hirnvenenthrombose
- spinale Ischämie
- Migräne
- asymptomatische Gefäßstenosen
- andere neurovaskuläre Erkrankungen
- Teilnahme an Interventions- oder Arzneimittelstudien

3.1.3 Datenerhebung

Alle Patienten wurden auf der Stroke Unit des Universitätsklinikums Großhadern in die Studie eingeschlossen. Nach Erklärung des Einverständnisses wurde ein **persönliches Interview** durchgeführt und Informationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Lebensstil des Patienten erhoben. Weitere Daten zu Diagnose und Ätiologie des Schlaganfalles sowie durchgeführter Diagnostik wurden anhand der **Krankenakte** und den Befunden im Klinischen Arbeitsplatz-System (KAS) der Universitätsklinik Großhadern erfasst.

3.2 Erfasste Daten in den Studienfragebögen

3.2.1 Persönliches Interview mit dem Patienten

Die Daten bei **Baseline** wurden in einem persönlichen Interview erhoben. Zunächst wurden **persönliche Daten** wie Geburtsjahr, Geschlecht, Geburtsland und die Muttersprache des Patienten erfasst. Es wurde der **soziale Status** des Patienten anhand **Wohnsituation**, **Schulbildung**, benötigter **Hilfe im alltäglichen Leben** und dem **Barthel-Index**[15] erhoben. Um die **Krankengeschichte des Patienten** möglichst umfassend zu erheben, wurde jeder Patient nach wichtigen Vorerkrankungen und **kardiovaskulären Risikofaktoren**, wie zum Beispiel arterieller Hypertonie, bestehenden Herzerkrankungen und bereits erlittenen Schlaganfällen oder Krankenhausaufenthalten, befragt. Bei der Betrachtung des **Lebensstils** wurden Aspekte wie Nikotin- und Alkoholkonsum und körperliche Aktivität festgehalten. **Anthropometrisch** wurden Größe, Gewicht, Taillen-/Hüftumfang, Blutdruck und Herzfrequenz erfasst und der **Ankle-brachial Index (ABI)**[23] gemessen, bei dem jeweils die systolischen Blutdruckwerte der A. brachialis, der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis auf beiden Seiten gemessen und miteinander in ein Verhältnis gesetzt wurden. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mithilfe des **Montreal Cognitive Assessment-Tests (MoCA)**[24] abgeschätzt. Für das funktionelle Outcome wurde die **modifizierte Rankin Skala (mRS)** bei Baseline und nach drei Monaten erhoben.

3.2.2 Übertragungen aus der Krankenakte

Im zweiten Teil der Datenerhebung wurden weitere wichtige Informationen mit Hilfe der Krankenakte vervollständigt. Dabei wurde zuerst festgehalten, ob es sich um einen ischämischen Infarkt oder eine TIA handelte und der **Beginn der Symptome** so genau wie möglich ermittelt. Durch die **National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)** wurde die Schwere des akuten Schlaganfalles im Rahmen der neurologischen Befunderhebung beurteilt.[25] Außerdem wurden durchgeführte **Untersuchungen** wie zum Beispiel eine Herzechokardiographie oder ein Ruhe- oder Langzeit-EKG und deren Ergebnisse im Fragebogen festgehalten. Zur weiteren **kardiologischen Diagnostik** gehörte die

Dokumentation von Herzrhythmusstörungen. Hier war vor allem das Vorhofflimmern wichtig, welches bei Vorhandensein in erstmalig aufgetreten, paroxysmal, persistierend und permanent gegliedert wurde. Die bisherige **Medikation** jedes Patienten wurde dokumentiert und eine vorhandene Antikoagulation oder durchgeführte **Thrombolyse** vermerkt.

Des Weiteren wurde auch die durchgeführte **zerebrale Bildgebung** (CT oder MRT) festgehalten. Anhand der Bildgebung wurden **Mikroblutungen**, eine zerebrale **Atrophie**, **Hinweise auf frühere Schlaganfälle** oder vorhandene **White Matter Lesions (WML)**, das heißt Schädigungen der weißen Gehirnsubstanz, dokumentiert. Bei letzteren wurde der Wahlund-Score[26] festgelegt, der das visuelle Ausmaß der WML im MRT beschreibt.

3.2.3 Durchgeführte Diagnostik

Im sich anschließenden Teil des Fragebogens für die Diagnostik bei Ischämie wurde zunächst die **Symptomdauer** festgelegt. Zudem wurden die Ergebnisse der **zerebralen Bildgebung** noch wie folgt erweitert:

Es wurde dokumentiert ob in der Bildgebung eine **Läsion** zu sehen war, ob sie größer oder kleiner als 15 Millimeter war, und ob sie zur klinischen Symptomatik passte. Bei mehreren vorhandenen Läsionen wurde festgehalten ob die größte Läsion größer oder kleiner als 15 Millimeter war. Bei Nachweis einer oder mehrerer zur klinischen Symptomatik passenden Läsionen wurde die **Lokalisation der Läsion** dargestellt: Es war durch Mehrfachnennung möglich verschiedene Territorien wie Kleinhirn, Hirnstamm, eine subkortikale, kortikale oder auch eine insuläre Beteiligung festzulegen. Die Lokalisation der Läsion(en) wurde zusätzlich durch das zugehörige **Gefäßterritorium** beschrieben. Die durchgeführte **Gefäßdiagnostik** wurde anhand der Doppler- oder der Duplexsonographie festgehalten und die **Intima-Media-Dicke (IMT)**, d.h. die Dicke der inneren beiden Wandschichten der Gefäße, bestimmt[27]. Für die Klärung der Ätiologie war es zudem wichtig, dass anhand der Gefäßdiagnostik dargestellt wurde, ob eine **relevante Stenose der Gefäße**, die das Infarktgebiet versorgen, nachgewiesen werden konnte. Wenn dem so war, wurde dokumentiert wo sich diese Stenose befand und der vorliegende Stenosegrad nach den NASCET-

Kriterien (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial[28]) ermittelt. Anhand aller bisherigen Befunde und Informationen wurde abschließend für jeden Patienten die TOAST und die ASCO-Klassifikation festgelegt. Die genauen Kriterien der Klassifikationssysteme werden im Verlauf der Arbeit ausführlich dargestellt.

3.2.4 Laborergebnisse

Bei allen Patienten wurden Ergebnisse aus den Blutentnahmen bei Aufnahme oder der ersten nüchternen Blutabnahme dokumentiert. Die untersuchten Parameter stehen in Zusammenhang mit Erkrankungen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Dies war zum einen die Blutglucose als wichtiger Parameter für den Diabetes mellitus. Um Fettstoffwechselstörungen abzuklären und hieraus das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen abzuschätzen wurden die beiden Cholesterinwerte HDL (high density lipoproteine) und LDL (low density lipoproteine) und der Blutfettwert der Triacylglyceride (TAG) bestimmt.

3.2.5 Das Follow-Up nach drei Monaten

Von den 397 eingeschlossenen Patienten konnte die mRS nach drei Monaten bei 382 Patienten erhoben werden. Die Befragung der Patienten erfolgte telefonisch (81,6%), in einem persönlichen Gespräch (14,4%) oder postalisch (4,0%).

Zunächst wurde jeder Patient dabei erneut zu seiner **aktuellen Lebenssituation** befragt und dokumentiert, ob der Patient Hilfe oder Unterstützung von anderen Personen im alltäglichen Leben benötigte. Weiterhin wurde festgehalten ob der Patient innerhalb der vergangenen drei Monate eine **Rehabilitation** erhalten hatte oder erneut in ein Krankenhaus aufgenommen werden musste. Dabei war interessant, ob der Patient einen **erneuten Schlaganfall** erlitten hatte. Zur Abschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde bei persönlichem Interview erneut der **MoCA**-Test durchgeführt. Bei telefonischer Befragung wurde das **Telefoninterview für kognitiven Status (TICS)** durchgeführt, das mit dem MoCA-Test korreliert.[29-31] Anschließend wurden Informationen zur **aktuellen körperlichen Beeinträchtigung** des Patienten eingeholt und der **Barthel-Index**

und die **mRS** erhoben. Zum Abschluss des Interviews wurde die aktuelle Medikation des Patienten dokumentiert.

3.3 Die Kriterien der TOAST-Klassifikation

3.3.1 Arteriosklerose der großen Gefäße (Makroangiopathie)

Die Patienten, die in diese Gruppe kategorisiert werden, müssen nachgewiesene Befunde von **Gefäßstenosen > 50%**, **oder Verschlüsse** einer der vorgeschalteten Arterien des Infarktgebietes aufweisen. Läsionen sollten in der Bildgebung einen **Durchmesser >1,5cm** haben. Wenn in der Patientenvorgeschichte bereits mehrere **transitorisch ischämische Attacken** im selben Stromgebiet bekannt sind, ein **Strömungsgeräusch über den Carotiden** auffällt oder die **Pulse abgeschwächt** sind, wird die Entscheidung für die Gruppe der Arteriosklerose unterstützt.[6]

3.3.2 Mikroangiopathie

Die Schlaganfälle dieser Patienten werden häufig auch als **lakunäre Infarkte** bezeichnet.[32] In dieser Gruppe stützt ein **klinisch lakunäres Syndrom**, wie zum Beispiel eine rein motorische Halbseitenlähmung, rein sensible Halbseitensymptome, eine Kombination aus Dysarthrie und Ungeschicklichkeiten einer Hand (dysarthria clumsy hand syndrome) oder eine Ataxie mit beinbetonter Halbseitenlähmung, die Entscheidung für diese Ätiologie. Wenn in der Patientenvorgeschichte ein Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie bekannt ist, unterstützt das die Diagnose eines mikroangiopathischen Infarktes. In der Bildgebung sollten vorhandene Läsionen im **Durchmesser < 1,5cm** sein. Außerdem dürfen für die Kategorisierung in Mikroangiopathie keine kardialen Auffälligkeiten gefunden werden und die großen extrakraniellen Gefäße sollten keine Stenose >50% aufweisen.[6]

3.3.3 Kardiale Embolie

Diese Kategorie enthält Patienten mit einer Ischämie, deren wahrscheinlichste Ursache ein Embolus aus dem Herzen ist. Die kardialen Befunde werden in zwei Gruppen eingeteilt: **high-risk** und **medium risk**. In die **Hochrisikogruppe** zählen:

- mechanische Herzklappen
- Vorhofflimmern, isoliert oder begleitend zu einer Mitralklappenstenose
- ein Thrombus im linken Vorhof oder linken Ventrikel
- ein akinetisches, nicht bewegungsfähiges Segment des linken Ventrikel
- ein Sick-Sinus-Syndrom
- ein Herzinfarkt innerhalb von vier Wochen vor dem Schlaganfall
- eine dilatative Kardiomyopathie
- ein Myxom im Vorhof
- eine bakterielle Endokarditis

Zur Gruppe mit **mittlerem Risiko** gehören:

- ein Mitralklappenprolaps
- die Kalzifikation des Mitralklappenringes
- eine Mitralklappenstenose ohne Vorhofflimmern
- das Vorhandensein von sogenanntem „Smoke“ (Turbulenzen) im linken Vorhof (sichtbar in der Echokardiographie)
- ein Vorhofseptumaneurysma (ASA)
- ein persistierendes Foramen ovale (PFO)
- Vorhofflattern
- ein bisher erst einmalig aufgetretenes Vorhofflimmern
- eine bioprothetische Herzklappe
- eine nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis
- eine kongestive Herzinsuffizienz
- ein hypokinetischer, also wenig beweglicher, linker Ventrikel
- ein Herzinfarkt in der Vorgeschichte, der zwar länger als vier Wochen her ist, aber nicht länger als sechs Monate

Insgesamt muss **mindestens eine mögliche kardiale Ursache** bestehen, um Patienten in diese Gruppe einordnen zu können. Des Weiteren stützt das Vorhandensein von bisher aufgetretenen **ischämischen Infarkten oder TIAs** in mehr als einem vaskulären Territorium oder eine erlittene **systemische Embolie** die Diagnose. Für eine kardiale Ursache sollten mögliche arteriosklerotische Ursachen ausgeschlossen werden. Patienten mit mittlerem kardioembolischem

Risiko sollten, wenn keine andere mögliche Schlaganfallursache vorliegt, als Kardioembolie klassifiziert werden.[6]

3.3.4 Andere bekannte Schlaganfallursache

Diese Kategorie enthält Patienten mit selteneren Schlaganfallursachen, wie zum Beispiel **Hyperkoagulabilitäten**, wie dem Phospholipid-Antikörper-Syndrom, der homozygoten Faktor-V-Leiden Mutation oder dem Antithrombin-III-Mangel. In dieser Patientengruppe ist die **Größe und Lokalisation der Läsion in der Bildgebung nicht ausschlaggebend**. Es sollten spezifische Labortests für die oben genannten Erkrankungen durchgeführt, und kardiale und arteriosklerotische Ursachen ausgeschlossen werden.[6]

3.3.5 Unbekannte Schlaganfallursache

In einigen Fällen kann keine Schlaganfallätiologie bestimmt werden, obwohl eine **ausführliche Diagnostik** durchgeführt wurde. In anderen Fällen wurde nur eine **ungenügende Evaluation** des Patienten betrieben. Des Weiteren befinden sich in dieser Kategorie auch Patienten, bei denen **konkurrierende Ätiologien** für den Schlaganfall in Betracht kommen. In der Kategorie der unbekannten Ursache werden in der klassischen TOAST-Subgruppe drei grundsätzlich verschiedene Patientenkollektive zusammengefasst.[6] In dieser Arbeit wird die klassische TOAST-Subgruppe mit unbekannter Ätiologie jedoch modifiziert.

3.4 Die ASCO-Klassifikation

3.4.1 A (Arteriosklerose)

Jede der Subgruppen wird wie bereits dargestellt in drei Grade unterteilt. Um bei A **Grad 1** zu erhalten, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

- das Vorhandensein einer **arteriosklerotischen Stenose von 70-99%** in einer intra-oder extrakraniellen Arterie, die das Läsionsgebiet versorgt (Nachweis mit Evidenzlevel A oder B) oder
- eine **arteriosklerotische Stenose <70% im Läsionsgebiet mit einem Thrombus** im Gefäßlumen (Nachweis mit Evidenzlevel A oder B) oder
- ein **mobiler Thrombus in einem Aortenast** oder

- ein **Gefäßverschluss mit Nachweis von Arteriosklerose** in einer intra- oder extrakraniellen Arterie die das Läsionsgebiet versorgt

Evidenzlevel A bedeutet in diesem Zusammenhang entweder den Nachweis der Erkrankung mittels Autopsie, Röntgen-Angiographie, hochauflösendem MRT oder einer Kombination aus einer MR-Angiographie mit einem Duplex-Ultraschall.

Evidenzlevel B beinhaltet einen der folgenden diagnostischen Tests: Duplexsonographie, CT- oder MR-Angiographie.

Um mit **A2** klassifiziert zu werden, bedarf es einer der Möglichkeiten einer arteriosklerotischen Stenose, wie bei A1 beschrieben, die mit **Evidenzlevel C** diagnostiziert wurde. Zu C gehören das Vorhandensein eines Strömungsgeräusches über der A. carotis, eine Retinopathie, Flussveränderungen in einer frontoorbitalen Arterie in der Doppler-Sonographie oder ein asymmetrischer Blutdruck an beiden Armen. Des Weiteren wird die A2 vergeben, wenn ein **Plaque in der Aorta von > 4mm ohne mobilen Anteil** gefunden wird.

Mit **A3** werden folgende Befunde bezeichnet:

- das Vorhandensein von **Plaques** in der A. carotis oder der A. vertebralis, jedoch **ohne Stenosen** oder
- ein **Plaque in der Aorta <4mm** oder
- eine **Stenose** (jeglichen Grades) in einer Hirnarterie im **kontralateralen** Gebiet der Läsion oder im **gegenüberliegenden** Gefäßgebiet oder
- die **Vorgeschichte** eines Herzinfarktes, einer interventionellen koronaren Revaskularisation oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Eine extrakranielle Stenose wird ausgeschlossen, wenn im Duplex-Ultraschall, der CT- oder der MR-Angiographie keine Auffälligkeiten bestehen. Die intrakranielle Stenose wird auch durch CT- oder MR-Angiographie, oder mit einem transkraniellen Doppler-Ultraschall ausgeschlossen. Um Thromben in der Aorta auszuschließen sollte eine transösophageale Echokardiographie mit spezieller Untersuchung der Aorta durchgeführt werden.

3.4.2 S (Small vessel disease, Mikroangiopathie)

Um **S1** zu erhalten sollte ein **kleiner Infarkt mit einem Durchmesser <15mm im MRT** (oder CT) im passenden Gebiet zu den Symptomen gefunden werden. Außerdem sollte einer der folgenden Aspekte **gleichzeitig** zutreffen:

- einer oder mehrere **bereits vorhandene oder stumme lakunäre Infarkte** in anderen Territorien oder
- das Vorhandensein von **White matter Lesions** im MRT (oder CT), **Mikroblutungen** oder **dilatierten perivaskulären Räumen** oder
- die **Vorgeschichte von wiederholten transitorisch ischämischen Attacken** im selben Territorium im zeitlichen Verlauf von ungefähr einem Monat vor der Ischämie

Um mit **S2** klassifiziert zu werden, sollte ein **kleiner Infarkt** eines tiefen Arterienastes oder ein **typisches klinisches Syndrom** vorliegen. Solche Syndrome sind zum Beispiel rein motorische oder rein sensible Halbseitensymptome, ataktische Hemiparesen oder das Dysarthria clumsy hand syndrome.

S3 erhält ein Patient der im MRT (oder CT) **White matter lesions** oder **Mikroblutungen** aufweist, oder eine **Dilatation der perivaskulären Räume** im MRT zeigt. Des Weiteren wird S3 vergeben, wenn **einer oder mehrere lakunäre Infarkte** (alt oder stumm) in anderen Gefäßterritorien vorhanden sind.

Die Mikroangiopathie wird ausgeschlossen, indem ein MRT mit den Sequenzen T2, FLAIR, GRE und DWI durchgeführt wird und hierbei keine Auffälligkeiten vorhanden sind.

3.4.3 C (kardiale Embolie)

Ein Patient erhält **C1**, wenn einer der folgenden Befunde vorhanden ist:

- eine Mitralklappenstenose
- eine künstliche Herzklappe
- ein Herzinfarkt innerhalb von vier Wochen vor der Ischämie
- ein Thrombus im linken Herzen
- ein linksventrikuläres Aneurysma

- die dokumentierte Vorgeschichte von Vorhofflimmern, oder ein vorhandenes Vorhofflimmern oder –flattern, mit oder ohne linksatrialem Thrombus
- ein Sick-Sinus-Syndrom
- eine dilatative Kardiomyopathie
- eine eingeschränkte Auswurfsfraktion des Herzens <35%
- eine Endokarditis
- ein intrakardialer Tumor
- ein persistierendes Foramen ovale (PFO) mit einem Thrombus
- ein PFO mit einer dem Infarkt vorausgegangenen peripheren Embolie oder einer tiefen Venenthrombose

Bei Kategorie C wird **C2** bei den nachfolgenden Ursachen vergeben:

- ein PFO mit einem Vorhofseptumaneurysma (ASA)
- ein PFO mit peripherer Embolie oder tiefer Venenthrombose die nicht direkt dem Infarkt vorausgegangen
- eine spontane Kontrastierung in der Echokardiographie
- eine apikale Akinesie des linken Ventrikels mit eingeschränkter Auswurfsfraktion (aber >35%)
- Vermutung einer kardialen Ursache, anhand von einem Herzinfarkt oder Rhythmusstörungen in der Patientenvorgeschichte. und erlittenen multiplen Infarkten auf beiden Seiten oder in der vorderen und hinteren Gefäßzirkulation gleichzeitig
- Annahme einer kardialen Ursache und gleichzeitiger Nachweis einer systemischen Embolie mit Infarkt (zum Beispiel in der Niere oder Milz) im CT- oder MRT-Abdomen oder einer Autopsie

C3 erhält der Patient, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- Vorhandensein eines **PFO** (ohne Vorhofseptumaneurysma)
- Vorhandensein eines **Vorhofseptumaneurysma** (ohne PFO)
- zusätzliches **Material an den Herzklappen**
- **Verkalkung** des Mitralringes oder der Aortenklappe
- eine nichtapikale Akinesie oder **Wandbewegungsstörung** des linken Ventrikels.

Um für die Kategorie C eine umfassende **Diagnostik** zu erhalten, sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- eine **transösophageale Herzechokardiographie (TEE)** zum Nachweis von Erkrankungen der Herzklappen, Thromben im Herzvorhof oder der Aorta oder zum Ausschluss einer Endokarditis
- eine **transthorakale Herzechokardiographie (TTE)**, um linksventrikuläre Thromben in der Ventrikelwand oder eine endomyokardiale Fibrose nachzuweisen
- bei Tod des Patienten eine **Autopsie** zum Nachweis einer systemischen Embolie
- ein **Elektrokardiogramm (EKG)** zur Dokumentation von Herzrhythmusstörungen
- **Labortests**, wie zum Beispiel der Troponin-Test, zum Ausschluss oder Nachweis eines akuten Myokardinfarktes

Um eine kardiale Ursache des Schlaganfalles komplett auszuschließen, sind als Minimum ein unauffälliges EKG und eine unauffällige klinische kardiologische Untersuchung nötig.

3.4.4 O (other source, Andere Ursachen)

Um einen Patienten bei Kategorie O als **O1** zu klassifizieren, muss eine der folgenden Erkrankungen vorliegen:

- eine **arterielle Dissektion**, diagnostiziert mit Evidenzlevel **A** (MRT mit axialer T1-FatSat-Sequenz oder Autopsie) oder Level **B** (Röntgen-Angiographie, Duplex-Sonographie oder CT- oder MR-Angiographie)
- **Dolichoektasien** der Gefäße mit kompliziertem Aneurysma
- eine **Polycythämia vera** oder eine **Thrombozytämie** $> 800\ 000\ \text{mm}^3$
- ein **systemischer Lupus erythematoses (SLE)**
- eine **disseminierte intravasale Koagulation**
- Kriterien eines **Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms**
- **Morbus Fabry**, eine monogenetische Stoffwechselstörung, die Gefäßschäden verursacht
- eine **Meningitis**

- eine **Sichelzellanämie**
- ein rupturiertes **zerebrales Aneurysma**
- das Vorliegen einer **Homozygotie für eine Hyperhomozysteinämie**
- eine sichere iatrogene Ursache.

Für **O2** sollte entweder eine arterielle **Dissektion**, die mit Evidenzlevel **C** (nur Annahme, oder ein passendes klinisches Syndrom (zum Beispiel ein akutes Horner-Syndrom) oder die Vorgeschichte einer arteriellen Dissektion) diagnostiziert wurde, eine **fibromuskuläre Dysplasie** oder eine **Vaskulitis**, bei der das zentrale Nervensystem betroffen ist, vorliegen.

Um einen Patienten in **O3** zu kategorisieren sollte wiederum mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:

- ein sogenanntes „**Kinking**“ der Gefäße, das heißt eine Knickbildung in einem arteriellen Gefäß
- eine **Dolichoektasie ohne kompliziertes Aneurysma**
- eine **arteriovenöse Malformation** oder ein sakkuläres Aneurysma
- eine **Thrombozytose** $>450\ 000/\text{mm}^3$ und $<800\ 000/\text{mm}^3$
- **Antiphospholipid-Antikörper** <100 GPL Einheiten
- das Vorliegen einer **Heterozygotie für eine Hyperhomozysteinämie**

Um eine arterielle Dissektion sicher auszuschließen, sollten daher bei einem Patienten keine Zeichen einer Dissektion im MRT, der Röntgen-Angiographie oder der Autopsie vorhanden sein. Diese Untersuchungen sollten, wenn möglich, innerhalb der ersten 15 Tage nach dem Schlaganfall durchgeführt werden. Andere mögliche Ursachen können ausgeschlossen werden, wenn eine unauffällige Liquoruntersuchung vorliegt, keine Hinweise auf hämostaseologische Erkrankungen gefunden werden und die Bildgebung der zerebralen Gefäße und des Herzens unauffällig ist. Zusätzlich sollten keine inflammatorischen Marker, wie zum Beispiel die Blutsenkungsgeschwindigkeit oder das CRP erhöht und weitere hämatologische Tests ohne pathologischen Befund sein.

3.5 Die modified Rankin scale als Parameter für das funktionelle Outcome

In dieser Arbeit wurden die mRS-Ausprägungen nach dem Schlaganfall und nach drei Monaten betrachtet. In der Literatur gab es bisher Uneinigkeit darüber, welches funktionelle Outcome als günstig angesehen werden soll. **Es gibt viele klinische Studien, die ein gutes funktionelles Outcome als eine mRS-Ausprägung von kleiner oder gleich 1 oder 2 ansehen.** Jedoch waren einige Patienten, die bei diesen Untersuchungen die Ausprägung 1 oder 2 erhielten nicht vollkommen unabhängig und brauchten dennoch Hilfe bei alltäglichen Tätigkeiten.[33] Es schien für einige Untersucher also einfacher zu sein beim Behinderungsgrad ein **schlechtes funktionelles Outcome** zu definieren und sich somit nur auf die Schwere der Behinderung zu beziehen und nicht auf die Unabhängigkeit des Patienten im Alltag.[15] Auf der anderen Seite gab es aber auch Meinungen, dass es möglich wäre ein gutes funktionelles Outcome und eine gute Lebensqualität für den Patienten so zu definieren, dass auch Aktivitäten außer Haus stattfinden können. Der **mRS-Wert würde somit bei 0 oder 1** für diese Patientengruppe liegen.[34] In dieser Arbeit wurden aufgrund der oben genannten Uneinigkeiten die Analysen bezüglich günstigem oder ungünstigem funktionellem Outcome doppelt durchgeführt. Zunächst wurde eine **mRS-Ausprägung von 0 und 1** als günstig betrachtet, in der zweiten Analyse eine **mRS-Ausprägung von 0, 1 oder 2**. Als dritte Analyse wurde der **mediane mRS-Wert** der Untergruppen verglichen.

3.6 TOAST- und ASCO-Subgruppen

Klassisch besteht die TOAST-Klassifikation aus fünf Subgruppen, die ASCO-Klassifikation aus vier Subgruppen. Bei der ASCO-Klassifikation sind für die Subgruppe mit unbekannter Ätiologie keine exakten Kriterien definiert, außer dem Fall, dass ein Patient in allen vier Kategorien Grad 0 erhält. Bei TOAST hingegen gibt es bereits eine eigene Gruppe mit unbekannter Ätiologie. Somit gibt es bei ASCO zwei weitere Möglichkeiten die Schlaganfallursache als unbekannt zu betrachten, die beide in dieser Arbeit untersucht wurden:

1. Die Schlaganfallursache gilt dann als unbekannt, wenn ein Patient **in keiner Kategorie Grad 1** erhalten hat, da nur Grad 1 eine sehr wahrscheinliche Ursache der Ischämie ist.[8] Diese Gruppenbildung wird in der Arbeit als ASCO1 abgekürzt.

2. Die Schlaganfallursache gilt dann als unbekannt, wenn ein Patient **in keiner Kategorie weder einen Grad 1 noch einen Grad 2** erhalten hat.[8] Diese Gruppenbildung wird in der Arbeit als ASCO1+2 abgekürzt.

Des Weiteren ist für ASCO der Fall von mehreren möglichen Schlaganfallätiologien nicht genau definiert, bei TOAST hingegen gibt es innerhalb der Gruppe mit unbekannter Ursache eine Teilgruppe von Patienten mit konkurrierenden Ursachen. Im Folgenden wurden zur besseren Vergleichbarkeit beider Klassifikationen für jede Klassifikation **sechs unterschiedliche Patientengruppen** gebildet, die sich nicht überschneiden:

- zunächst die vier Subgruppen mit bekannter Ursache: Makroangiopathie bzw. A, Mikroangiopathie bzw. S, Kardiale Embolie bzw. C, Andere Ursache bzw. O
- eine Gruppe mit Patienten bei denen die Ischämieursache unbekannt ist: bei ASCO1 alle Patienten ohne Grad 1; bei ASCO1+2 alle Patienten ohne Grad 1 oder 2 und bei TOAST die Gruppe mit unbekannter Ursache ohne die konkurrierenden Fälle
- eine Gruppe mit Patienten mit konkurrierenden Schlaganfallursachen: bei TOAST die Teilgruppe der unbekannteren Gruppe; bei ASCO1 alle Patienten die mehrmals Grad 1 erhalten haben; bei ASCO1+2 alle Patienten mit mehrmals Grad 1 oder mehrmals Grad 2, wobei alle Patienten die Grad 1 und 2 bekommen haben zu der Gruppe ihres Grad 1 sortiert wurden, da dies die wahrscheinlichere Ursache darstellt

Die folgenden Vergleiche und Analysen wurden somit immer einmal mit allen Patienten mit ASCO1 und anschließend mit ASCO1+2 zusammengefasst durchgeführt.

3.7 Statistische Verfahren

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS (IBM-Statistics Programm Version 21 für Windows) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert

kleiner oder gleich 0,05 definiert. Abbildungen wurden mit SPSS und Microsoft Power Point erstellt.

3.7.1 Deskriptive Statistik

Zunächst wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten, Mediane und 25%- und 75%-Quartile der wichtigsten Parameter berechnet. Die Berechnung erfolgte zuerst innerhalb des gesamten Patientenkollektivs, im Anschluss jeweils für alle TOAST und ASCO-Subgruppen. Anschließend wurden die Subgruppen innerhalb eines Klassifikationssystems auf statistische Unterschiede hin untersucht; dies erfolgte für nominalskalierte Daten mit dem Chi²- bzw. Fisher's exact Test, für ordinalskalierte und stetige Daten mit dem Kruskal-Wallis-Test.

Bei einigen Merkmalen mussten die Merkmale bzw. Variablen modifiziert werden, um Berechnungen durchzuführen:

- Diabetes: Hier wurden alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 zu einer Variable zusammengefügt.
- Stenosegrad: Der Grad einer nachgewiesenen Stenose wurde aufgeteilt in Patienten mit mehr oder weniger als 50% bzw. 70%. Diese Stenosegrade wurden so gewählt, da bei TOAST für die Subgruppe Makroangiopathie eine 50%-ige Stenose gefunden werden muss, bei ASCO hingegen eine 70%-ige Stenose.
- Rehabilitation: Hier wurden alle Patienten mit einer stationären bzw. ambulanten Rehabilitationsbehandlung zusammengefügt

3.7.2 Primärer Endpunkt: Das funktionelle Outcome drei Monate nach Schlaganfall in ASCO und TOAST

Mögliche Unterschiede bezüglich des funktionellen Outcomes bei Baseline und beim Follow-Up nach drei Monaten wurden auf zwei Arten untersucht:

1. Die mRS wurde binär klassifiziert. Als Cutpoint für ein gutes Outcome wurde jeweils ein Wert von 0-1 oder 0-2 gewählt[15, 33, 34]. Der Zusammenhang mit den jeweiligen Subgruppen wurde mit dem Chi²- bzw. Fisher's exact Test untersucht.

2. Die mRS wurde als ordinale Skala belassen und der mediane Wert in den jeweiligen Subgruppen von ASCO bzw. TOAST mit dem Kruskal-Wallis-Test für unverbundene Stichproben verglichen.

Da es einen Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und dem funktionellen Outcome gibt[35], wurden alle durchgeführten Analysen nach dem Alter stratifiziert. Hierzu wurde das mediane Alter der Gesamtkohorte (72 Jahre) als Cutpoint gewählt und zwei Gruppen gebildet: einmal alle Patienten jünger als 72 Jahre oder genau 72 Jahre alt, und einmal alle Patienten älter als 72 Jahre. Das Verfahren war für ASCO und TOAST gleich.

3.7.3 Sekundäre Endpunkte

Für die sekundären Endpunkte wurden folgende Parameter zusammengefasst:

- Sozialer Status: Wohnsituation, Ausbildung, Hilfe im Alltag, Barthel-Index
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, BMI, gemessener Blutdruck, Vorerkrankungen, ABI, kardiale Erkrankungen, Laborwerte
- Bildgebende Befunde: Art der Bildgebung, Mikroblutungen, zerebrale Atrophie, White Matter Lesions, nachgewiesene Läsionen, Lokalisation der Läsion, Stenosenachweis, Stenosegrad

Weitere Charakteristika bei Baseline waren: Geschlecht, Alter, mRS vor Schlaganfall, NIHSS, Lyse, Ergebnis beim MoCA-Test. Unterschiede in der Patientenanzahl der Subgruppen der beiden Klassifikationssysteme wurden mit Hilfe des McNemar-Tests untersucht. Dabei wurde untersucht, ob Patienten von beiden Klassifikationssystemen in die gleiche Subgruppe eingestuft wurden.

4. Ergebnisse

Die nachfolgende Abbildung, stellt die Patientenzahl bei denen die mRS erhoben werden konnte von Studieneinschluss bis zum Follow-Up nach drei Monaten dar:

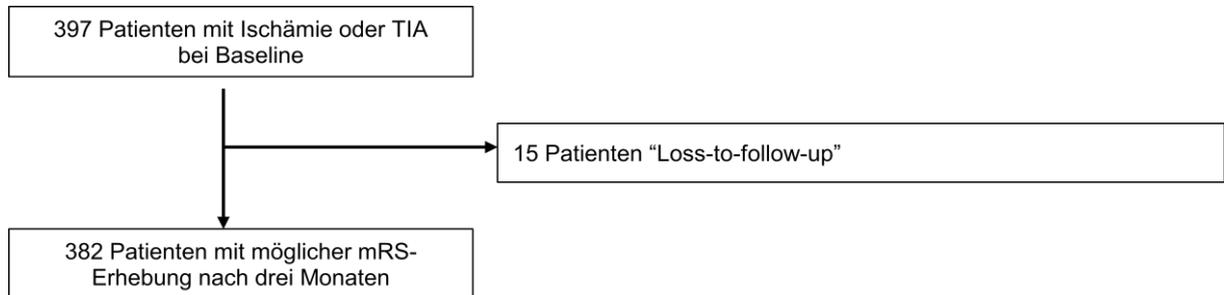


Abbildung 1: Übersicht der Patientenzahlen von Studieneinschluss bis zur Erhebung der mRS nach drei Monaten

4.1 Ergebnisse der Baseline-Untersuchung

4.1.1 Ergebnisse der Gesamtkohorte bei Baseline

4.1.1.1 Charakteristika der Gesamtkohorte

Die nachfolgende Tabelle zeigt wichtige Patientenmerkmale der Gesamtkohorte auf. Einige Parameter konnten nicht für alle Patienten erhoben werden. Der **MoCA-Test** konnte bei 318 von 397 Patienten durchgeführt werden, Gründe hierfür waren zum Beispiel eine Parese oder Aphasie des Patienten. Des Weiteren konnten der **ABI** und einige **Laborwerte** nicht bei allen 397 Patienten erhoben werden. Zusätzlich werden in der nachfolgenden Tabelle noch die Patienten der Gesamtkohorte ohne die sogenannten **Loss-to-follow-up** (LTFU) Patienten (n=15) dargestellt. Nach drei Monaten konnte die mRS noch bei 382 Patienten erhoben werden. Zwischen beiden Gruppen ergaben sich bezüglich der dargestellten Merkmale keine signifikanten Unterschiede. Der mediane Wert der **modified Rankin scale** vor Schlaganfall lag bei 0, daher wurde die Patientenkohorte zur besseren Darstellung in mRS kleiner oder gleich 1 und größer 1 aufgeteilt. Befunde mit hohem kardialen Embolierisiko wurden zusammengefasst und in den weiteren Analysen nicht verwendet, da diese Befunde in der Gesamtkohorte und später in den einzelnen Subgruppen der Klassifikationen relativ selten vorkamen. In der Tabelle finden sich zu Beginn

allgemeine Baseline-Charakteristika, anschließend Parameter zum sozialen Status des Patienten, zu kardiovaskulären Risikofaktoren und bildgebenden Befunden.

Variable	Gesamtkohorte (n=397)	Gesamtkohorte ohne LTFU (n=382)
Männer	238 (59,9%)	230 (60,2%)
Alter (Median, Q1-Q3)	72 (63-80)	72 (63-80)
MoCA (Median, Q1-Q3)	26 (23-28)	26 (23-28)
Lyse	79 (19,9%)	74 (19,6%)
mRS vor dem Schlaganfall		
- <= 1	344 (86,6%)	332 (86,9%)
- > 1	53 (13,4%)	50 (13,1%)
NIHSS (Median, Q1-Q3)	3 (1-5)	3 (1-5)
Ausbildung in Jahren (Median, Q1-Q3)	13 (11-16)	13 (11-16)
Wohnsituation:		
- Alleine	121 (30,5%)	113 (29,6%)
- Mit Partner	249 (62,7%)	242 (63,4%)
- Mit Kindern	22 (5,5%)	22 (5,8%)
- Mit Anderen	4 (1,0%)	4 (1,0%)
- Seniorenheim	3 (0,8%)	3 (0,8%)
- Pflegeheim	4 (1,0%)	4 (1,0%)
Hilfe im Alltag	35 (8,8%)	31 (8,1%)
Barthel-Index (Median, Q1-Q3)	100 (80-100)	100 (80-100)
Nikotinkonsum		
- nie geraucht	183 (46,1%)	177 (46,3%)
- Ex-Raucher	145 (36,5%)	138 (36,1%)
- aktueller Raucher	69 (17,4%)	67 (17,5%)
Regelmäßiger Alkoholkonsum	281 (70,8%)	270 (70,7%)
Körperliche Einschränkungen	120 (30,2%)	112 (29,3%)
BMI (Median, Q1-Q3)	25,7 (23,9-28,7)	25,7 (23,9-28,7)
Mittlerer systolischer Blutdruck (Median, Q1-Q3) in mmHg	140 (129-152)	140 (129-152)
Mittlerer diastolischer Blutdruck in mmHg	79 (71-86)	79 (71-86)
Vorerkrankungen:		
- Hypertonie	269 (67,8%)	258 (67,5%)
- Hypercholesterinämie	142 (35,8%)	137 (35,9%)
- Hypertriglyceridämie	9 (2,3%)	9 (2,4%)
- Diabetes mellitus	67 (16,9%)	64 (16,7%)

- Angina pectoris	11 (2,8%)	11 (2,9%)
- Koronare Herzerkrankung (KHK)	43 (10,8%)	42 (11,0%)
- Herzinfarkt	44 (11,1%)	42 (11,0%)
- Schlaganfall	42 (10,6%)	42 (11,0%)
- TIA	19 (4,8%)	18 (7,4%)
- pAVK	25 (6,3%)	25 (6,5%)
- Depression	32 (8,1%)	31 (8,1%)
- Vorhofflimmern	58 (14,6%)	56 (14,7%)
Ankle-Brachial-Index (ABI) (Median, Q1-Q3)		
- rechts	1,08 (0,99-1,24)	1,08 (0,99-1,23)
- links	1,08 (0,97-1,21)	1,08 (0,97-1,21)
Nachweis von Vorhofflimmern (VHF)	94 (23,7%)	90 (23,6%)
Kardioembolische Befunde mit hohem Embolierisiko	15 (3,8%)	11 (2,9%)
Niedriges Embolierisiko:		
- PFO	50 (12,6%)	48 (12,6%)
- ASA	35 (8,8%)	34 (8,9%)
- PFO und ASA	27 (6,8%)	26 (6,8%)
- Atheromatöse Plaques Aorta	17 (4,3%)	16 (4,2%)
- Apikale Akinesie	2 (0,5%)	
- Wandbewegungsstörungen	24 (6,0%)	25 (6,3%)
- Linksventrikuläre Hypertrophie	11 (2,8%)	11 (2,9%)
- Mitralklappenprolaps	2 (0,5%)	
- Mitralklappenvitium	24 (6,0%)	24 (6,3%)
Laborergebnisse in mg/dl		
- Glucose	99 (91-116)	100 (91-116)
- LDL	130 (104-155)	130 (105-156)
- HDL	48 (41-60)	49 (41-60)
- TAG	113 (83-156)	113 (83-157)
Durchgeführte Bildgebung		
- nur CCT	38 (9,6%)	38 (9,9%)
- nur MRT	5 (1,3%)	5 (1,3%)
- CCT und MRT	339 (85,4%)	324 (84,8%)
- unsicher	15 (3,8%)	15 (3,9%)
Mikroblutungen	35 (8,8%)	34 (8,9%)
- Unsicher	53 (13,4%)	52 (13,6%)

Zerebrale Atrophie		
- Unsicher	53 (13,4%) 32 (8,1%)	52 (13,6%) 31 (8,1%)
White Matter Lesions		
- keine	82 (20,7%)	78 (20,4%)
- unsicher	70 (17,6%)	67 (17,5%)
- punktuell	149 (37,5%)	144 (37,7%)
- früh konfluierend	75 (18,9%)	74 (19,4%)
- breitflächig konfluierend	20 (5,0%)	18 (4,7%)
Läsionen in der Bildgebung		
- Keine	31 (7,8%)	29 (7,6%)
- nicht passend	2 (0,5%)	2 (0,5%)
- 1 Läsion <15mm	102 (25,9%)	100 (26,2%)
- 1 Läsion >15mm	104 (26,2%)	99 (25,9%)
- mehrere <15mm	50 (12,6%)	50 (13,1%)
- mehrere >15mm	88 (22,2%)	83 (21,7%)
- unsicher	11 (2,8%)	11 (2,9%)
- nicht dokumentiert	7 (1,8%)	7 (1,8%)
Lokalisation der passenden Läsion		
- Kleinhirn	39 (9,8%)	38 (9,9%)
- Hirnstamm	48 (12,1%)	47 (12,3%)
- Subkortikal	254 (64,0%)	243 (63,6%)
- Kortikal	175 (44,1%)	170 (44,5%)
- Insuläre Beteiligung	47 (11,8%)	46 (12,0%)
Stenosenachweis		
- Intrakranielle Stenose	30 (7,6%)	28 (7,3%)
- Extrakranielle Stenose	34 (8,6%)	33 (8,6%)
- Verschluss	55 (13,9%)	55 (14,4%)
- KEINE Stenose/Verschluss	276 (69,5%)	265 (69,4%)
- unsicher	12 (3,0%)	11 (2,9%)
- nicht dokumentiert	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Stenosegrad \geq 50%	52 (13,1%)	49 (12,8%)

Stenosegrad $\geq 70\%$	33 (8,3%)	31 (8,1%)
---	-----------	-----------

Tabelle 2: Darstellung der Ergebnisse allgemeiner Merkmale der Gesamtkohorte (n=397) und der Gesamtkohorte ohne die Loss-to-follow-up(LTFU)-Patienten (n=382) bei Baseline

4.1.1.2 Die mRS bei Baseline in der Gesamtkohorte

Die mRS wurde innerhalb von sieben Tagen nach Symptombeginn erhoben. Es zeigte sich, dass 26% der Patienten (n=104) **keine Symptome** mehr angaben. 109 Patienten (27,5%) litten an **Symptomen** durch den Schlaganfall, waren aber in ihren Tätigkeiten nicht beeinträchtigt und konnten alle gewohnten Tätigkeiten ausführen. **Geringgradige Funktionseinschränkungen** wurden bei 71 Patienten (17,9%) dokumentiert. 20 Patienten (5,0%) waren **sehr schwer betroffen**. Sie waren bettlägerig, inkontinent und bedurften ständiger Pflege und Aufmerksamkeit. Die nachfolgende Abbildung (Abbildung 2) veranschaulicht die Verteilung der modified Rankin scale der Gesamtkohorte bei Baseline:

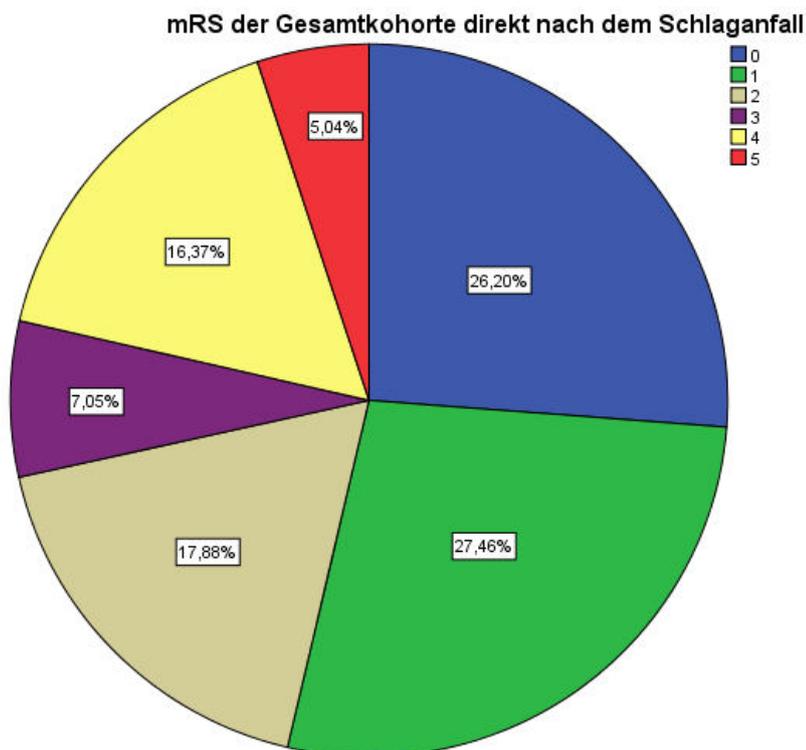


Abbildung 2: Verteilung der modified Rankin scale bei Baseline in der Gesamtkohorte (n=397)

Etwas mehr als die Hälfte (53,7%) aller Patienten hatte einen **mRS-Wert von 0 oder 1**. Fast drei Viertel der Patienten (73,5%) waren noch eigenständig (**mRS-Wert von 0 bis 2**) und konnten ihre eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe erledigen, obwohl einige bisher übliche Aktivitäten durch Symptome oder Ausfälle

nicht mehr möglich waren. Der mediane Wert der mRS lag für die Gesamtkohorte bei 1, mit 25%-75% Quartilen von 0 bis 3.

4.1.2 Ergebnisse der TOAST-Klassifikation bei Baseline

4.1.2.1 Übersicht der TOAST-Klassifikation in der Gesamtkohorte

Bei allen 397 Patienten konnte die TOAST-Klassifikation angewandt werden. In die Gruppe der **Makroangiopathie** wurden insgesamt 60 Patienten gruppiert. Zur genaueren Untergliederung wurde diese Gruppe nochmal in drei Subgruppen aufgeteilt: Makroangiopathie extrakraniell (n=35, 58,3% der Patienten mit Makroangiopathie), Makroangiopathie intrakraniell (n=21, 35,0%) und Makroangiopathie unklar (n=4, 6,7%). Zu **Kardialer Embolie** gehörten insgesamt 108 (27,2%) Patienten: 77 (71,3%) von ihnen aufgrund von Vorhofflimmern, 23 (21,3%) wegen des gleichzeitigen Vorhandenseins eines PFO und eines Vorhofseptumaneurysmas und 8 (7,4%) aufgrund anderer kardialer Ursachen. In die Gruppe der **Mikroangiopathie** kamen 47 (11,8%) Patienten. 18 (4,5%) Patienten stellten die Patientengruppe mit **anderer Schlaganfallursache**. In dieser Gruppe unterschied man zwischen Carotis-/Vertebraldissektion (n=8, 44,4%) und sonstigen Ursachen (n=10, 55,6%). Zur Gruppe mit **unklarer Ätiologie** (n=164, 41,2% der Gesamtkohorte) zählten die drei Subgruppen konkurrierende Ursachen (n=26, 15,8%), Ursache unklar mit vollständiger Diagnostik (n=114, 69,5%) und Ursache unklar mit unvollständiger Diagnostik (n=24, 14,6%).

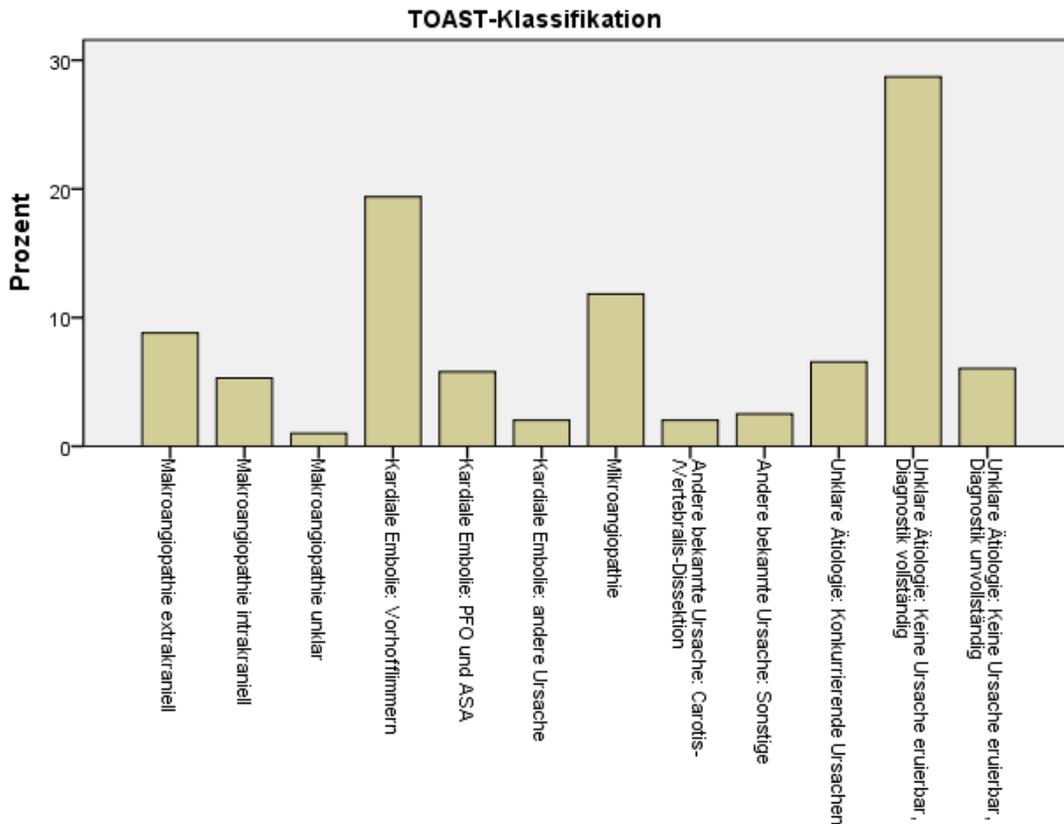


Abbildung 3: Graphische Darstellung der TOAST-Subgruppen

Die Subgruppe mit unklarer Ätiologie wies die größte Anzahl an Patienten auf. Selbst wenn man die Gruppe der Patienten mit konkurrierenden Ursachen herausnahm, blieb diese Gruppe mit 138 (34,7%) Patienten am größten. An zweiter Stelle folgte die Gruppe der Patienten mit kardialer Ätiologie. Innerhalb dieser Gruppe war vor allem das Vorhofflimmern der häufigste Grund für eine kardiale Embolie.

4.1.2.2 Charakteristika der sechs TOAST-Subgruppen bei Baseline

Im Folgenden soll untersucht werden, ob sich die verschiedenen Subgruppen der TOAST-Klassifikation nicht nur in der Ätiologie des Schlaganfalles, sondern auch in anderen allgemeinen Merkmalen unterscheiden. Wie oben bereits beschrieben werden die nachfolgenden Ergebnisse für die neu gebildeten sechs TOAST-Untergruppen in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Signifikante Unterschiede sind anhand der p-Werte fett markiert.

Variable	Makroangiopathie (60)	Mikroangiopathie (47)	Kardiale Embolie (108)	Andere Ursache (18)	Unbekannte Ursache (138)	Konkurrierende Ursachen (26)	p-Wert
Männer	41 (68,3%)	30 (63,8%)	52 (48,1%)	15 (83,3%)	84 (60,9%)	16 (61,5%)	0,029
Alter (Median, Q1-Q3)	70 (61-80)	74 (65-81)	72 (66-81)	56 (43-69)	71 (64-78)	76 (63-80)	0,001
MoCA (Median, Q1-Q3)	26 (23-29)	26 (23-28)	26 (22-28)	28 (23-29)	27 (24-28)	23 (20-27)	0,047
Lyse	14 (23,3%)	2 (4,3%)	29 (26,9%)	2 (11,1%)	27 (19,6%)	4 (15,4%)	0,024
mRS vor Ischämie							0,408
- <= 1	49 (81,7%)	42 (89,4%)	92 (85,2%)	17 (94,4%)	122 (88,4%)	22 (84,6%)	
- > 1	11 (18,3%)	5 (10,6%)	16 (14,8%)	1 (5,6%)	16 (11,6%)	4 (15,4%)	
NIHSS (Median, Q1-Q3)	3,5 (2,0-6,8)	2 (1-4)	3 (1-7)	2 (1,0-5,5)	3 (1-5)	2,5 (1,5-3,0)	0,216
Ausbildungs- jahre (Median, Q1-Q3)	13 (11-14)	13 (11-17)	12 (11-15)	14 (12-17)	13 (11-17)	13 (11-15)	0,081
Wohnsituation							
- alleine	19 (31,7%)	19 (40,4%)	32 (29,6%)	2 (11,1%)	43 (31,2%)	6 (23,1%)	0,291
- Partner	36 (60,0%)	24 (51,1%)	70 (64,8%)	15 (83,3%)	87 (63,0%)	17 (65,4%)	0,262
- Kinder	5 (8,3%)	2 (4,3%)	6 (5,6%)	1 (5,6%)	5 (3,6%)	3 (11,5%)	0,470
- Andere	0	1 (2,1%)	0	1 (5,6%)	2 (1,4%)	0	0,199
- Seniorenheim	1 (1,7%)	0	0	0	2 (1,4%)	0	0,670
- Pflegeheim	1 (1,7%)	1 (2,1%)	2 (1,9%)	0	0	0	0,423
Hilfe im Alltag	6 (10,0%)	3 (6,4%)	13 (12,0%)	0	12 (8,7%)	1 (3,8%)	0,768
Barthel-Index (Median, Q1-Q3)	95 (66-100)	100 (95-100)	100 (70-100)	100 (86-100)	100 (80-100)	95 (78-100)	0,041
Nikotinkonsum							0,005
- nie geraucht	23 (28,3%)	23 (48,9%)	54 (50,0%)	11 (61,1%)	64 (46,4%)	8 (30,8%)	
- Ex-Raucher	22 (36,7%)	15 (32,0%)	45 (41,7%)	6 (33,3%)	41 (29,7%)	16 (61,5%)	
- aktuell	15 (25,0%)	9 (19,1%)	9 (8,3%)	1 (5,6%)	33 (23,9%)	2 (7,7%)	
Regelmäßiger Alkoholkonsum	46 (76,6%)	35 (74,5%)	73 (67,6%)	14 (77,8%)	101 (73,2%)	12 (46,2%)	0,206
Körperl. Einschränkung	14 (23,3%)	20 (42,6%)	35 (32,4%)	4 (22,2%)	36 (26,1%)	11 (42,3%)	0,227
BMI (Median, Q1-Q3)	26,8 (24,5-29,7)	25,7 (24,2-28,4)	25,7 (24,0-28,4)	24,5 (22,5-29,4)	25,2 (23,6-28,8)	25,7 (23,8-27,6)	0,440
Mittlerer syst. Blutdruck (Median, Q1-Q3) in mmHg	141 (134-152)	141 (132-151)	143 (129-152)	138 (130-146)	138 (128-153)	138 (123-149)	0,446

Mittlerer diast. Blutdruck (Median, Q1-Q3) in mmHg	79 (71-89)	80 (71-90)	79 (71-86)	81 (76-87)	80 (72-86)	78 (63-84)	0,628
Erkrankungen:							
- Hypertonie	46 (76,7%)	34 (72,3%)	72 (66,7%)	9 (50,0%)	91 (65,9%)	17 (65,4%)	0,662
- Hyperchol.	19 (31,7%)	20 (42,6%)	33 (30,6%)	5 (27,8%)	53 (38,4%)	12 (46,2%)	0,445
- Hypertrigl.	2 (3,3%)	0	3 (2,8%)	0	4 (2,9%)	0	0,873
- DM	15 (25,0%)	10 (21,3%)	14 (12,9%)	2 (11,1%)	22 (15,9%)	4 (15,4%)	0,389
- AP	3 (5,0%)	0	1 (0,9%)	2 (5,6%)	5 (3,6%)	1 (3,8%)	0,314
- KHK	8 (13,3%)	7 (14,9%)	10 (9,3%)	2 (11,1%)	13 (9,4%)	3 (11,5%)	0,832
- Herzinfarkt	7 (11,7%)	1 (2,1%)	10 (9,3%)	3 (16,7%)	17 (12,3%)	6 (23,1%)	0,081
- Schlaganfall	5 (8,3%)	4 (8,5%)	14 (13,0%)	3 (16,7%)	12 (8,7%)	4 (15,4%)	0,636
- TIA	2 (3,3%)	3 (6,5%)	4 (3,7%)	0	8 (5,8%)	2 (7,7%)	0,900
- pAVK	7 (11,7%)	1 (2,1%)	7 (6,5%)	0	8 (5,8%)	2 (7,7%)	0,646
- Depression	4 (6,7%)	2 (4,3%)	11 (10,2%)	2 (11,1%)	13 (9,4%)	0	0,626
- VHF	1 (1,7%)	0	43 (39,8%)	1 (5,6%)	3 (2,2%)	10 (38,5%)	<0,001
ABI (Median, Q1-Q3)							
- rechts	1,2 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (0,9-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	0,352
- links	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (0,9-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (0,9-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	0,551
Nachweis VHF	0	0	73 (67,6%)	2 (11,1%)	1 (0,7%)	18 (69,2%)	<0,001
Niedriges Embolierisiko							
- PFO	11 (8,3%)	7 (14,9%)	13 (12,0%)	0	15 (10,9%)	4 (15,4%)	0,161
- ASA	9 (15,0%)	4 (8,5%)	7 (6,5%)	0	13 (9,4%)	2 (7,7%)	0,163
- PFO und ASA	8 (13,3%)	4 (8,5%)	6 (5,6%)	0	8 (5,8%)	1 (3,8%)	0,130
- Plaques Aorta	1 (1,7%)	0	7 (6,5%)	2 (11,1%)	4 (2,9%)	0	0,020
- Wandbeweg.- Störungen	2 (3,3%)	2 (4,3%)	12 (11,1%)	1 (5,6%)	7 (5,1%)	0	0,144
- LVH	1 (1,7%)	0	5 (4,6%)	0	3 (2,2%)	0	0,586
- Mitralvitium	3 (5,0%)	1 (1,2%)	6 (5,6%)	1 (5,6%)	11 (8,0%)	2 (7,7%)	0,491
Laborergebnisse							
- Glucose	102 (91-125)	99 (91-112)	100 (90-117)	103 (84-122)	99 (91-111)	99 (89-112)	0,828
- LDL	128 (109-151)	143(118-183)	119 (97-151)	110(96-150)	136(104-158)	130(105-144)	0,038
- HDL	42 (38-52)	52 (42-65)	52 (42-63)	41 (34-50)	40 (40-61)	49 (40-59)	0,003
- TAG	125 (95-187)	134 (104-179)	100 (70-133)	98 (70-149)	112 (87-166)	111 (69-139)	<0,001
Bildgebung							0,039
- nur CCT	4 (6,7%)	2 (4,3%)	18 (16,7%)	2 (11,1%)	8 (5,8%)	4 (15,4%)	
- nur MRT	0	2 (4,3%)	0	0	3 (2,2%)	0	
- CCT und MRT	54 (90,0%)	43 (91,5%)	86 (79,6%)	16 (88,9%)	121 (87,7%)	19 (73,1%)	
- unsicher	2 (3,3%)	0	4 (3,7%)	0	6 (4,3%)	3 (11,5%)	
Mikroblutungen	5 (8,3%)	7 (14,9%)	9 (8,3%)	2 (11,1%)	7 (5,1%)	5 (19,2%)	0,128
- Unsicher	7 (11,7%)	6 (12,8%)	16 (14,8%)	3 (16,7%)	19 (3,8%)	2 (7,7%)	
Zerebr. Atrophie	7 (11,7%)	10 (21,3%)	11 (10,2%)	1 (5,6%)	16 (11,6%)	8 (30,8%)	0,060
- Unsicher	2 (3,3%)	5 (10,6%)	12 (11,1%)	4 (22,2%)	12 (8,7%)	1 (3,8%)	

WML							0,001
- keine	9 (15,0%)	5 (10,6%)	27 (25,0%)	8 (44,4%)	31 (22,5%)	2 (7,7%)	
- unsicher	8 (13,3%)	7 (14,9%)	28 (25,9%)	4 (22,2%)	16 (11,6%)	7 (26,9%)	
- punktuell	28 (46,7%)	18 (38,3%)	30 (27,8%)	2 (11,1%)	60 (43,5%)	11 (42,3%)	
- früh konfluier.	12 (20,0%)	11 (23,4%)	18 (16,7%)	0	29 (21,0%)	5 (19,2%)	
- breitflächig	3 (5,0%)	6 (12,8%)	6 (12,8%)	4 (22,2%)	2 (1,4%)	1 (3,8%)	
Läsionen							<0,001
- keine	3 (5,0%)	0	5 (4,6%)	1 (5,6%)	21 (15,2%)	1 (3,8%)	
- unpassend	0	1 (2,1%)	0	0	1 (0,7%)	0	
- 1 L.<15mm	11 (8,3%)	41 (87,3%)	15 (13,9%)	3 (16,7%)	25 (18,1%)	8 (30,8%)	
- 1 L.>15mm	14 (23,3%)	1 (2,1%)	44 (40,7%)	2 (11,1%)	37 (27,5%)	5 (19,2%)	
- mehrere <15mm	12 (20,0%)	1 (2,1%)	13 (12,0%)	3 (16,7%)	17 (12,3%)	4 (15,4%)	
- mehrere >15mm	17 (28,3%)	0	27 (25,0%)	9 (50,0%)	27 (19,6%)	8 (30,8%)	
- unsicher	2 (3,3%)	1 (2,1%)	4 (3,7%)	0	4 (2,9%)	0	
- nicht dok.	1 (1,7%)	2 (4,3%)	0	0	4 (2,9%)	0	
Lokalisation							
- Kleinhirn	5 (8,3%)	0	11 (10,2%)	7 (38,9%)	15 (10,9%)	1 (3,8%)	0,002
- Hirnstamm	10 (16,7%)	2 (4,3%)	7 (6,5%)	6 (33,3%)	21 (15,2%)	2 (7,7%)	0,015
- Subkortikal	39 (65,0%)	42 (89,4%)	73 (67,7%)	9 (50,0%)	72 (52,2%)	19 (73,1%)	0,003
- Kortikal	33 (55,0%)	0	66 (61,1%)	9 (50,0%)	55 (39,9%)	12 (46,2%)	<0,001
- Insel	8 (13,3%)	0	22 (20,4%)	1 (5,6%)	11 (8,0%)	5 (19,2%)	0,001
Stenose							
- intrakraniell	17 (28,3%)	0	4 (3,7%)	2 (11,1%)	2 (1,4%)	5 (19,2%)	0,001
- extrakraniell	23 (38,3%)	0	2 (1,9%)	0	3 (2,2%)	6 (23,1%)	<0,001
- Verschluss	15 (25,0%)	0	17 (15,7%)	6 (33,3%)	8 (5,8%)	7 (26,9%)	0,209
- KEINE Stenose	9 (15,0%)	45 (95,7%)	86 (79,6%)	11 (61,1%)	117 (84,8%)	8 (30,8%)	0,117
Stenosegrad							
≥ 50%	36 (60,0%)	0	4 (3,7%)	0	3 (2,2%)	9 (34,6%)	<0,001
Stenosegrad							
≥ 70%	27 (45,0%)	0	1 (0,9%)	0	0	5 (19,2%)	<0,001

Tabelle 3: Übersicht verschiedener Merkmale der sechs TOAST-Subgruppen bei Baseline, fett markierte p-Werte stellen einen signifikanten Unterschied dar

Der **Altersunterschied** ($p=0,001$) und der Unterschied bezüglich **Geschlecht** ($p=0,029$) waren signifikant. Bei Betrachtung des medianen Alters der Subgruppen lag das Alter der Patientengruppe mit anderer Ursache lag deutlich unter dem der anderen fünf Gruppen, des Weiteren enthielt diese Gruppe deutlich mehr Männer als die fünf anderen Subgruppen. Beim Vergleich der anderen fünf Subgruppen ohne die Gruppe mit anderer Ursache ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr für Alter ($p=0,333$) und Geschlecht ($p=0,087$).

4.1.3 Ergebnisse der ASCO-Klassifikation bei Baseline

4.1.3.1 Übersicht der ASCO-Klassifikation in der Gesamtkohorte

ASCO lässt sich wie oben bereits dargestellt in vier Kategorien untergliedern. Jedem Patient wurde in jeder Kategorie von A bis O ein Wert von 0 bis 3 oder der Wert 9 zugeordnet. ASCO konnte bei allen 397 Patienten festgelegt werden. Die nachfolgende Abbildung stellt die Verteilung bei jeder Kategorie dar.

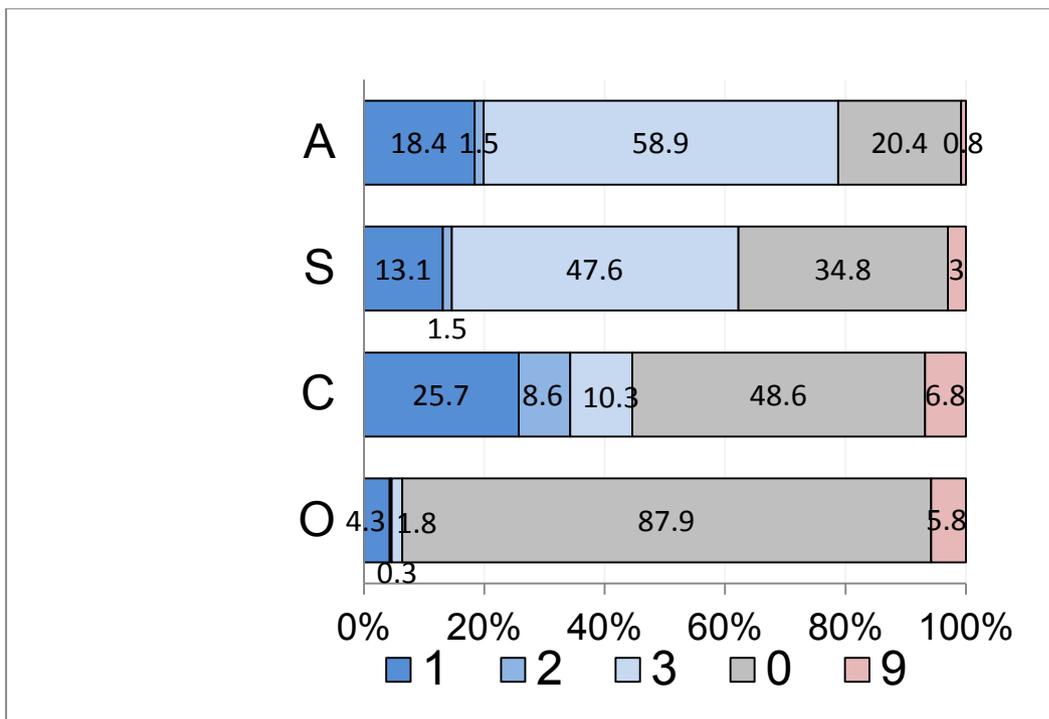


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Verteilung der verschiedenen ASCO-Grade in der Gesamtkohorte

Wenn man nur **ASCO1** betrachtete, war die größte Gruppe C1 (n=102, 25,7%), gefolgt von A1 (n=73, 18,4%) und S1 (n=52, 13,1%). Wenn man **ASCO1+2** betrachtete, veränderte sich diese Rangfolge nicht: C1+2 (n=136, 34,3%), A1+2 (n=79, 19,9%), S1+2 (n=58, 14,6%) und O1+2 (n=18, 4,6%). Es gab 18 Patienten, die in zwei Kategorien Grad 1 erreichten. 13 von diesen Fällen erhielten gleichzeitig A1 und C1. Vier Patienten erhielten gleichzeitig S1 und C1 und ein Patient C1 und O1. Diese Patienten wurden in der obigen Abbildung zu je zwei Gruppen gezählt.

Da man bei der ASCO-Klassifikation jedem Patienten vier Merkmale (A-S-C-O) zuordnen muss und es für jedes dieser Merkmale fünf mögliche Ausprägungen

gibt (0,1,2,3,9), ergeben sich $5^4 = 625$ verschiedene Kombinationsmöglichkeiten. In der vorliegenden Kohorte ergaben sich **79 unterschiedliche ASCO-Kombinationen**. Am häufigsten kam **A3S3C000** mit 49 Patienten vor. 44 Mal gab es den Fall A3S3C100, 34 Mal A3S1C000. Die Kombination A0S0C000, bei der die Schlaganfallätiologie kryptogen blieb, kam 10 mal in der Patientenkohorte vor.

4.1.3.2 Charakteristika der ASCO1-Untergruppen bei Baseline

In diesem Kapitel wurden die selben Analysen wie bei TOAST durchgeführt. In der ASCO-Klassifikation wurden, wie im Methodenteil bereits dargestellt, analog zu TOAST sechs Untergruppen gebildet. Alle Patienten die einen ASCO Grad 1 erhalten haben wurden zu ihrer passenden Gruppe hinzugeordnet. Alle Patienten mit mehrmals ASCO Grad 1 bildeten die Gruppe mit konkurrierenden Schlaganfallursachen und alle Patienten ohne ASCO Grad 1 bildeten die Gruppe mit unbekannter Ursache. Die nachfolgende Tabelle stellt allgemeine Merkmale der sechs Untergruppen dar. Signifikante Unterschiede sind anhand des p-Wertes fett markiert.

Variable	A1 (60)	S1 (48)	C1 (84)	O1 (16)	ASCO ohne 1 (171)	Mehrmals Grad 1 (18)	p-Wert
Männer	42 (70,0%)	31 (64,6%)	38 (45,2%)	13 (81,3%)	103 (60,2%)	11 (61,1%)	0,019
Alter (Median, Q1-Q3)	69 (60-80)	74 (65-81)	76 (70-83)	60 (43-74)	70 (60-77)	76 (67-81)	<0,001
MoCA (Median, Q1-Q3)	27 (22-29)	26 (23-28)	25 (20-27)	28 (23-28)	27 (24-29)	25 (22-27)	0,009
Lyse	15 (25,0%)	2 (4,2%)	22 (26,2%)	1 (6,3%)	33 (19,3%)	6 (33,3%)	0,006
mRS vor Ischämie							0,197
- <= 1	48 (80,0%)	43 (89,6%)	70 (83,3%)	16 (100%)	152 (88,9%)	15 (83,3%)	
- > 1	12 (20,0%)	5 (10,4%)	14 (16,7%)	0	19 (11,1%)	3 (16,7%)	
NIHSS (Median, Q1-Q3)	4 (2-7)	2 (1-4)	4 (2-9)	2 (0-7)	2 (1-4)	2 (1-9)	0,008
Ausbildungsjahre (Median, Q1-Q3)	13 (11-14)	13 (11-17)	12 (11-14)	15 (12-17)	13 (11-17)	13 (11-14)	0,001
Wohnsituation							
- alleine	20 (33,3%)	19 (39,6%)	29 (34,5%)	1 (6,3%)	49 (28,7%)	3 (16,7%)	0,095
- Partner	35 (58,3%)	35 (52,1%)	51 (60,7%)	15 (93,8%)	110 (64,3%)	13 (72,2%)	0,064
- Kinder	5 (8,3%)	2 (4,2%)	2 (2,4%)	1 (6,3%)	10 (5,8%)	2 (11,1%)	0,431
- Andere	0	1 (2,1%)	0	0	3 (1,8%)	0	0,624
- Seniorenheim	1 (1,7%)	0	0	0	2 (1,2%)	0	0,882
- Pflegeheim	1 (1,7%)	1 (2,1%)	2 (2,4%)	0	0	0	0,182
Hilfe im Alltag	6 (10,0%)	3 (6,3%)	13 (15,5%)	0	12 (7,0%)	1 (5,6%)	0,422

Barthel-Index (Median, Q1-Q3)	95 (66-100)	100 (95-100)	90 (60-100)	98 (76-100)	100 (90-100)	95 (80-100)	<0,001
Nikotinkonsum							0,031
- nie geraucht	22 (36,7%)	24 (50,0%)	45 (53,6%)	8 (50,0%)	78 (45,6%)	6 (33,3%)	
- Ex-Raucher	23 (38,3%)	15 (31,1%)	32 (38,1%)	7 (43,8%)	57 (33,3%)	11 (61,1%)	
- aktueller Raucher	15 (25,0%)	9 (18,8%)	7 (8,3%)	1 (6,3%)	36 (21,1%)	1 (5,6%)	
Alkoholkonsum	46 (76,7%)	36 (75,0%)	55 (65,5%)	13 (81,3%)	120 (70,2%)	11 (61,1%)	0,886
Körperliche Einschränkungen	16 (26,7%)	20 (41,7%)	31 (36,9%)	3 (18,8%)	42 (24,6%)	8 (44,4%)	0,128
BMI (Median, Q1-Q3)	26,0 (24,5-29,7)	25,7 (24,1-28,3)	25,7 (23,4-28,7)	24,4 (22,4-27,4)	25,5 (23,7-28,8)	25,9 (23,9-27,6)	0,216
Mittlerer systolischer Blutdruck (Median, Q1-Q3) in mmHg	141 (134-153)	140 (132-151)	145 (131-154)	130 (128-142)	138 (129-152)	138 (129-157)	0,322
Mittlerer diastolischer Blutdruck (Median, Q1-Q3) in mmHg	79 (71-90)	80 (71-89)	78 (70-85)	80 (75-85)	79 (72-86)	78 (68-85)	0,659
Vorerkrankungen							
- Hypertonie	46 (76,7%)	34 (70,8%)	64 (76,2%)	8 (50,0%)	104 (60,8%)	13 (72,2%)	0,097
- Hyperchol.	19 (31,7%)	20 (41,7%)	28 (33,3%)	5 (31,3%)	59 (34,5%)	11 (61,1%)	0,246
- Hypertrigl.	2 (3,3%)	0	2 (2,4%)	0	5 (2,9%)	0	0,86
- Diabetes mellitus	13 (21,7%)	10 (20,8%)	14 (16,7%)	3 (18,8%)	25 (14,7%)	2 (11,1%)	0,677
- Angina pectoris	3 (5,0%)	0	2 (2,4%)	1 (6,3%)	2 (2,9%)	0	0,378
- KHK	9 (15,0%)	8 (16,7%)	7 (8,3%)	1 (6,3%)	16 (9,4%)	2 (11,1%)	0,538
- Herzinfarkt	8 (13,3%)	1 (2,1%)	12 (14,3%)	2 (12,5%)	17 (9,9%)	4 (22,2%)	0,103
- Schlaganfall	4 (6,7%)	4 (8,3%)	10 (11,9%)	2 (12,5%)	16 (9,4%)	6 (33,3%)	0,081
- TIA	2 (3,3%)	3 (6,3%)	3 (3,6%)	0	9 (5,3%)	2 (11,1%)	0,837
- pAVK	7 (11,7%)	1 (2,1%)	7 (8,3%)	0	9 (5,3%)	1 (5,6%)	0,435
- Depression	2 (3,3%)	2 (4,2%)	6 (7,1%)	2 (12,5%)	19 (11,1%)	1 (5,6%)	0,525
- Vorhofflimmern	1 (1,7%)	0	44 (52,4%)	1 (6,3%)	3 (1,8%)	9 (50,0%)	<0,001
ABI (Median, Q1-Q3)							
- rechts	1,2 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (0,9-1,2)	1,1 (1,0-1,3)	0,314
- links	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (0,9-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	1,2 (1,0-1,2)	1,0 (0,9-1,2)	1,1 (0,9-1,3)	0,294
Nachweis VHF	0	0	74 (88,1%)	2 (12,5%)	1 (0,6%)	17 (94,4%)	<0,001
Niedriges Embolierisiko							
- PFO	10 (16,7%)	7 (14,6%)	11 (13,1%)	0	19 (11,1%)	3 (16,7%)	0,133
- ASA	8 (13,3%)	4 (8,3%)	6 (7,1%)	0	16 (9,4%)	1 (5,6%)	0,159
- PFO und ASA	7 (11,7%)	4 (8,3%)	5 (6,0%)	0	10 (5,8%)	1 (5,6%)	0,254
- Plaques Aorta	1 (1,7%)	3 (6,3%)	7 (8,3%)	2 (12,5%)	4 (2,3%)	0	0,025
- Wandbew.-störungen	3 (5,0%)	2 (4,2%)	10 (11,9%)	0	9 (5,3%)	0	0,312
- LVH	3 (5,0%)	0	5 (6,0%)	0	3 (1,8%)	0	0,322
- Mitralvitium	4 (6,7%)	1 (2,1%)	5 (6,0%)	0	13 (7,6%)	1 (5,6%)	0,297

Laborergebnisse							
- Glucose	101 (91-125)	99 (91-111)	102 (89-127)	107 (86-130)	99 (91-111)	99 (87-111)	0,760
- LDL	128 (109-152)	141 (118-182)	118 (92-149)	119 (98-153)	135 (105-158)	122 (97-143)	0,018
- HDL	42 (38-52)	53 (42-66)	52 (42-63)	44 (39-57)	48 (40-61)	51 (40-61)	0,005
- TAG	128 (97-178)	133 (97-178)	100 (70-124)	98 (71-164)	111 (84-161)	105 (65-143)	0,001
Bildgebung							0,009
- nur CCT	5 (8,3%)	2 (4,2%)	18 (21,4%)	1 (6,3%)	10 (5,8%)	2 (11,1%)	
- nur MRT	0	2 (4,2%)	0	15 (93,7%)	3 (1,8%)	0	
- CCT und MRT	53 (88,3%)	44 (91,7%)	62 (73,8%)	0	152 (88,9%)	13 (72,2%)	
- unsicher	2 (3,3%)	0	4 (4,8%)	0	6 (3,5%)	3 (16,7%)	
Mikroblutungen	5 (8,3%)	7 (14,6%)	8 (9,5%)	2 (12,5%)	9 (5,3%)	4 (22,2%)	0,318
- unsicher	8 (13,3%)	6 (12,5%)	15 (17,9%)	2 (12,5%)	21 (12,3%)	1 (5,6%)	
Zerebrale Atrophie	7 (11,7%)	10 (20,8%)	12 (14,3%)	2 (12,5%)	17 (9,9%)	5 (27,8%)	0,231
- unsicher	2 (3,3%)	5 (10,4%)	9 (10,7%)	0	14 (8,2%)	2 (11,1%)	
WML							0,038
- keine	10 (16,7%)	5 (10,4%)	14 (16,7%)	6 (37,5%)	47 (27,5%)	0	
- unsicher	8 (15,0%)	7 (14,6%)	25 (29,8%)	3 (18,8%)	22 (12,9%)	4 (22,2%)	
- punktuell	27 (45,0%)	19 (39,6%)	23 (27,4%)	3 (18,8%)	70 (40,9%)	7 (38,9%)	
- früh konfluierend	11 (18,3%)	11 (22,9%)	16 (19,0%)	0	30 (17,5%)	7 (38,9%)	
- breitflächig	3 (5,0%)	6 (12,5%)	5 (6,0%)	4 (25,0%)	2 (1,2%)	0	
Läsionen							<0,001
- keine	3 (5,0%)	0	5 (6,0%)	1 (6,3%)	22 (12,9%)	0	
- nicht passend	0	1 (2,1%)	0	0	1 (0,6%)	0	
- 1 Läsion <15mm	10 (16,7%)	41 (85,5%)	10 (11,9%)	3 (18,8%)	32 (18,7%)	7 (38,9%)	
- 1 Läsion >15mm	15 (25,0%)	1 (2,1%)	25 (41,7%)	1 (6,3%)	48 (28,1%)	4 (22,2%)	
- mehrere <15mm	11 (18,3%)	2 (4,2%)	8 (9,5%)	3 (18,8%)	23 (13,5%)	3 (16,7%)	
- mehrere >15mm	18 (30,0%)	0	23 (27,4%)	8 (50,0%)	35 (20,5%)	4 (22,2%)	
- unsicher	2 (3,3%)	1 (2,1%)	3 (3,6%)	0	5 (2,9%)	0	
- nicht dok.	1 (1,7%)	2 (4,2%)	0	0	4 (2,3%)	0	
Lokalisation							
- Kleinhirn	5 (8,3%)	0	4 (4,8%)	6 (37,5%)	23 (13,5%)	1 (5,6%)	0,001
- Hirnstamm	9 (15,0%)	2 (4,2%)	6 (7,1%)	5 (31,3%)	24 (14,0%)	2 (11,1%)	0,080
- Subkortikal	40 (66,7%)	43 (89,6%)	61 (72,6%)	8 (50,0%)	90 (52,6%)	12 (66,7%)	<0,001
- Kortikal	33 (55,0%)	9 (18,8%)	57 (68,9%)	8 (50,0%)	69 (40,0%)	8 (44,4%)	<0,001
- Insel	7 (11,7%)	0	19 (22,6%)	1 (6,3%)	15 (8,8%)	5 (27,8%)	<0,001
Stenose							
- intrakraniell	18 (30,0%)	0	6 (7,1%)	2 (12,5%)	2 (1,2%)	2 (11,1%)	<0,001
- extrakraniell	22 (36,7%)	0	1 (1,2%)	1 (6,3%)	4 (2,3%)	6 (33,3%)	<0,001
- Verschluss	15 (25,0%)	2 (4,2%)	15 (17,9%)	5 (31,3%)	10 (5,8%)	8 (44,4%)	0,079
- KEINE Stenose	10 (16,7%)	46 (95,8%)	62 (73,8%)	9 (56,3%)	146 (85,4%)	0	0,01
Stenosegrad ≥ 50%	36 (60,0%)	0	5 (6,0%)	1 (6,3%)	4 (2,3%)	6 (33,3%)	<0,001
Stenosegrad ≥ 70%	28 (46,7%)	0	1 (1,2%)	0	0	4 (22,2%)	<0,001

Tabelle 4: Übersicht verschiedener Merkmale der ASCO1-Subgruppen bei Baseline

Auch bei ASCO1 bestand die Gruppe O1 hauptsächlich aus jungen Männern. Der Unterschied bezüglich **Alter** und Geschlecht war zwischen den sechs Gruppen signifikant ($p < 0,001$ und $p = 0,019$) und blieb dies bei ASCO jedoch auch beim

Herauslassen der Gruppe O1 aus dem Vergleich ($p < 0,001$ und $p = 0,035$). Alle weiteren signifikanten Unterschiede lassen sich der Tabelle entnehmen.

4.1.3.3 Charakteristika in den ASCO1+2-Untergruppen

Für die nachfolgenden Untersuchungen wurden die ASCO1+2-Untergruppen, wie in Kapitel 3.6 bereits dargestellt, gebildet. Es ergaben sich nur gering abweichende Patientenzahlen für die einzelnen Untergruppen im Vergleich zu den ASCO1-Gruppen: A1+2 ($n=64$), S1+2 ($n=50$), C1+2 ($n=112$), O1+2 ($n=17$), ASCO ohne 1+2 ($n=135$), Konkurrierende Fälle ($n=19$).

Bei den Charakteristika der sechs Untergruppen ergaben sich kaum Unterschiede im Vergleich zu ASCO1. Es ergaben sich in zwei Fällen bei ASCO1+2 signifikante Unterschiede, die bei ASCO1 nicht vorhanden gewesen waren: bei der Variable **körperliche Einschränkungen** ($p=0,040$) und bei **Lokalisation** der Läsionen im **Hirnstamm** ($p=0,017$). In drei weiteren Fällen gab es bei ASCO1+2 keinen signifikanten Unterschied mehr: beim **NIHSS** ($p=0,121$), beim **Barthel-Index** ($p=0,087$) und beim Vergleich der **MoCA**-Ergebnisse ($p=0,052$).

4.1.4 Die mRS bei Baseline in TOAST und ASCO

Zunächst soll anhand von Abbildungen (Abbildung 5-7) die prozentuale Verteilung der mRS-Ausprägungen der Subgruppen von TOAST, ASCO1 und ASCO1+2 dargestellt werden.

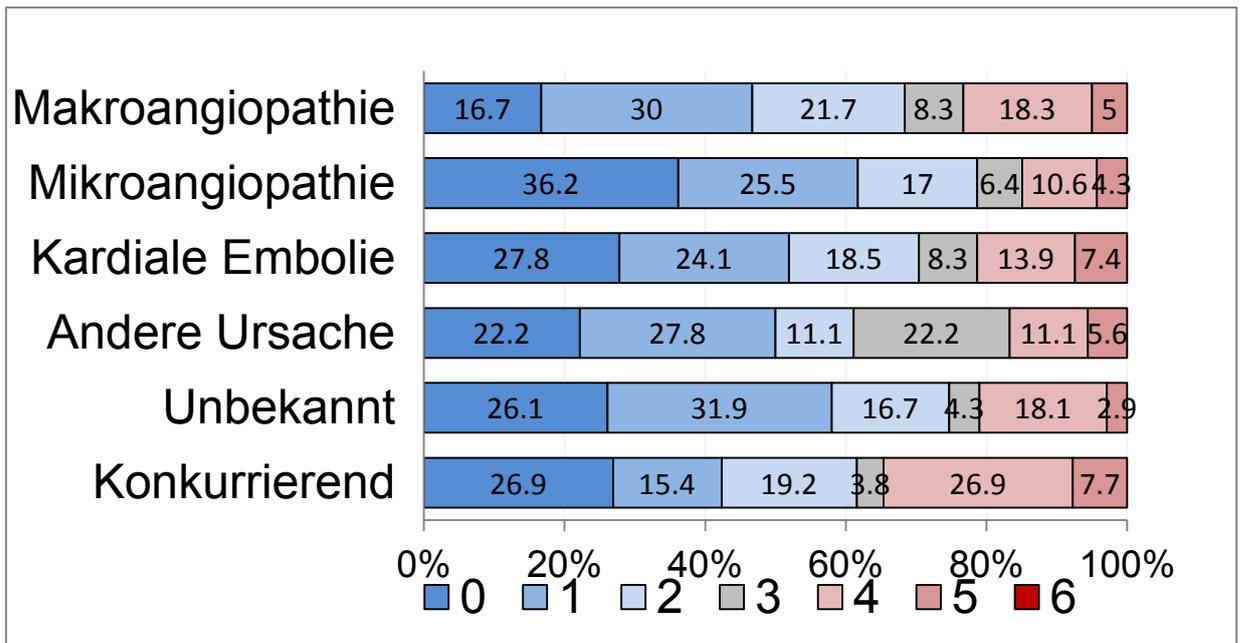


Abbildung 5: Übersicht der mRS-Ausprägungen bei Baseline in den sechs TOAST-Subgruppen

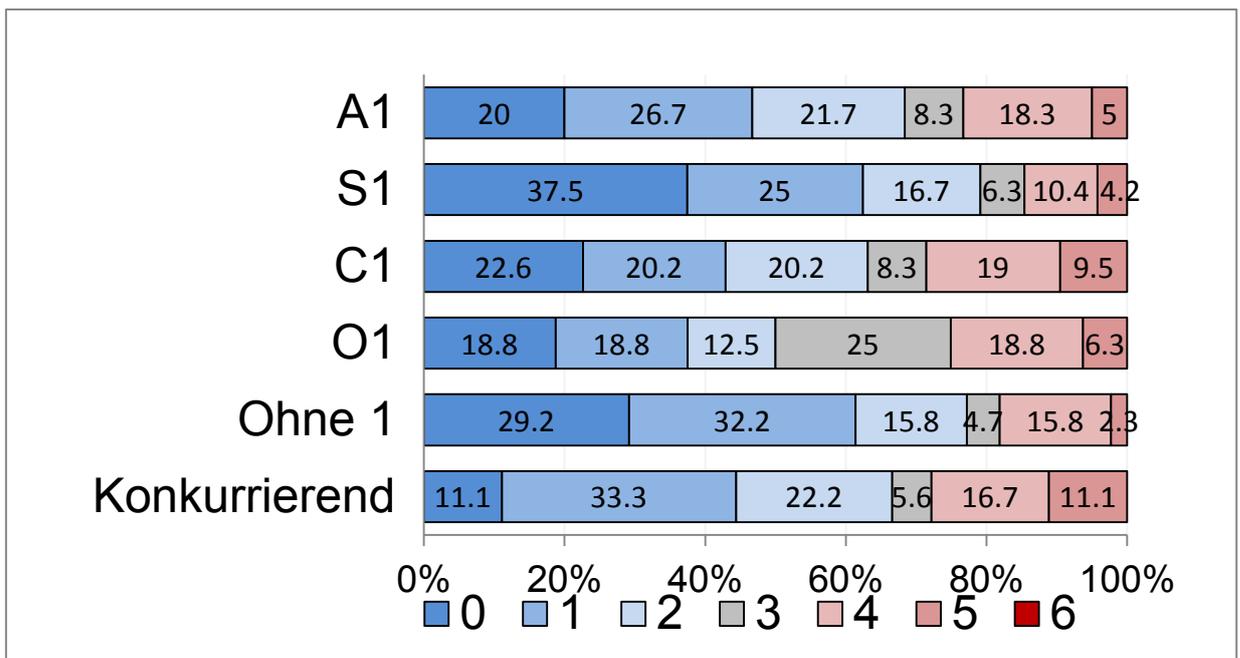


Abbildung 6: Übersicht der mRS-Ausprägungen bei Baseline in den ASCO1-Gruppen

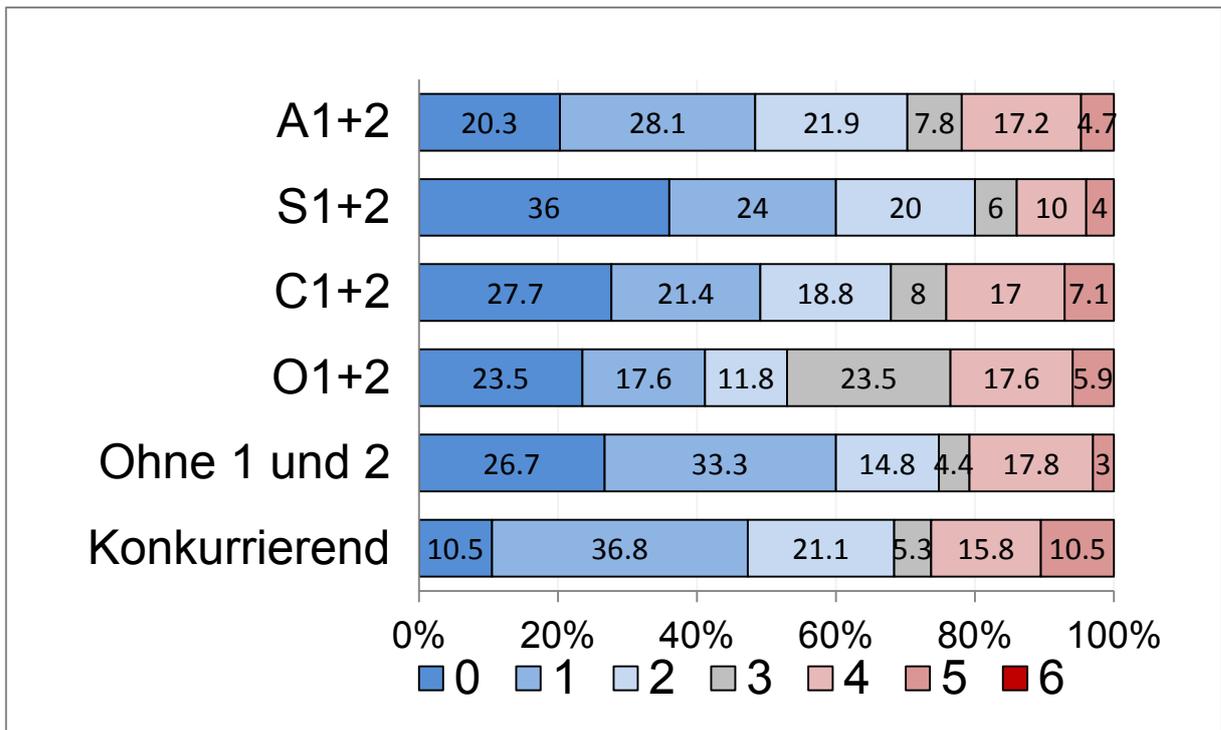


Abbildung 7: Übersicht der mRS-Ausprägungen bei Baseline in den ASCO1+2-Gruppen

Wenn man die Werte **0 und 1 als gutes funktionelles Outcome** zusammenfasste, hatte die Gruppe mit konkurrierenden Ursachen bei TOAST bzw. die Gruppe O1/O1+2 bei ASCO das schlechteste funktionelle Outcome, die Gruppe der Mikroangiopathie bzw. S1 das Beste. Es ergaben sich bei TOAST ($p=0,413$) und bei ASCO1+2 ($p=0,307$) keine signifikanten Unterschiede, für die sechs ASCO1-Gruppen hingegen schon ($p=0,023$). Bei einem **guten funktionellen Outcome von 0 bis 2** hatten die Patienten mit Mikroangiopathie in TOAST, ASCO1 und ACO1+2 auch das beste funktionelle Outcome. Die Gruppe mit anderer Ursache bei TOAST bzw. O1/O1+2 bei ASCO erreichten das schlechteste funktionelle Outcome. Auch bei dieser Kategorisierung war der Unterschied bei TOAST ($p=0,486$) und ASCO1+2 ($p=0,281$) nicht signifikant, bei ASCO1 hingegen schon ($p=0,047$). Die nachfolgende Boxplot-Abbildung (Abb. 4) veranschaulicht die Unterschiede der Mediane der verschiedenen Gruppen in ASCO1 und TOAST.

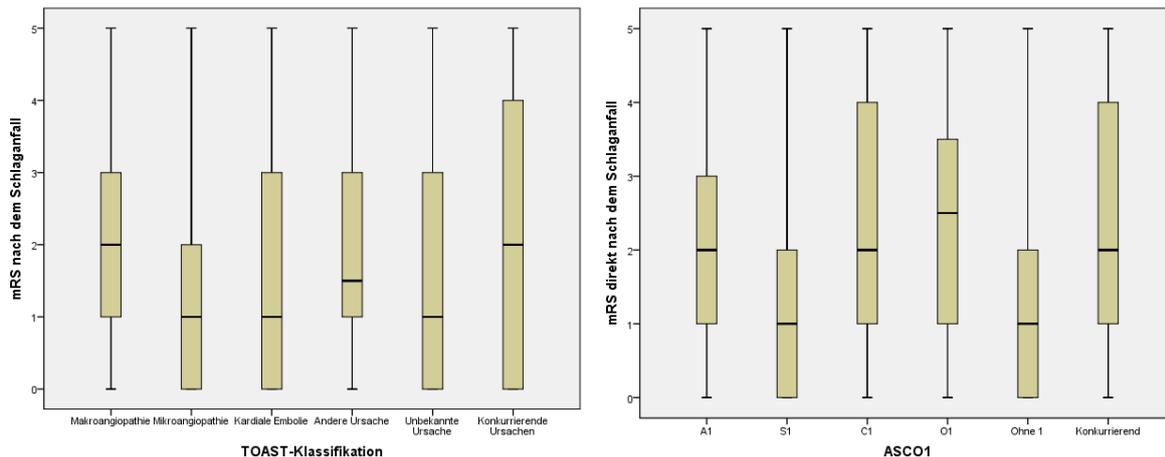


Abbildung 8: Darstellung der mRS-Ausprägungen bei Baseline als Medianvergleich (Box-Plots) der sechs TOAST- bzw. ASCO1-Subgruppen

Es zeigte sich, dass die medianen Werte der mRS bei Baseline der Gruppen mit **Makroangiopathie und konkurrierenden Ursachen** bei TOAST am höchsten lag, bei ASCO1 der Median der Gruppe **O1**. Des Weiteren stellte sich die Gruppe der **Mikroangiopathie** bei beiden Klassifikationen und zusätzlich die Gruppe **Ohne 1** bei ASCO1 so dar, dass ihre Patienten die niedrigsten mRS-Werte zeigten. Der Vergleich der Mediane dieser sechs Gruppen bei TOAST war mit einem p-Wert von 0,344 nicht signifikant, der Vergleich der sechs ASCO1-Gruppen war signifikant ($p=0,016$).

Des Weiteren zeigte sich auch bei ASCO1+2 kein signifikanter Unterschied im **Vergleich der Mediane** durch den Kruskal-Wallis-Test ($p=0,274$). Das nachfolgende Diagramm veranschaulicht noch einmal die Lage der medianen mRS-Werte der Gruppen und die Spannweite der Quartile.

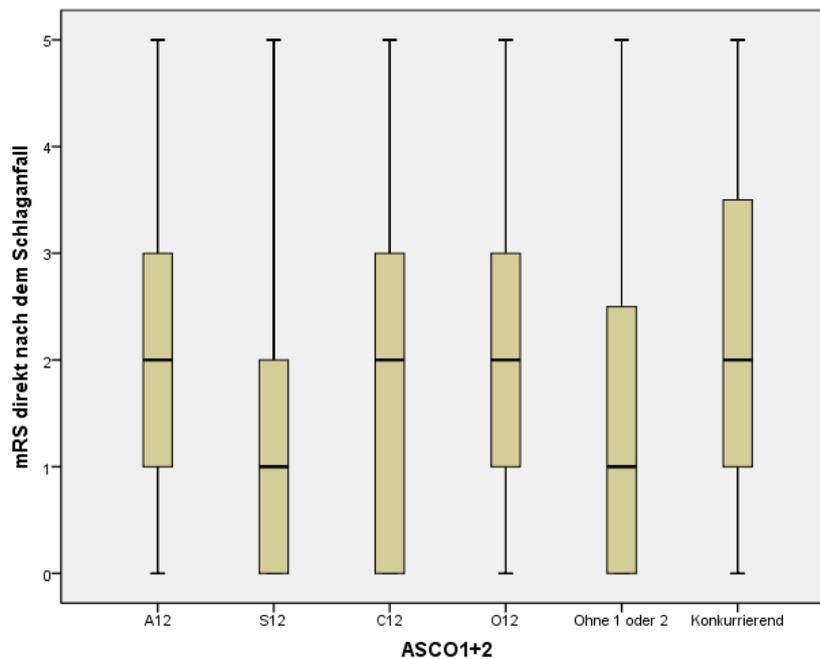


Abbildung 9: Darstellung der mRS-Ausprägungen der sechs ASCO1+2-Gruppen bei Baseline

Nach Altersstratifizierung gab es für die TOAST-Subgruppen kein signifikantes Ergebnis beim Vergleich der medianen Werte ($p=0,339$ für Patienten jünger oder gleich 72 Jahre und $p=0,347$ für Patienten älter als 72 Jahre). Bei ASCO1 ($p=0,424$ für Jüngere und $p=0,129$ für ältere Patienten) und ASCO1+2 ($p=0,653$ für Jüngere und $p=0,317$ für Ältere) ergab der altersstratifizierte Vergleich auch keine signifikanten Unterschiede. Des Weiteren ergaben sich für TOAST, ASCO1 und ASCO1+2 in altersstratifizierten Analysen keine signifikanten Unterschiede bei Durchführung des Chi²-Tests bezüglich gutem funktionellen Outcome bei beiden Cutpoints.

4.1.5 Vergleich der Patientenanzahl der einzelnen Subgruppen in ASCO und TOAST

Bei **TOAST und ASCO1 wurde bei 60 Patienten** die Arteriosklerose als Ätiologie zugrunde gelegt. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war demnach nicht signifikant ($p=1,000$). Nur drei Patienten wurden bei TOAST als Makroangiopathie klassifiziert und bei ASCO nicht als A1. Wenn A1 und A2 ($n=64$) zusammengefasst und mit TOAST verglichen wurden, wurde der Unterschied zwischen beiden Gruppen zwar größer, blieb aber immer noch nicht signifikant ($p=0,344$). **57 der 60 Patienten wurden gleichzeitig zu Makroangiopathie und A1 bzw. A1 oder A2 zugeordnet.**

Bei **TOAST** wurden **47 Patienten** in die Gruppe der Mikroangiopathie geordnet. Bei **ASCO** erhielten ohne konkurrierende Fälle **48 Patienten den Grad S1**. Der Unterschied zwischen S1 und Mikroangiopathie war nicht signifikant ($p=1,000$). Wenn man **S1 und S2** zusammenfasste ergaben sich dadurch **50 Patienten** bei S im Vergleich zu 47 Patienten bei Mikroangiopathie. Dieser Unterschied war auch nicht signifikant ($p=0,250$). Die **47 Patienten in der TOAST-Gruppe Mikroangiopathie wurden in ASCO alle als S1 klassifiziert**.

Im Vergleich zu **C1 (84 Patienten)** wurden bei **TOAST insgesamt 108 Patienten** zur Gruppe der kardialen Embolie gezählt, dieser Unterschied war signifikant ($p<0,001$). Der Unterschied war nicht mehr signifikant ($p=0,454$) wenn man **C1 und C2** zusammenfasste (**112 Patienten**). **79 Patienten wurden beim Vergleich von C1 und kardialer Embolie in beide Gruppen geordnet, bei C1+2 waren es 102 Patienten**.

Bei **TOAST** befanden sich **18 Patienten** in der Gruppe mit anderer Ursache, bei **ASCO** erhielten **16 Patienten O1**. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Subgruppen ($p=0,625$). Auch beim Vergleich von **O1+2** ($n=17$) mit der korrespondierenden TOAST-Subgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=1,000$). **15 Patienten wurden jeweils zu beiden Gruppen gezählt**.

26 Patienten der TOAST-Gruppe mit konkurrierenden Ursachen wurden mit den **18 Patienten bei ASCO1** verglichen. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,057$). Bei Betrachten von **ASCO1+2** ($n=19$) ergab sich auch kein signifikanter Unterschied ergab ($p=0,118$).

Bei **TOAST** befanden sich **138 Patienten in der Unbekannten-Gruppe**, die wiederum mit den **171 Patienten bei ASCO ohne Grad 1** verglichen wurden. Dieser Unterschied war signifikant ($p<0,001$), da die Ursache bei deutlich weniger Patienten bei TOAST als kryptogen galt. Beim Vergleich von **ASCO Grad 1 und 2 (n=136)** und TOAST ergab sich kein signifikanter Unterschied mehr ($p=0,629$).

4.2 Ergebnisse des Follow-Up nach drei Monaten

4.2.1 Ergebnisse nach drei Monaten in der Gesamtkohorte

4.2.1.1 Charakteristika der Gesamtkohorte nach drei Monaten

Das Follow Up nach drei Monaten konnte nicht bei allen 397 Patienten durchgeführt werden. 375 Patienten konnten zur aktuellen Wohnsituation befragt werden. Die Befragung wurde bei 306 (81,1%) von ihnen telefonisch, bei 54 Patienten (14,4%) persönlich und bei 15 Patienten (4,0%) postalisch durchgeführt. Informationen bezüglich benötigter Hilfe im Alltag konnten bei 374 Patienten und der Barthel-Index bei 371 Patienten festgehalten werden. Bei 294 Personen konnte das „Telefoninterview für den kognitiven Status“ (TICS) durchgeführt werden. Bei 382 Patienten, konnte eine Information bezüglich der **modified Rankin scale** erhoben werden. 10 der 382 Patienten waren innerhalb der drei Monate **verstorben** (mRS=6), weitere Angaben, wie Wohnsituation, TICS, Barthel-Index fehlten jedoch. Die folgende Tabelle (Tabelle 5) zeigt die Ergebnisse der Gesamtkohorte bei der Befragung drei Monate nach dem Schlaganfall.

Variable (Patientenanzahl)	3-Monats-FU-Kohorte (375 bei Wohnsituation, 374 bei Hilfe im Alltag, 294 bei TICS, 371 bei Barthel-Index, 382 bei mRS)
Wohnsituation	
- Alleine	95 (25,3%)
- mit Partner	238 (63,5%)
- mit Kindern	17 (4,5%)
- mit Anderen	9 (2,4%)
- Seniorenheim	5 (1,3%)
- Pflegeheim	14 (3,7%)
Umzug	18 (4,8%)
Hilfe im Alltag durch	
- Familie	56 (15,0%)
- Haushaltshilfe	10 (2,7%)
- Krankenpflege	32 (8,6%)
- Andere	18 (4,8%)
Erneuter Klinikaufenthalt	61 (16,3%)
- erneuter Schlaganfall	10 (2,7%)
- andere Erkrankung	51 (13,6%)

Reha	226 (60,4%)
TICS (Median, Q1-Q3)	35 (33-36)
Vollständig genesen	144 (38,5%)
Barthel-Index (Median, Q1-Q3)	100 (100-100)
mRS (Median, Q1-Q3)	1,0 (0-2,0)

Tabelle 5: Darstellung der Ergebnisse allgemeiner Merkmale der Patientenkohorte nach drei Monaten

4.2.1.2 Die modified Rankin scale nach drei Monaten in der Gesamtkohorte

Bei der Befragung der Patienten nach drei Monaten konnte die modified Rankin scale bei 382 von 397 Patienten erhoben werden. Drei Monate nach dem Schlaganfall hatten sich die Symptome bei 133 (34,8%) der verbleibenden 382 Patienten komplett **zurückgebildet**. 102 (26,7%) Patienten gaben noch **Beschwerden** an, diese wären aber so gering, dass immer noch alle gewohnten Aktivitäten durchführbar wären. Unter **geringen Einschränkungen** im alltäglichen Leben litten noch 77 Patienten (20,2%). 27 Patienten (7,1%) benötigten **Unterstützung durch andere Personen**, waren aber noch in der Lage alleine zu gehen. Im Gegensatz dazu waren 25 Patienten (6,5%) **schwerer betroffen**, sodass sie Hilfe benötigten und es ihnen nicht mehr möglich war, sich alleine fortzubewegen. 8 der 382 Patienten (2,1%) waren auch noch nach drei Monaten **sehr schwer betroffen**. Von den verbliebenen 382 Patienten waren 10 (2,6%) nach drei Monaten bereits **verstorben**. Der **mediane Wert** der mRS lag für die Gesamtkohorte bei 1, mit 25%-75%-Quartilen von 0-2. Die nachfolgende Abbildung (Abbildung 9) veranschaulicht die Verteilung der mRS in der Gesamtkohorte nach drei Monaten.

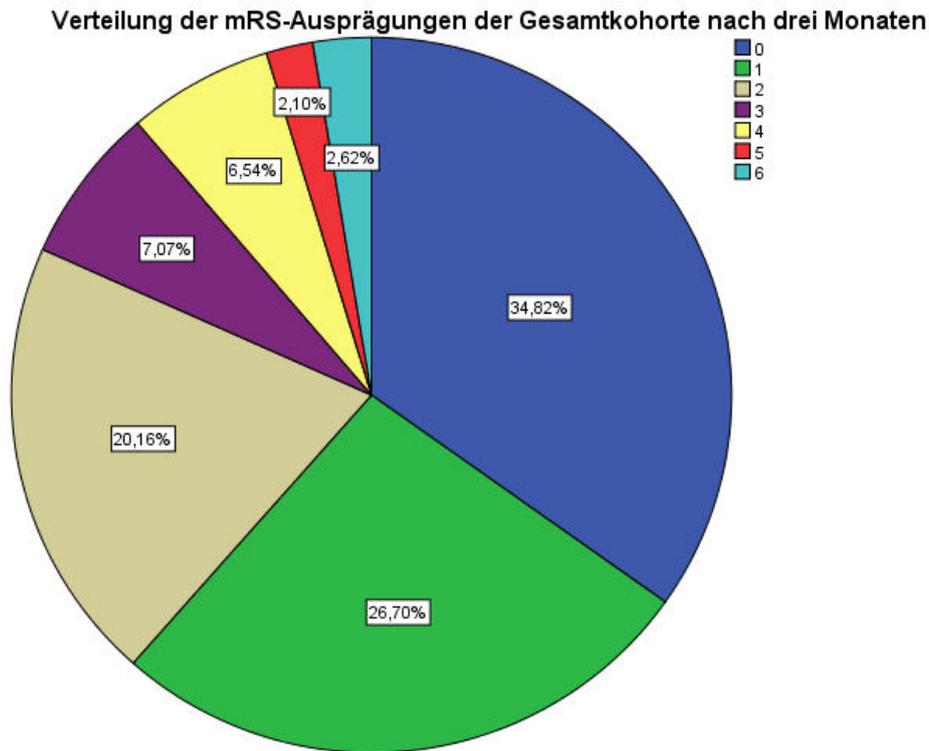


Abbildung 10: Darstellung der Verteilung der mRS der Gesamtkohorte nach drei Monaten

Etwas mehr als 60% der Patienten konnten nach drei Monaten alle gewohnten Tätigkeiten verrichten und wurden durch eventuell vorhandene Symptome nicht in ihrem Alltag beeinträchtigt. Des Weiteren waren etwas mehr als 80% der Patienten immer noch in der Lage sich in ihrem Alltag selbst zu versorgen.

4.2.2 Ergebnisse nach drei Monaten in der TOAST-Klassifikation

4.2.2.1 Charakteristika der TOAST-Subgruppen nach drei Monaten

Im Folgenden werden die verschiedenen Subgruppen der TOAST-Klassifikation bezüglich allgemeiner Merkmale nach drei Monaten verglichen. Dadurch, dass nicht bei allen Patienten ein vollständiges Follow Up durchgeführt werden konnte, ergaben sich für einzelne Variablen unterschiedliche Patientenzahlen in den sechs Subgruppen:

- Makroangiopathie: 1 Patient verstorben, TICS n= 41, sonstige Informationen n= 58
- Mikroangiopathie: kein Patient verstorben, TICS n= 39, sonstige Informationen n= 45
- Kardiale Embolie: 5 Patienten verstorben, TICS n= 78, Barthel-Index n= 99, sonstige Informationen n=100
- Andere Ursache: 1 Patient verstorben, TICS n= 14, sonstige Informationen n=18
- Unbekannte Ursache: 1 Patient verstorben, TICS n=104, Barthel-Index n=130, sonstige Informationen n=132
- Konkurrierende Ursachen: 2 Patienten verstorben, TICS n=18. Barthel-Index n=22, sonstige Informationen n=23

Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) lassen sich der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 6) in Fettdruck entnehmen.

Variable	Makroangiopathie (58)	Mikroangiopathie (45)	Kardiale Embolie (100)	Andere Ursache (18)	Unbekannte Ursache (132)	Konkurr. Ursachen (23)	p-Wert
Wohnsituation							
- alleine	15 (25,9%)	18 (40,0%)	19 (19,0%)	2 (11,8%)	38 (28,8%)	3 (13,0%)	0,049
- mit Partner	37 (63,8%)	22 (48,9%)	65 (65,0%)	12 (70,6%)	86 (65,2%)	16 (69,6%)	0,427
- mit Kindern	4 (6,9%)	2 (4,4%)	5 (5,0%)	1 (5,9%)	4 (3,0%)	1 (4,3%)	0,782
- mit Anderen	1 (1,7%)	2 (4,4%)	2 (2,0%)	1 (5,9%)	3 (2,3%)	0	0,670
- Seniorenheim	1 (1,7%)	0	2 (2,0%)	1 (5,9%)	2 (1,5%)	0	1,000
- Pflegeheim	2 (3,4%)	1 (2,2%)	7 (7,0%)	1 (5,9%)	0	3 (13,0%)	0,003
Umzug	4 (6,9%)	2 (4,4%)	6 (6,1%)	1 (5,6%)	2 (1,5%)	3 (13,0%)	0,089
Hilfe im Alltag durch							
- Familie	9 (15,5%)	0	16 (16,2%)	4 (23,5%)	22 (16,7%)	5 (21,7%)	0,012
- Haushaltshilfe	1 (1,7%)	2 (4,4%)	3 (3,0%)	0	4 (3,0%)	0	0,953
- Krankenpflege	6 (10,3%)	4 (8,9%)	12 (12,1%)	1 (5,9%)	7 (5,3%)	2 (8,7%)	0,531
- Andere	1 (1,7%)	1 (2,2%)	7 (7,1%)	0	6 (4,5%)	3 (13,0%)	0,266
Erneuter Klinikaufenthalt	4 (6,9%)	7 (15,5%)	23 (23,2%)	3 (17,7%)	21 (15,9%)	3 (13,0%)	0,259
- Schlaganfall	0	1 (2,2%)	2 (2,0%)	1 (5,9%)	5 (3,8%)	1 (4,3%)	
- andere Erkrankung	4 (6,9%)	6 (13,3%)	21 (21,2%)	2 (11,8%)	16 (12,1%)	2 (8,7%)	
Reha	42 (72,4%)	22 (48,9%)	57 (57,6%)	9 (53,0%)	77 (58,3%)	19 (82,6%)	0,039
TICS (Median, Q1-Q3)	34 (32-36)	34 (31-35)	35 (33-36)	36 (33-39)	35 (33-36)	34 (31-36)	0,104
Vollständig genesen	21 (36,2%)	23 (51,1%)	39 (39,4%)	6 (35,3%)	51 (38,6%)	4 (17,4%)	0,221

Barthel-Index (Median, Q1-Q3)	100 (99-100)	100	100 (95-100)	100	100	100 (95-100)	0,529
mRS (Median, Q1-Q3)	1,0 (0-2,0)	1,0 (0-2,0)	1,0 (0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,034

***Tabelle 6:** Übersicht verschiedener Merkmale der sechs TOAST-Subgruppen nach drei Monaten*

4.2.2.2 Die modified Rankin scale nach drei Monaten in der TOAST-Klassifikation

Für die Erhebung der mRS-Ausprägungen nach drei Monaten ergaben sich für TOAST folgende Zahlen:

- Makroangiopathie: 58 von 60 Patienten (97%)
- Mikroangiopathie: 45 von 47 Patienten (96%)
- Kardiale Embolie: 104 von 108 Patienten (96%)
- Andere Ursache: kein fehlender Patient (100%)
- Unbekannte Ursache: 131 von 138 Patienten (95%)
- Konkurrierende Ursachen: 25 von 26 Patienten (96%)

Wie bei der Baseline-Befragung wird die Verteilung der mRS-Werte in den verschiedenen TOAST-Subgruppen zunächst anhand einer Abbildung (Abbildung 10) dargestellt:

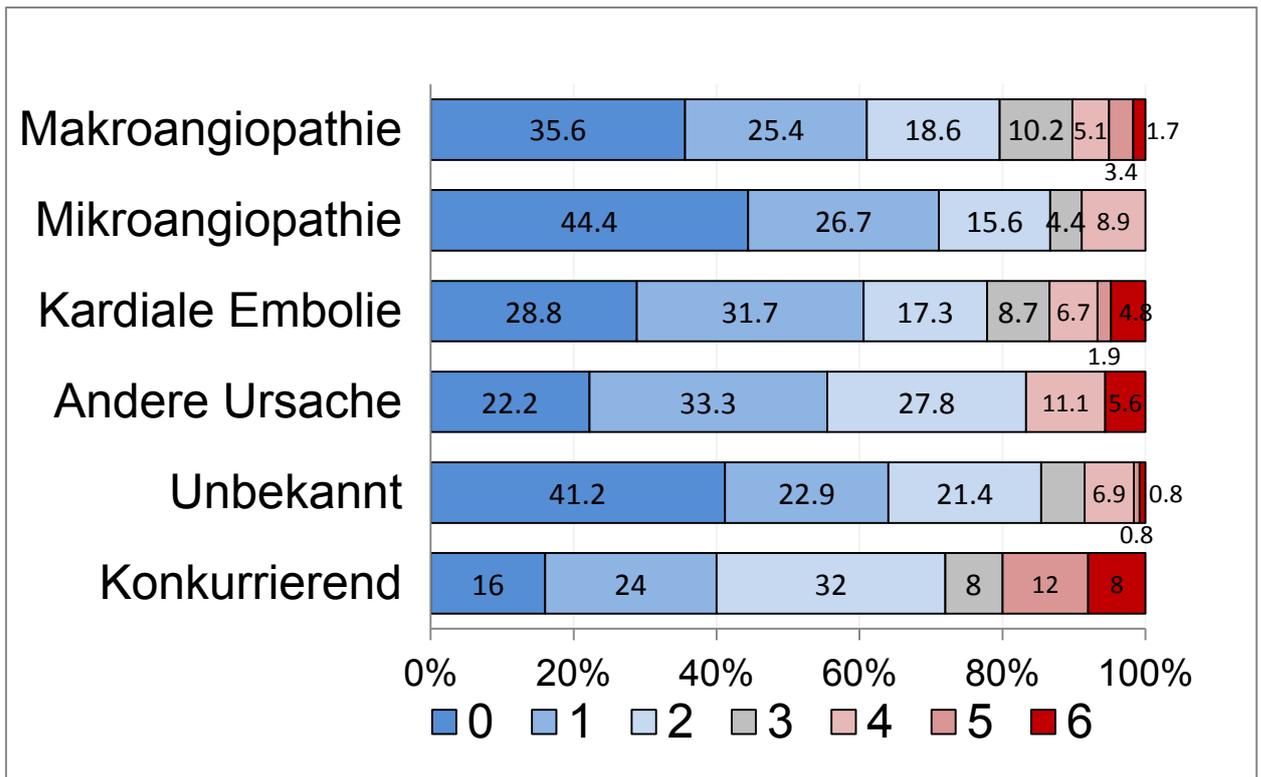


Abbildung 11: Verteilung der verschiedenen mRS-Ausprägungen nach drei Monaten in den sechs TOAST-Gruppen

Bei einem **Cutpoint für gutes funktionelles Outcome bei mRS=1**, schnitten die Patienten der Gruppe Mikroangiopathie am besten und die Patientengruppe mit konkurrierenden Ursachen am schlechtesten ab. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,197$). Bei **einem Cutpoint von mRS=2** zeigte sich das selbe Ergebnis. Der Unterschied war auch hier nicht signifikant ($p=0,431$). Auffällig war, dass in der Gruppe mit konkurrierenden Ursachen prozentual gesehen die meisten Patienten verstorben waren, jedoch war diese Gruppe sehr klein im Vergleich zu den anderen Subgruppen. Des Weiteren fiel auf, dass der maximale mRS-Wert der Patienten mit Mikroangiopathie bei 4 lag, alle anderen Gruppen erreichten den Wert 6, das heißt dass in allen Gruppen außer der Gruppe Mikroangiopathie Patienten verstorben waren. Beim **Vergleich der medianen mRS-Werte** ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den sechs TOAST-Subgruppen ($p=0,034$).

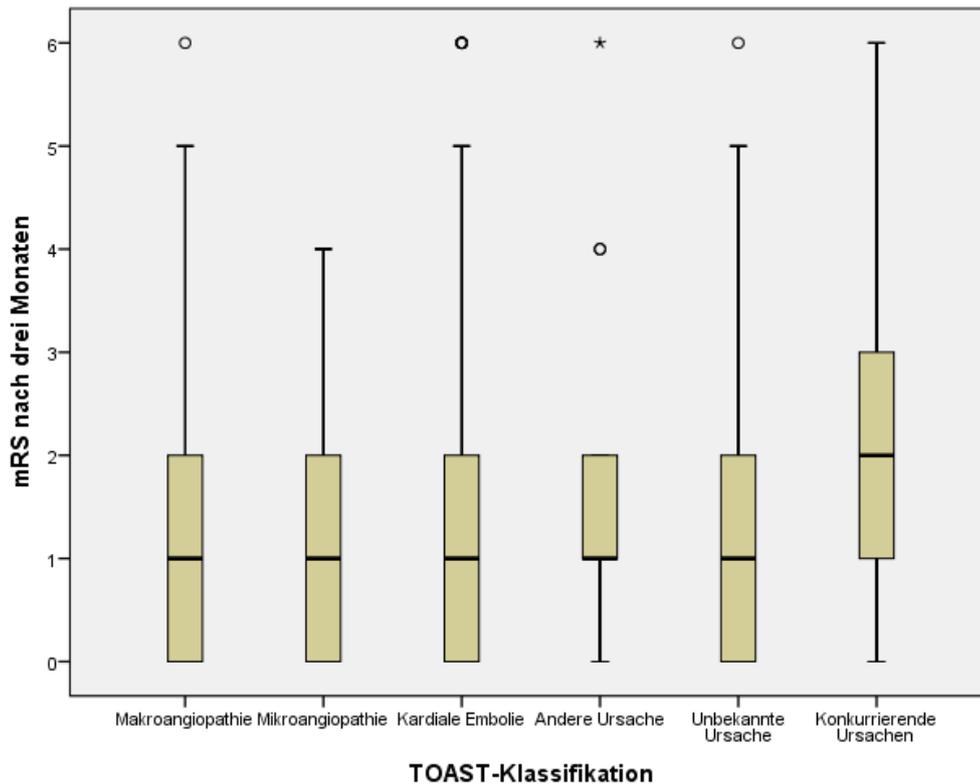


Abbildung 12: Darstellung der Verteilung der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der sechs TOAST-Subgruppen nach drei Monaten

Die Abbildung zeigt deutlich, dass der Median aller Gruppen, außer der mit konkurrierenden Ursachen, auf derselben Höhe lag. 50% der Patienten mit konkurrierenden Ursachen hatten einen mRS-Wert zwischen 1 und 3. Das war schlechter als in den anderen Gruppen, bei denen der mRS von 50% der Patienten zwischen 0 und 2 lag bzw. bei der Gruppe mit anderer Ursache bei 1 bis 2.

4.2.2.3 Einfluss des Alters auf die mRS-Ausprägungen nach drei Monaten bei TOAST

Bei den Analysen mit dem **Chi²-Test** gab es für TOAST keine signifikanten Unterschiede. Dies änderte sich auch nach Altersstratifizierung nicht. Beim Vergleich der **medianen mRS-Werte** gab es für die sechs TOAST-Gruppen einen signifikanten Unterschied ($p=0,034$), welches nur für die Patienten, die älter als 72 Jahre waren signifikant blieb ($p=0,023$). Für die Patienten unter 72 Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied mehr ($p=0,794$). Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht dieses Ergebnis.

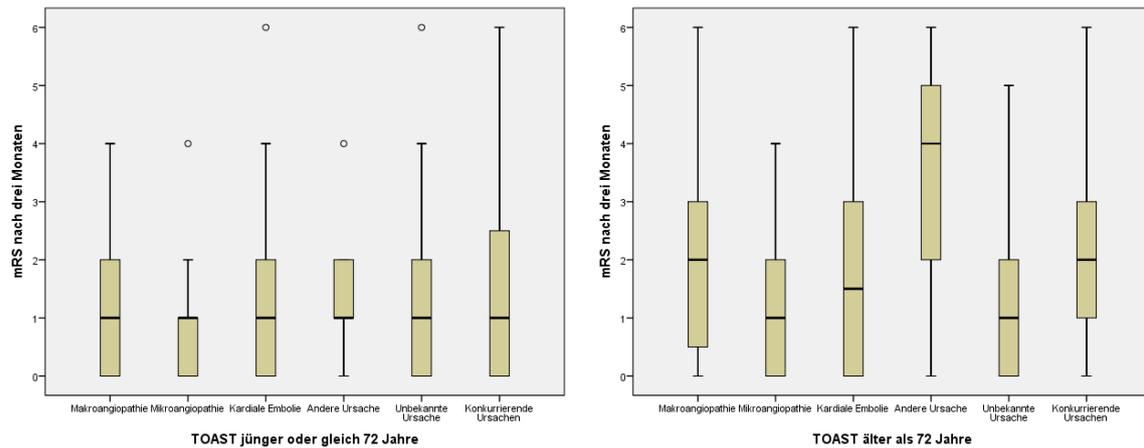


Abbildung 13: Vergleich der medianen mRS-Werte der TOAST-Subgruppen nach drei Monaten für Patienten unter (links) und über 72 Jahren (rechts)

Zunächst fiel auf, dass sich die Gruppe mit anderer Ätiologie bei den **älteren Patienten** deutlich von den anderen fünf Gruppen unterschied. Problematisch war jedoch, dass diese Gruppe nur noch drei Patienten enthielt, und somit auch deutlich kleiner war als die anderen Subgruppen. Bei Betrachtung der anderen Gruppen wurde wieder deutlich, dass Patienten mit Mikroangiopathie in beiden Fällen die niedrigsten mRS-Werte hatten, und dass bei der Analyse der älteren Patienten alle Subgruppen außer Mikroangiopathie und unbekannte Ursache den mRS-Wert 6 erreichten. Zusammengefasst kann man sagen, dass der Trend der Untergruppen bei beiden Altersgruppen ähnlich zu sein schien, bei den älteren Patienten jedoch deutlicher ausgeprägt war.

4.2.3 Ergebnisse der ASCO1-Subgruppen nach drei Monaten

Im nachfolgenden Kapitel sollen wichtige Merkmale der sechs ASCO1-Untergruppen und die modified Rankin scale nach drei Monaten in diesen Gruppen dargestellt werden.

4.2.3.1 Charakteristika der ASCO1-Subgruppen nach drei Monaten

Für die ASCO1-Subgruppen ergaben sich, wie für TOAST, andere Patientenzahlen der einzelnen Gruppen im Vergleich zu Baseline.

- A1: 1 Patient verstorben, TICS n=40, sonstige Informationen n=57
- S1: kein Patient verstorben, TICS n=40, sonstige Informationen n=42
- C1: 7 Patienten verstorben, TICS n=55, sonstige Informationen n=73

- O1: 1 Patient verstorben, TICS n=12, sonstige Informationen n=15
- Ohne 1: 1 Patient verstorben, TICS n=134, Barthel-Index n=163, sonstige Informationen n=165
- Mehrmals Grad 1: kein Patient verstorben, TICS n=13, Barthel-Index n=17, sonstige Informationen n=18

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 7) stellt wichtige Merkmale und die dazugehörigen p-Werte der Vergleiche für die sechs Gruppen dar. Signifikante Unterschiede sind anhand des p-Wertes fett markiert.

Variable	A1 (57)	S1 (42)	C1 (73)	O1 (15)	Ohne 1 (165)	Konkurr. (18)	p-Wert
Wohnsituation							
- alleine	16 (28,1%)	18 (39,1%)	15 (20,3%)	1 (6,7%)	44 (26,7%)	1 (5,6%)	0,028
- mit Partner	35 (61,4%)	23 (50,0%)	45 (60,8%)	12(80,0%)	110(66,7%)	13 (72,2%)	0,235
- mit Kindern	4 (7,0%)	2 (4,3%)	1 (1,4%)	1 (6,7%)	7 (4,2%)	2 (11,1%)	0,289
- mit Anderen	1 (1,8%)	2 (4,3%)	1 (1,4%)	0	5 (3,0%)	0	0,911
- Seniorenheim	1 (1,8%)	0	2 (2,7%)	0	2 (1,2%)	0	0,827
- Pflegeheim	2 (3,5%)	1 (2,2%)	8 (10,8%)	1 (6,7%)	0	2 (11,1%)	<0,001
Umzug	4 (7,0%)	2 (4,3%)	7 (9,6%)	1 (6,7%)	2 (1,2%)	2 (11,1%)	0,015
Hilfe im Alltag							
- Familie	8 (14,0%)	0	14 (19,2%)	4 (26,7%)	25 (15,2%)	5 (27,8%)	0,003
- Haushaltshilfe	1 (1,8%)	2 (4,3%)	3 (4,1%)	0	4 (2,4%)	0	0,883
- Krankenpflege	6 (10,5%)	4 (8,7%)	12 (16,4%)	1 (6,7%)	8 (4,8%)	1 (5,6%)	0,094
- Andere	1 (1,8%)	1 (2,2%)	8 (11,0%)	0	6 (3,6%)	2 (11,1%)	0,082
Erneuter Klinikaufenthalt	4 (7,0%)	7 (15,2%)	19 (26,0%)	3 (20,0%)	25 (15,1%)	3 (16,7%)	0,200
- Schlaganfall	0	1 (2,2%)	2 (2,7%)	1 (6,7%)	5 (3,0%)	1 (5,6%)	
- andere Erkrankung	4 (7,0%)	6 (13,0%)	17 (23,3%)	2 (13,3%)	20 (12,1%)	2 (11,1%)	
Reha	41 (71,9%)	23 (50,0%)	47 (64,4%)	9 (60,0%)	91 (55,1%)	15 (83,4%)	0,041
TICS (Median, Q1-Q3)	34 (31-36)	34 (31-36)	34 (32-36)	36 (33-38)	35 (33-36)	34 (33-36)	0,131
Vollständig genesen	20 (35,1%)	23 (50,0%)	27 (37,0%)	5 (33,3%)	66 (40,0%)	3 (16,7%)	0,237
Barthel-Index (Median, Q1-Q3)	100 (98-100)	100	100 (90-100)	100	100	100 (95-100)	0,026
mRS (Median, Q1-Q3)	1,0 (0-2,0)	1,0 (0-2,0)	1,5 (1,0-3,0)	1,5 (0,5-2,0)	1,0 (0-2,0)	1,5 (1,0-2,0)	0,003

Tabelle 7: Vergleich allgemeiner Merkmale nach drei Monaten zwischen den verschiedenen ASCO1-Subgruppen

4.2.3.2 Die modified Rankin scale nach drei Monaten in ASCO1

im Folgenden soll die mRS nach drei Monaten in den ASCO1-Gruppen dargestellt werden. Durch die 15 Fälle, bei denen die mRS nach drei Monaten nicht mehr erhoben werden konnte, ergaben sich neue Patientenzahlen. Hier sind verstorbene Patienten enthalten, da diese die mRS-Ausprägung 6 erhalten. Vorhandene Daten sind:

- A1: 58 von 60 Patienten (97%)
- S1: 46 von 48 Patienten (96%)
- C1: 80 von 84 Patienten (95%)
- O1: 15 von 16 Patienten (94%)
- Ohne 1: 164 von 171 Patienten (96%)
- Mehrmals Grad 1: 18 von 18 Patienten (100%)

Die nachfolgende Abbildung (Abbildung 13) stellt die prozentuale Verteilung der verschiedenen mRS-Ausprägungen dar:

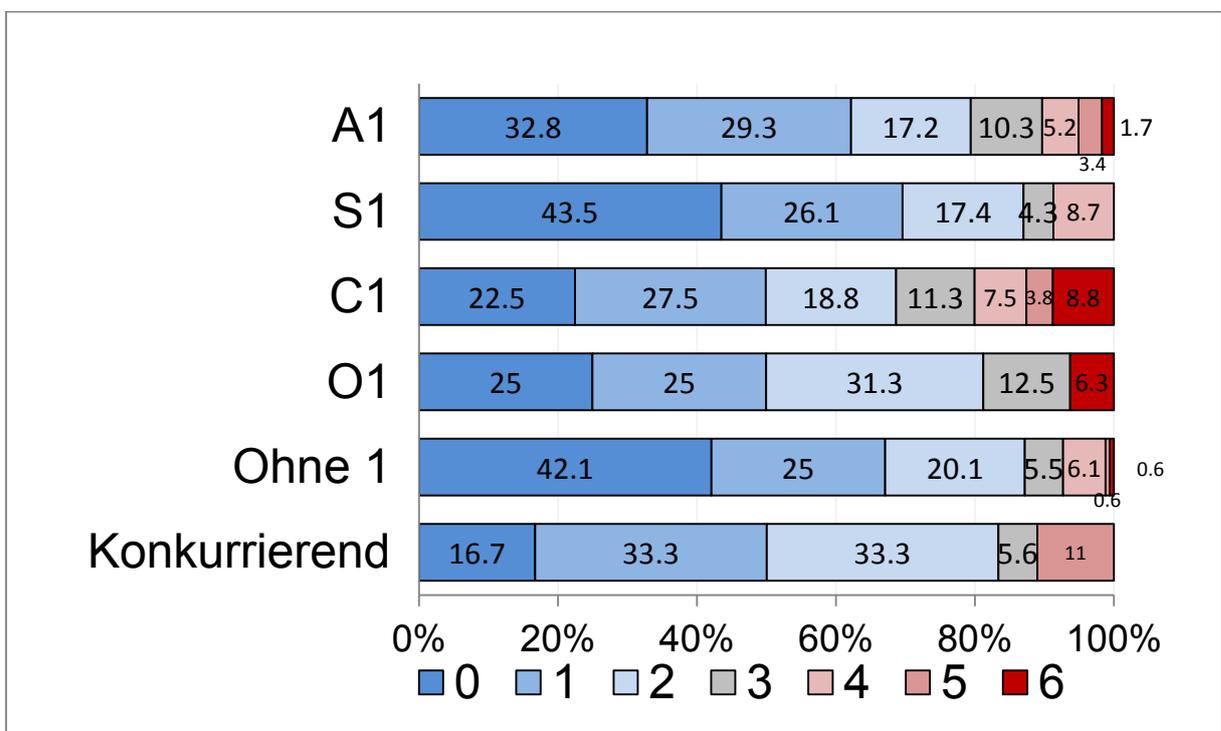


Abbildung 14: Darstellung der Verteilung der verschiedenen mRS-Ausprägungen in den Subgruppen der ASCO1-Klassifikation

Die Gruppe S1 hatte beim Zusammenfassen von **mRS-Ausprägung 0 und 1** die niedrigsten und die Gruppe C1 die höchsten mRS-Ausprägungen. Wenn man die mRS-Werte von **0 bis 2** zusammenfasste, lag die Gruppe ohne ASCO Grad 1 prozentual ganz knapp vor der Gruppe S1. Im Gegensatz dazu beinhaltete wieder die Gruppe C1 prozentual die wenigsten Patienten mit einem mRS-Wert zwischen 0 und 2. In dieser Gruppe fand sich mit knapp 9% auch der größte Anteil bereits verstorbener Patienten. In der Gruppe S1 und bei Patienten mit konkurrierenden Ursachen gab es keinen Patienten, der nach drei Monaten bereits verstorben war. Beim Vergleich der sechs ASCO1-Untergruppen mit dem Chi²-Test in Bezug auf das funktionelle Outcome wurde für ein günstiges funktionelles Outcome zunächst eine **mRS-Ausprägung von 0 oder 1** festgelegt. Hier ergab sich beim Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied ($p=0,081$). Wenn man diesen **Cutpoint auf 0-2** erweiterte, ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,023$), genauso wie beim **Vergleich der medianen mRS-Ausprägungen** ($p=0,003$). Die nachfolgende Darstellung veranschaulicht die Unterschiede der medianen mRS-Werte zwischen den Gruppen:

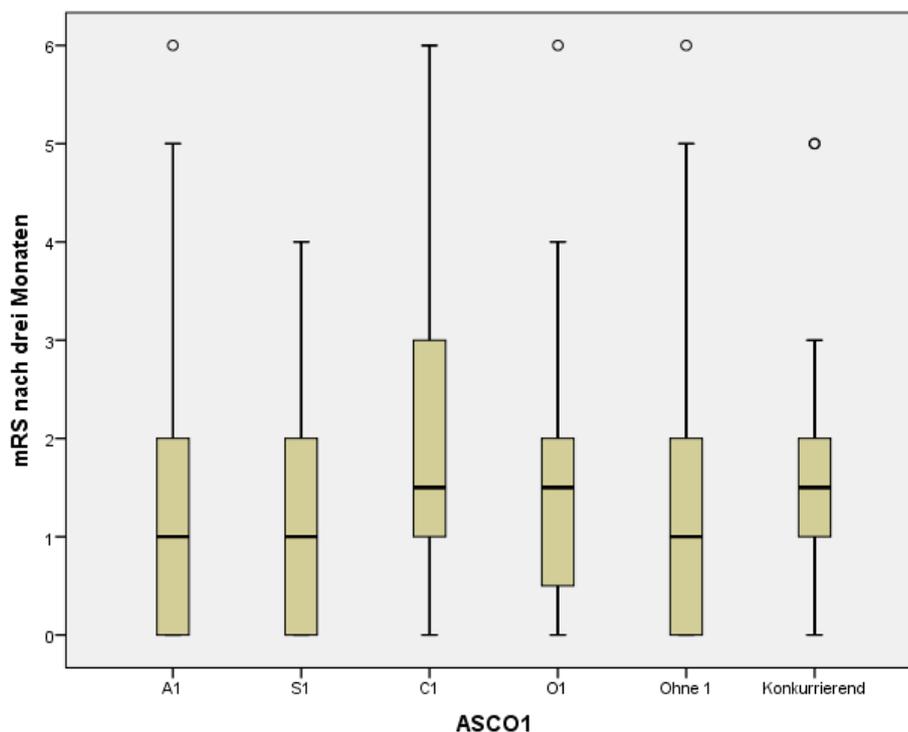


Abbildung 15: Darstellung der Verteilung der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der sechs ASCO1-Subgruppen

Der mediane mRS-Wert der Gruppen C1, O1 und der Patienten mit konkurrierenden Ursachen lag über dem der drei anderen Gruppen. Die

Spannweite der 25%-75%-Quartile lag für die Gruppe C1 bei höheren mRS-Ausprägungen im Vergleich zu den übrigen Gruppen. Des Weiteren fiel auf, dass die Gruppe S1 maximal die mRS-Ausprägung 4 erreichte. Die Patienten mit konkurrierenden Ursachen hatten als maximalen mRS-Wert den Wert 5. Alle anderen Gruppen erreichten die Ausprägung 6.

4.2.3.3 Einfluss des Alters auf die mRS-Ausprägungen nach drei Monaten in ASCO1

Auch für die ASCO-Klassifikation wurden alle Analysen altersstratifiziert durchgeführt. Zunächst wurden die **Chi²-Vergleiche** bezüglich gutem und schlechtem funktionellem Outcome durchgeführt. Der signifikante Unterschied bei einem guten **funktionellen Outcome von mRS=0-2** blieb nur in der Gruppe der Patienten **über 72 Jahren** signifikant ($p=0,004$), bei den Patienten **unter oder gleich 72 Jahren** gab es keinen signifikanten Unterschied mehr ($p=0,893$). Der nicht-signifikante Unterschied bei mRS=0-1 blieb in beiden Altersgruppen nicht signifikant. Beim Vergleich der medianen mRS-Werte ergab sich für ASCO1 nur noch ein signifikanter Unterschied bei den älteren Patienten ($p=0,006$).

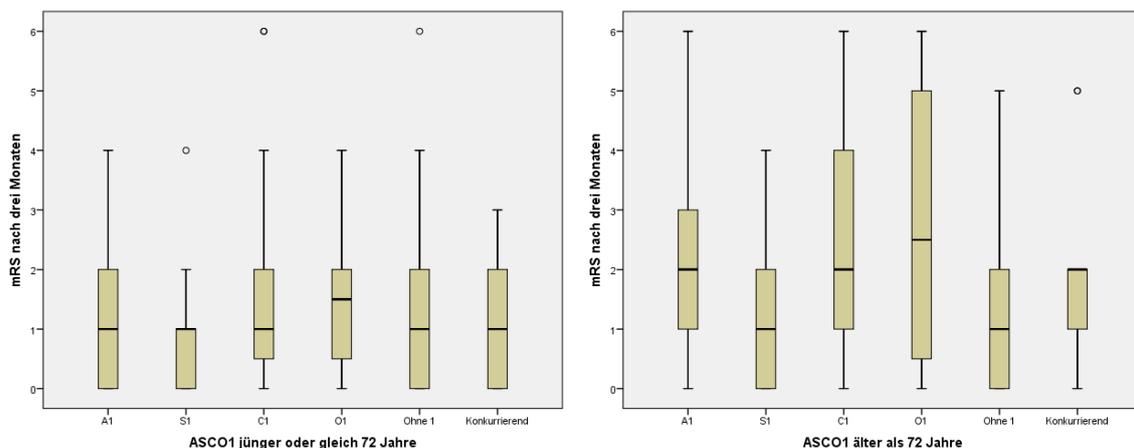


Abbildung 16: Vergleich der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der ASCO1-Subgruppen einmal für Patienten unter (links) und einmal für Patienten über 72 Jahren (rechts)

Die Abbildung zeigt wiederum die Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen. Bei den **älteren Patienten** fiel auf, dass die Gruppe O1 die größte Spannweite zwischen den Quartilen und den größten medianen mRS-Wert im Vergleich zu den anderen fünf Gruppen zeigte. Bei den **jüngeren Patienten** war

deutlich zu sehen, dass die Patienten in S1 die besten mRS-Werte hatten und dass bei der Gruppe O1 der mediane mRS-Wert am höchsten lag. Zusammenfassend lässt sich für ASCO Grad 1 feststellen, dass auch hier in beiden Altersgruppen ähnliche Ergebnisse zustande kamen, die jedoch bei der Gruppe der älteren Patienten ausgeprägter waren als bei den Jüngeren.

4.2.4 Ergebnisse der ASCO1+2-Subgruppen nach drei Monaten

Im Folgenden sollen die wichtigen Merkmale und die modified Rankin scale nach drei Monaten für die ASCO1+2-Subgruppen dargestellt werden.

Die Anzahl der vorhandenen Informationen je nach Subgruppe betragen:

- A1+2: 1 Patient verstorben, TICS n=43, sonstige Informationen n=61
- S1+2: kein Patient verstorben, TICS n=41, sonstige Informationen n=48
- C1+2: 7 Patienten verstorben, TICS n=80, Wohnsituation n=101, Barthel-Index n=99, sonstige Informationen n=100
- O1+2: 1 Patient verstorben, TICS n=13, Barthel-Index n=16, sonstige Informationen n=17
- Ohne Grad 1 oder 2: 1 Patient verstorben, TICS n=103, Barthel-Index n=129, sonstige Informationen n=130
- Mehrmals Grad 1 oder 2: kein Patient verstorben, TICS n=14, Barthel-Index n=18, sonstige Informationen n= 19

Bezüglich allgemeiner Charakteristika traten auch beim Follow-Up nach drei Monaten kaum Unterschiede zwischen den Vergleichen der ASCO1+2-Gruppen und denen der ASCO1-Gruppen auf. In drei Fällen ergaben sich bei den ASCO1+2-Vergleichen keine signifikanten Unterschiede mehr: bei der Variable **Umzug** ($p=0,139$), bei dem Aufenthalt in einer **Rehabilitationseinrichtung** ($p=0,131$) und beim **Barthel-Index** ($p=0,488$). Alle weiteren signifikanten und nicht-signifikanten Unterschiede entsprachen denen bei den ASCO1-Vergleichen.

Bezüglich der mRS nach drei Monaten waren folgende Informationen in den einzelnen Gruppen vorhanden:

- A1+2: 62 von 64 Patienten (97%)
- S1+2: 48 von 50 Patienten (96%)

- C1+2: 106 von 112 Patienten (95%)
- O1+2: 17 von 17 Patienten (100%)
- Ohne 1 oder 2: 130 von 135 Patienten (96%)
- Mehrmals Grad 1 oder 2: 19 von 19 Patienten (100%)

Bei ASCO1+2 zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei ASCO1. Beim Zusammenfassen von **mRS 0 und 1** hatte die Gruppe S1+2 mit fast 70% wieder den größten Anteil an Patienten mit diesen mRS-Ausprägungen. Die konkurrierende Gruppe hatte den geringsten Anteil an Patienten mit mRS-Ausprägung 0 oder 1. Es ergaben sich für den Vergleich für **0 bis 1 als gutes funktionelles Outcome** jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p=0,477$). Bei Betrachtung der mRS Werte von **0 bis 2** zeigte sich in der Gruppe C1+2 der geringste Anteil an Patienten mit diesen Werten. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,332$). Die Gruppe mit kardialer Ursache hatte auch bei ASCO1+2 den größten Anteil an nach drei Monaten bereits verstorbenen Patienten. In S1+2 und der Patientengruppe mit konkurrierenden Ursachen starb kein Patient bis zum Follow-Up. Wenn man die Gruppen bezüglich ihrer **medianen mRS-Ausprägungen** verglich, ergaben sich für ASCO1+2 keine signifikanten Unterschiede ($p=0,079$).

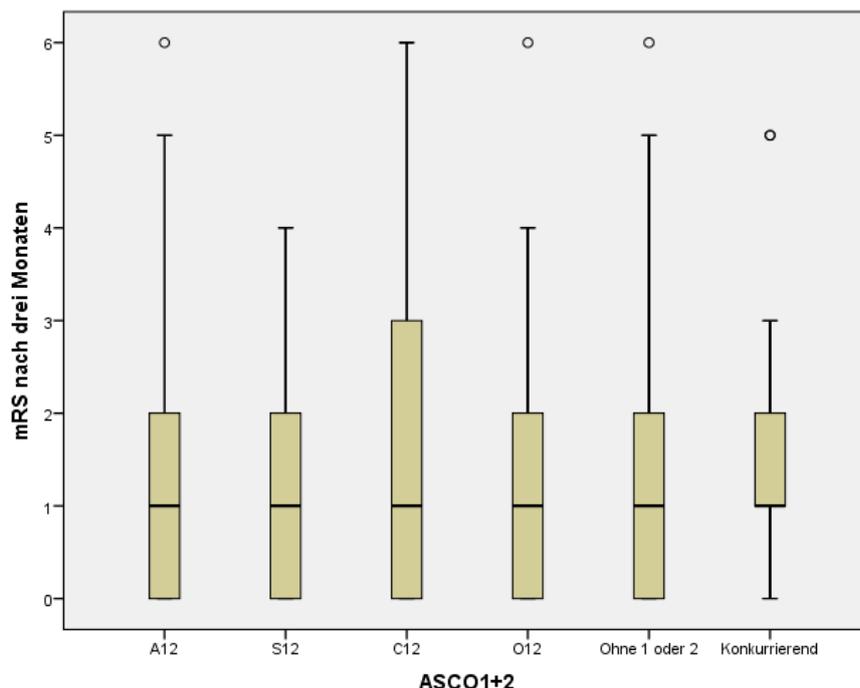


Abbildung 17: Darstellung der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der sechs ASCO1+2-Subgruppen

Wie in der obigen Darstellung ersichtlich, lagen die sechs Mediane bei einem Wert von 1. Des Weiteren fiel auch hier auf, dass der maximale Wert, der in Gruppe S1+2 erreicht wurde mRS = 4 ist. In der Gruppe mit konkurrierenden Ursachen ist der maximale mRS = 5. In allen anderen Gruppen wurde von mindestens einem Patienten der Wert 6 erreicht.

Nach Altersstratifizierung ergab sich für **Patienten jünger als 72 Jahre** kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen, unabhängig vom Cutpoints des Outcomes. Für **Patienten älter als 72 Jahre** ergab sich ein signifikanter Unterschied, wenn man den Cutpoint bei mRS = 2 als günstiges funktionelles Outcome setzte ($p=0,011$). Beim altersstratifizierten Vergleich der medianen mRS-Werte der ASCO1+2-Subgruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied für die älteren Patienten ($p=0,044$). Alle anderen Ergebnisse blieben nicht signifikant.

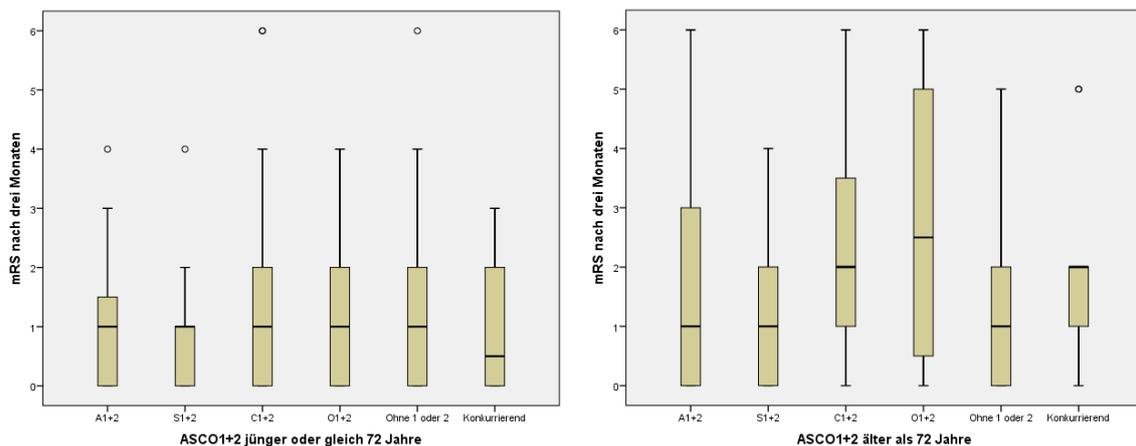


Abbildung 18: Vergleich der medianen mRS-Ausprägungen (Box-Plots) der ASCO1+2-Subgruppen für Patienten jünger (links) oder älter als 72 Jahre (rechts)

Zunächst fiel auf, dass bei den **jüngeren Patienten** die Mediane der mRS-Werte aller Subgruppen, außer der konkurrierenden Gruppe, auf der selben Höhe lagen. Bei den **Älteren** war deutlich zu sehen, dass die Gruppen C1+2, O1+2 und die konkurrierende Gruppe deutlich schlechtere mediane mRS-Werte hatten als die anderen drei Untergruppen. Des Weiteren zeigte die Gruppe O1+2 bei den Patienten über 72 Jahren die größte Spannweite der Quartile. Jedoch war die „ältere“ Gruppe O1+2 mit nur noch vier Patienten sehr klein. Bei beiden Diagrammen zeigte sich, dass die Patienten mit S1+2 die niedrigsten mRS-Werte im Vergleich zu den anderen Untergruppen hatten. Zusammenfassend kann man sagen, dass bei ASCO1+2, wie schon bei ASCO1 und TOAST, bei allen

Subgruppen ein ähnlicher Trend des funktionellen Outcomes bestand, der wiederum bei den älteren Patienten stärker ausgeprägt war als bei den Jüngeren.

4.3 Fazit der Ergebnisse

Zum Abschluss des Ergebnisteils werden noch einmal zur besseren Übersicht die Ergebnisse der jeweiligen Klassifikationen zusammengefasst. Bezüglich allgemeiner Charakteristika, wie dem sozialen Status, kardiovaskuläre Risikofaktoren, bildgebende Befunde und die Patientenzahl der korrespondierenden Subgruppen, stellten sich kaum Unterschiede zwischen den TOAST-, ASCO1- und ASCO1+2-Untergruppen dar.

Bei allen drei Klassifikationen gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich **Alter und Geschlecht, Vorhofflimmern**, bei der Anzahl von durchgeführten **Lysebehandlungen** und bei den Ergebnissen für den Nachweis von **White matter lesions** und der **Lokalisation der Läsionen**.

Bei den beiden ASCO-Klassifikationen gab es zusätzlich noch einen signifikanten Unterschied bezüglich Schulbildung. TOAST und ASCO1+2 unterschieden sich innerhalb der Untergruppen bezüglich der Anzahl der Patienten, die mindestens bis zur Baseline-Untersuchung rauchten. Beim NIHSS unterschieden sich nur die ASCO1-Gruppen signifikant voneinander. Bei den Ergebnissen des MoCA-Tests und beim Barthel-Index gab es bei TOAST und ASCO1 signifikante Werte.

Nach drei Monaten gab es in allen Untergruppenvergleichen der drei Analysen signifikante Unterschiede in den Punkten **Wohnen alleine, Wohnen im Pflegeheim** und **Hilfe durch Familie**. Zusammenfassend lässt sich bezüglich allgemeiner Merkmale der verschiedenen Klassifikationen sagen, dass sich die meisten signifikanten Unterschiede in zwei oder sogar allen drei Analysen nachweisen ließen.

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 8) zeigt eine Übersicht bezüglich der Gruppen, die das beste bzw. schlechteste Outcome nach drei Monaten hatten. Folgende Symbole wurden hierbei verwendet:

- +++: Die Patienten dieser Gruppe haben das beste Outcome, unabhängig davon, wie das Outcome analysiert wurde (Chi² mit 0-1 oder 0-2 oder Medianvergleich).
- ++: Die Patienten haben das beste Outcome, aber nur bei zwei der drei Analysen.
- +: Die Patienten haben das beste Outcome, jedoch nur bei einer der drei Analysearten.
- - - - : Die Patienten dieser Gruppe haben das schlechteste Outcome, unabhängig davon, wie das Outcome analysiert wurde.
- - - : Die Patienten haben das schlechteste Outcome, aber nur bei zwei der drei Analysen.
- - : Die Patienten haben das schlechteste Outcome, jedoch nur bei einer der drei Analysearten.

<u>Baseline</u>	Makro/A	Mikro/S	Kardio/C	Andere/O	Unbekannt	Konk.
TOAST		+++				---
ASCO1		+++	-	--		-
ASCO1+2		+++		--	+	-
<u>3 FU</u>						
TOAST		+++				---
ASCO1		++	---	-	+	-
ASCO1+2		++	--	+-	+	

Tabelle 8: Darstellung der Gruppen mit gutem bzw. schlechtem funktionellem Outcome bei Baseline und nach drei Monaten in den drei Analyseverfahren

Die obige Tabelle zeigt, dass die Gruppen Mikroangiopathie bzw. S bei **Baseline** das beste funktionelle Outcome und die Gruppen mit anderer bzw. konkurrierenden Ursachen das schlechteste funktionelle Outcome zeigten. **Nach drei Monaten** hatten Patienten mit Mikroangiopathie das beste funktionelle Outcome aller Gruppen. Am schlechtesten schnitten die Patienten mit kardialer Embolie (ASCO) bzw. konkurrierenden Ursachen (TOAST) ab. Hier zeigte sich auch, dass sich erst nach drei Monaten herausstellt, dass eine kardiale Ursache ein schlechteres funktionelles Outcome zur Folge hatte, als eine andere

Schlaganfallätiologie. Interessant war, dass die Gruppe mit anderer Schlaganfallursache bzw. O bei den Analysen der ASCO1+2-Untergruppen einmal beim Chi²-Vergleich mit mRS=0-1 die schlechteste Gruppe darstellte und beim Vergleich der Mediane genauso gute Werte hatte wie Mikroangiopathie bzw. S. Dies zeigt, dass es wichtig war, das funktionelle Outcome auf verschiedene Weisen zu analysieren.

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 9) stellt die p-Werte für die Analysen der modified Rankin scale bei Baseline und nach drei Monaten zur Zusammenfassung übersichtlich dar. Zum Einen werden hier die p-Werte der Medianvergleiche mit dem Kruskal-Wallis-Test dargestellt, zum Anderen die Ergebnisse der binären Kategorisierung des mRS mit 0-1 oder 0-2 als günstigem funktionellem Outcome. Signifikante Ergebnisse sind auch hier in Fettdruck hervorgehoben.

	Medianvergleiche des mRS			mRS binär kategorisiert (1. Zeile: mRS= 0-1, 2. Zeile: mRS= 0-2)			Anmerkungen
	Gesamt	≤72 J	>72 J	Gesamt	≤72 J	>72 J	
Baseline							
TOAST	0,344	0,339	0,347	0,413 0,486	0,357 0,633	0,455 0,553	keine Änderung durch Alter
ASCO1	0,016	0,424	0,129	0,023 0,047	0,183 0,230	0,248 0,335	Kein signifikantes Ergebnis mehr wenn Alter berücksichtigt
ASCO1+2	0,274	0,653	0,317	0,307 0,281	0,427 0,495	0,531 0,435	keine Änderung durch Alter
3-Monats FU							
TOAST	0,034	0,794	0,023	0,197 0,431	0,753 0,451	0,266 0,055	Signifikanter Wert blieb nur bei älteren Patienten erhalten
ASCO1	0,003	0,677	0,006	0,081 0,023	0,560 0,893	0,224 0,004	Signifikante Werte blieben nur bei älteren Patienten erhalten
ASCO1+2	0,079	0,744	0,044	0,477 0,332	0,619 0,809	0,576 0,011	Signifikanter Wert war nur bei älteren Patienten vorhanden

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse der mRS-Vergleiche bei TOAST, ASCO1 und ASCO1+2 bei Baseline und nach drei Monaten; signifikante Ergebnisse sind fett markiert

Zu den mRS-Ergebnissen lässt sich sagen, dass nach drei Monaten bei den dargestellten ASCO- und TOAST-Subgruppen ein signifikantes Ergebnis nur bei der Gruppe der älteren Patienten erhalten blieb. Das zeigt, wie in den obigen

Kapiteln bereits beschrieben, dass der Trend des funktionellen Outcomes bei den Altersgruppen zwar der gleiche war, sich bei den älteren Patienten jedoch deutlicher ausgeprägt darstellte.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In die vorliegende **prospektive Kohortenstudie** wurden **397 Patienten** mit ischämischen Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke auf der Stroke Unit des Universitätsklinikums Großhadern eingeschlossen. Nach **drei Monaten** konnte die modified Rankin scale für das funktionelle Outcome bei **382 (96,2%) Patienten** erhoben werden. Es zeigte sich bei ASCO und TOAST, dass die Gruppe der **Mikroangiopathie** bei Baseline und dem Follow Up nach drei Monaten die **niedrigsten mRS-Werte** und somit das günstigste funktionelle Outcome aufwies. Beim **Follow-Up** nach drei Monaten waren bei ASCO1 und ASCO1+2 die Gruppe der **kardialen Embolie**, bei TOAST die Subgruppe mit **konkurrierenden Ursachen** die Gruppen mit dem schlechtesten funktionellen Outcome. Bezüglich der **allgemeinen Charakteristika** der beiden Klassifikationssysteme ergaben sich kaum Unterschiede zwischen ASCO und TOAST. Bezüglich der Übereinstimmung bezüglich der **Patientenanzahl der korrespondierenden Subgruppen** ergaben sich nur signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen kardiale Embolie und C1 (mehr Patienten in der TOAST-Subgruppe) und den Patienten mit unbekannter Ätiologie (mehr Patienten in der ASCO1-Subgruppe).

5.2 Vergleich von ASCO und TOAST bezüglich des primären Endpunktes

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit war das funktionelle Outcome nach drei Monaten innerhalb der beiden Schlaganfall-Ätiologie-Klassifikationen ASCO und TOAST. **Das ungünstigste funktionelle Outcome hatte bei ASCO, wie zu erwarten [18, 22, 36], die kardiale Subgruppe**, bei TOAST hingegen nicht. Die ASCO-Ergebnisse dieser Studie sind in Kongruenz mit der Literatur, welche gezeigt hat, dass kardiale Embolien mit schlechterem funktionellem Outcome

assoziiert sind.[18, 22] Die Gruppe mit dem **schlechtesten funktionellen Outcome war bei TOAST** hingegen die Gruppe mit konkurrierenden Ursachen. In einigen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Gruppe mit **kardialer Embolie** die größte Mortalität von allen Untergruppen in den Klassifikationen aufweist.[18, 22, 36-39] . In der Literatur gingen die Follow-Up Perioden hier von 3 Monaten bei Grau et al. bis hin zu 24 Monaten bei Kolominsky-Rabas et al. oder 1 bis 4 Jahren bei Markaki et al..[18, 22, 36] Bei Markaki et al. hat zusätzlich noch die Gruppe mit unbekannter Ursache und inkompletter Untersuchung eine hohe Mortalität[36] und in drei weiteren Studien, zum Beispiel bei Grau et al. oder Lavados et al., auch das schlechteste funktionelle Outcome.[18, 38, 40] Bei Kolominsky-Rabas et al. wurde beschrieben, dass Patienten mit kardialer Schlaganfallursache das größte Risiko für eine rekurrente Ischämie haben[22], Hao et al. beschrieben die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe sogar als unabhängigen Prädiktor für ein ungünstiges funktionelles Outcome.[41] Bei Stead et al. zeigte die kardiale Gruppe die niedrigste Überlebensrate nach einem Jahr.[42] Diese Ergebnisse stützen die Ergebnisse aus unseren durchgeführten Analysen. Auch hier waren in der Gruppe mit kardialer Ursache nach drei Monaten mehr Patienten verstorben als in den anderen Subgruppen, und hatten vor allem bei ASCO schlechtere mRS-Ausprägungen. Ursächlich für diesen Unterschied sind, wie bereits dargestellt, die Einschlusskriterien und die hieraus resultierende spezifischere Selektion nach ASCO für die kardiale Subgruppe. Daher erscheint es logisch, dass die Gruppe mit kardialer Ursache bei ASCO höhere mRS-Ausprägungen aufweist als bei TOAST, da bei TOAST auch Patienten mit weniger gravierenden kardialen Vorerkrankungen zur Subgruppe kardiale Embolie geordnet wurden. Die Ergebnisse für das ungünstigste funktionelle Outcome blieben nach Altersstratifizierung in beiden Klassifikationen gleich, waren jedoch bei den älteren Patienten deutlicher sichtbar.

Das **günstigste funktionelle Outcome** hatten bei ASCO und TOAST unabhängig vom Alter die Gruppen mit **Mikroangiopathie**. Alle Subgruppen, außer den Gruppen der Mikroangiopathie und der Gruppe mit konkurrierenden Ursachen bei ASCO, erreichten den mRS-Wert 6 und hatten somit auch eine höhere Mortalität nach drei Monaten als die beiden genannten Gruppen. Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus der Literatur, hier wurde bezüglich bestem funktionellem Outcome auch häufig die Gruppe der **Mikroangiopathie** genannt. Patienten

dieser Gruppe hatten die geringste Mortalität [17, 18, 21, 22, 37, 38] und den größten Anteil von Patienten mit niedrigen mRS-Ausprägungen.[17, 39, 40, 43] Bei Hao et al. wird die Zugehörigkeit zur Gruppe Mikroangiopathie bzw. S sogar als unabhängiger Prädiktor für ein günstiges funktionelles Outcome beschrieben.[41] Laut Melkas et al. und Redfors et al. steigt die Mortalität der Gruppe mit Mikroangiopathie jedoch, je länger das Follow-Up dauert. Somit ist das Langzeit-Outcome und das Langzeitüberleben dieser Gruppe nach ihren Ergebnissen deutlich schlechter als vorher erwartet.[21, 44] Dies hat sich in unseren Analysen und den Ergebnissen nach drei Monaten noch nicht herausgestellt. Als weitere Subgruppe mit günstigem funktionellem Outcome stellte sich die Gruppe mit **unbekannter Schlaganfallursache** bei ASCO dar. Bei unseren Analysen lag diese Subgruppe im gleichen Wertebereich wie die Gruppe der Makroangiopathie. Bei Amort et al. wurde dies bestätigt, ihre Untersuchung zeigte dass Patienten mit einer bekannten Schlaganfallursache ein höheres Risiko für Nachfolgeereignisse und schlechteres funktionelles Outcome hat.[45] Im Gegensatz dazu wurde von Cabral et al. eine hohe Mortalität bei den Fällen mit unbekannter Schlaganfallursache dargestellt.[46, 47]

Die mRS nach drei Monaten scheint ein wichtiger Prognosefaktor für das funktionelle Outcome des Patienten und das Langzeitüberleben zu sein [16, 44, 48]. Jedoch gab es bisher noch keine Untersuchung die ASCO und TOAST bezüglich des funktionellen Outcomes nach drei Monaten miteinander verglichen hat. Für die ASCO-Klassifikation gibt es lediglich eine Arbeit von Markaki et al., die die Mortalität in der ASCO-Klassifikation beschreibt.[36] Alle anderen Untersuchungen in der Literatur nahmen Bezug auf die TOAST-Klassifikation. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Ergebnisse der Analysen dem gleichen Trend folgen, wie es bereits in der Literatur und verschiedenen Studien beschrieben wurde. Es zeigte sich, dass Patienten mit **Mikroangiopathie nach drei Monaten ein günstigeres funktionelles Outcome** als die anderen Subgruppen haben und Patienten **mit kardialer Schlaganfallursache hingegen häufiger ein ungünstiges funktionelles Outcome** aufweisen. Die Subgruppen mit **konkurrierenden und unbekannter Ursache** waren mit den Literaturergebnissen häufig nicht vergleichbar, da in keiner anderen Studie eine eigene Gruppe mit konkurrierenden Ursachen gebildet wurde. Des Weiteren wurde in den obigen Analysen die Gruppe mit unbekannter Ursache bei TOAST

modifiziert, um die Ergebnisse mit ASCO vergleichbarer zu machen. Die Gruppen mit anderer Ursache und konkurrierenden Ursachen enthielten, im Vergleich zur Literatur, deutlich weniger Patienten als die übrigen Subgruppen. In den bisherigen Untersuchungen gab es bisher keine Modifikation der TOAST-Subgruppen. Leider gibt es kaum Vergleichsuntersuchungen zur **Patientengruppe mit anderer Schlaganfallursache bzw. O**. In vielen Studien gab es hier nur sehr wenige Patienten in dieser Gruppe, sodass die Gruppe entweder von den Analysen ausgeschlossen oder nicht berücksichtigt wurde.[45, 49-52] In den oben beschriebenen Untersuchungen wurde hauptsächlich Augenmerk auf die drei großen Untergruppen Makro- und Mikroangiopathie und die kardiale Ätiologie gelegt. Bei Stratifizierung nach dem Alter zeigten sich in beiden Klassifikationen die nachgewiesenen **signifikanten Unterschiede nur bei den älteren Patienten**, generell zeigte sich aber in beiden Altersgruppen der gleiche Trend.

5.3 Diskussion der sekundären Endpunkte

Bezüglich der Patientenzahl der Subgruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei unklarer Ätiologie, welche nach ASCO1 häufiger zugeordnet wurde als bei TOAST. In der Literatur wurde bei Shang et al. hingegen beschrieben, dass **ASCO weniger unbekannte Patienten** zuordnen als TOAST und die beiden Klassifikationen bis auf diese Gruppe gut vergleichbar wären.[50] Wolf et al. demonstrierten, dass die Gruppe der unklaren Ätiologien weiter reduziert werden kann, wenn man auch Ätiologien mit **mäßiger Wahrscheinlichkeit (ASCO2)** berücksichtigt.[51] Eine mögliche Ursache für das gegensätzliche Ergebnis von Shang et al. liegt wahrscheinlich darin begründet, dass diese Arbeit auch Patienten mit weniger wahrscheinlichen Ätiologien (ASCO2+3) in die jeweiligen Gruppen einordnete.

Beim Vergleich von ASCO mit der TOAST-Gruppe mit unbekannter Ursache, ergab sich ebenso eine signifikante Abnahme der unbekanntes Gruppe bei ASCO1+2 im Vergleich zur klassischen (nicht modifizierten) TOAST-Subgruppe, analog zu den Arbeiten von Marnane et al. und Chatzikonstantinou et al.[53, 54]. Bei den Analysen mit modifizierten Subgruppen nach TOAST gab es keinen signifikanten Unterschied mehr bezüglich der Patientenzahl zwischen den

beiden Gruppen. Wie in der obigen Analyse gezeigt wurde, ist es also sinnvoll die unbekannte Gruppe von TOAST zu modifizieren, damit ASCO und TOAST besser vergleichbar sind.

Beim Vergleich der sechs ASCO- und TOAST-Untergruppen ergaben sich bezüglich der Patientenanzahl signifikante Unterschiede beim **Vergleich der kardialen Embolie**. Die Gruppe C1 enthielt signifikant weniger Patienten im Vergleich zur kardialen Subgruppe bei TOAST. Dieses Ergebnis unterstreicht die Ergebnisse von Larrue et al., Marnane et al., Chatzikonstantinou et al. und Cotter et al. [53-56], welche ebenfalls einen solchen Trend aufwiesen. Ursächlich dafür sind am ehesten die unterschiedlichen Einschlusskriterien der beiden Klassifikationen für die kardiale Gruppe. Insbesondere wird nach TOAST ein vorhandenes persistierendes Foramen ovale mit einem Vorhofseptumaneurysma als sichere kardiale Embolie gewertet, nach ASCO jedoch nicht. Dies würde lediglich Grad C2 bedeuten. ASCO selektiert also spezifischer für eine wahrscheinliche kardiale Embolie.

Bei Baseline wurden die Untergruppen bezüglich allgemeiner Charakteristika verglichen. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen sechs Subgruppen bei TOAST, ASCO1 und ASCO1+2 in Bezug auf das **Patientenalter** und das **Geschlecht**, was in allen Vergleichen an der Gruppe mit anderer Ätiologie bzw. O1/O1+2 lag. Hier waren vor allem junge Männer enthalten. Des Weiteren waren bei TOAST und ASCO1+2 vor allem die Gruppen mit konkurrierenden Ursachen und Mikroangiopathie, bei ASCO1 die Gruppen mit konkurrierenden Ursachen und kardialer Ursache etwas älter als die anderen Subgruppen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Hierzu gibt es bereits unterschiedliche Meinungen von anderen Untersuchern. Bei Sirimarco et al. und Yesilot Barlas et al. wird die Gruppe mit Mikroangiopathie als am Ältesten beschrieben [49, 57], bei Kolominsky-Rabas et al. war dies die Gruppe mit unbekannter Ursache [22] und bei Markaki die Gruppe mit kardialer Ursache.[36] Im Gegensatz dazu wird bei Nedeltchev et al. dargestellt, dass kardiale Ursachen bei jüngeren Patienten häufiger vorkommen.[58] Hier gibt es keinen eindeutigen Trend, sondern die Altersverteilung der ASCO- bzw. TOAST-Subgruppen scheint sich in jeder Patientenkohorte anders darzustellen. Bei den weiteren Parameter bezüglich des **sozialen Status** der Patienten ergaben sich keine signifikanten

Unterschiede zwischen ASCO und TOAST. Was **kardiovaskuläre Risikofaktoren** für einen ischämischen Schlaganfall angeht, wurde in der Literatur bereits beschrieben, dass Patienten mit Mikroangiopathie häufig eine Hypertonie in der Anamnese angeben [22, 49]. Nikotinkonsum und Diabetes mellitus kommen eher bei Patienten mit Makroangiopathie vor[22]. Im Gegensatz dazu zeigte der Vergleich der TOAST- und ASCO1-Untergruppen in dieser Studie, dass alle der drei genannten Merkmale am häufigsten bei der Gruppe der Makroangiopathie zu finden waren. Bei ASCO1+2 hingegen rauchten die meisten Patienten der unbekannt Gruppe und Diabetes mellitus wurde am häufigsten von Patienten in S1+2 berichtet. **Vorhofflimmern** war aufgrund der Einschlusskriterien der Subgruppen hauptsächlich bei kardialer Ursache zu finden und war hier auch die häufigste kardiale Ätiologie. Dies wird auch durch die Untersuchungen von Yesilot Barlas et al. gestützt, bei denen das Vorhofflimmern als häufigste kardiale Ischämieursache dargestellt wurde.[57] Des Weiteren waren sich in dieser Studie die Vergleiche der drei Klassifikationen auch bezüglich der **Bildgebung** sehr ähnlich. Es gab für TOAST, ASCO1 und ASCO1+2 signifikante Unterschiede bezüglich einer Lysebehandlung, dem Vorhandensein von White matter lesions, den verschiedenen Lokalisationen der Läsionen und vorhandener intra- bzw. extrakranieller Stenosen.

Bei den allgemeinen Charakteristika der Patienten nach drei Monaten gab es in beiden Klassifikationen signifikante Unterschiede bezüglich des **Wohnens im Pflegeheim** und **Hilfe durch Familienangehörige**. Hier war jeweils die Gruppe mit Mikroangiopathie bzw. S1 oder S1+2 die Gruppe, die nach drei Monaten am seltensten im Pflegeheim wohnte bzw. die wenigste Hilfe im Alltag benötigte. Im Gegensatz dazu waren es vor allem die Gruppen mit kardialer Ursache und mit konkurrierenden Ätiologien, die am häufigsten im Pflegeheim lebten und auf **Unterstützung im Alltag** angewiesen waren. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen des primären Endpunktes und der Literatur, bei denen Patienten mit kardialer Schlaganfallursache das schlechteste funktionelle Outcome zeigen, Patienten mit Mikroangiopathie hingegen das Beste[18, 22, 37, 41]. Beim Vergleich der ASCO1-Untergruppen gab es noch einen signifikanten Unterschied bezüglich der Werte des **Barthel-Index**. Auch hier war es die Gruppe der kardialen Ursache, die hier die niedrigsten Werte des Barthel-Index aufwies und somit am unselbstständigsten im Alltag war.

Bei den Vergleichen der mRS bei Baseline ergaben sich nur signifikante Unterschiede bei ASCO1, die nach Stratifizierung nach dem Patientenalter nicht mehr vorhanden waren. Bei den Analysen der TOAST-, ASCO1- und ASCO1+2-Untergruppen hatte die Gruppe der **Mikroangiopathie bzw. S1 und S1+2 immer die niedrigsten mRS-Werte und somit das beste funktionelle Outcome bei Baseline**. Beim Vergleich der Mediane zeigten die Gruppen Mikroangiopathie bei TOAST, S1 und unbekannte Fälle bei ASCO1 und S1+2 bei ASCO1+2 die niedrigsten mRS-Ausprägungen. Die mRS bei Baseline bzw. Entlassung aus dem Krankenhaus wurde bisher für die TOAST-Klassifikation nur von Suto et al.[59], für die ASCO-Klassifikation noch von keiner Studie beschrieben. Die eigenen Analyseergebnisse stimmen bezüglich des besten funktionellen Outcomes mit Suto et al. überein.[59]

Die **höchsten mRS-Ausprägungen und somit das schlechteste funktionelle Outcome bei Baseline** hatte bei TOAST die Gruppe mit konkurrierenden Ursachen, bei ASCO die Gruppe O1/ O1+2. Beim Vergleich der Mediane stellten sich die Gruppen mit konkurrierender Ursache bei TOAST und ASCO1+2 und C1 und die konkurrierende Fälle bei ASCO1 am schlechtesten dar. In anderen Studien wurde jedoch bisher beschrieben, dass das schlechteste funktionelle Outcome bei Entlassung von Patienten mit kardialer oder unbekannter Ursache und Makroangiopathie vorlag.[17, 59] Weimar et al. beschreiben sogar, dass die mRS zwischen 48 und 72 Stunden einen wichtigen Prognosefaktor für das weitere funktionelle Outcome des Patienten darstellt.[60] Weitere Studien beschreiben jeweils nur den prozentualen Anteil der Gesamtkohorte der Patienten mit gutem oder schlechtem funktionellem Outcome bei Baseline ohne Bezug auf eine Ätiologie zu nehmen.

5.4 Vor- und Nachteile der TOAST-Klassifikation

1992 wurde mit der TOAST-Klassifikation von Adams et al. ein neues Diagnosesystem für die Ätiologie von Schlaganfällen entwickelt.[6] Seither wurde diese Klassifikation in Studien verwendet um die Ätiologie einheitlich bestimmen zu können. Die **Vorteile der TOAST-Klassifikation** werden zum einen so beschrieben, dass diese Klassifikation bereits weit verbreitet angewandt wird und etabliert ist.[61] Des Weiteren wurde bei TOAST ein Zusammenhang zwischen

den einzelnen Untergruppen und dem resultierenden funktionellen Outcome, Rezidiven und der Mortalität der Patienten nach Ischämie beschrieben.[17, 22] Im Gegensatz dazu wurden in anderen Untersuchungen einige **Probleme der TOAST-Klassifikation** dargestellt. So ergaben sich bei Goldstein et al. nur wenige Übereinstimmungen wenn die selben Patienten von zwei Untersuchern klassifiziert wurden.[62] Als weitere Schwäche wurden die **Einschlusskriterien** beschrieben: Zum Beispiel werden lakunäre Ischämien hauptsächlich durch Klinik und Infarktgröße beschrieben, hierbei könnten andere Ursachen übersehen werden. In anderen Fällen wurde eine mögliche Ursache identifiziert und danach nicht mehr nach anderen Ursachen gesucht, sodass auch diese übersehen werden konnten. Oft scheint es auch schwierig sich dann für eine von mehreren möglichen Ätiologien zu entscheiden, somit werden die Patienten mit konkurrierenden Ursachen dann zur **Gruppe mit unbekannter Ursache** geordnet.[7] Hieraus folgt, dass die Gruppe der Patienten mit unbekannter Ursache sehr heterogen ist. Sie enthält nicht nur Patienten, bei denen trotz ausführlicher klinischer Untersuchung keine ausreichenden Hinweise für die Ischämieursache gefunden werden, sondern auch Patienten bei denen keine vollständige Untersuchung durchgeführt wurde.[7, 61, 63] Die Bandbreite dieser Gruppe schwankt also sehr stark.[6] Auch Landau und Nassief kritisierten die TOAST-Klassifikation. Hier wurde bemängelt, dass Risikofaktoren nicht beachtet werden oder von einer möglichen Ursache schnell auf eine wahrscheinliche Ursache geschlossen wird. Außerdem wurde die Gruppe mit unbekannter Ursache bemängelt, da sich hier entweder Patienten mit zu vielen oder zu wenigen Ursachen befinden.[64] Wolf et al. kritisierten das Fehlen eines spezifischen Algorithmus, der zur wahrscheinlichste Ätiologie des Infarktes führt.[51] Aus diesem Grund war es in einigen Fällen in der dargestellten Patientenkohorte schwer, die Ätiologie anhand der TOAST-Klassifikation herauszufinden. Da wie bereits beschrieben, die Gruppe mit unbekannter Ursache für viele Untersucher in Studien ein bekanntes Problem dargestellt hat [7, 56], wurde die TOAST-Klassifikation in den obigen Analysen bewusst modifiziert. Die Patienten mit konkurrierenden Ursachen wurden aus der unbekanntes Gruppe herausgenommen und als eigene Gruppe dargestellt. Somit wurde in dieser Arbeit die Gruppe mit den Patienten unbekannter Ursache deutlich homogener gemacht, was für den Vergleich mit den anderen Subgruppen von Vorteil war, da so

spezifische Merkmale oder das funktionelle Outcome der Patienten, bei denen die Ätiologie kryptogen ist, besser dargestellt werden konnten. So konnte ein bekanntes und bereits dargestelltes Problem der TOAST-Klassifikation durch die Modifikation verbessert werden.

5.5 Vor- und Nachteile der ASCO-Klassifikation

Amarenco et al. entwickelten im Jahre 2009 ein neues Klassifikationssystem, das zusätzlich vorhandene Erkrankungen, auch wenn sie nicht direkt in Zusammenhang mit dem Schlaganfall stehen, darstellen sollte.[8] Bereits vorher wurde von Amarenco et al. beschrieben, dass eine Schlaganfall-Ätiologie-Klassifikation nützlich im klinischen Alltag sei, die wahrscheinlichste Ursache durch die Klassifikation gefunden werden sollte und auch die Vorgeschichte des Patienten und durchgeführte Diagnostik berücksichtigt werden sollte.[7] Ein **Vorteil der ASCO-Klassifikation** ist, dass alle Erkrankungen der vier Kategorien berücksichtigt werden und dass auch beim Vergeben eines Grades von 0, 1, 2, 3 oder 9 die durchgeführte Diagnostik eine Rolle spielt.[8] Durch diese Einführung der verschiedenen Abstufungen in jeder Kategorie können bei ASCO mehr Informationen dargestellt werden. Die Gruppe mit unbekannter Ursache kann im Vergleich zu TOAST teilweise reduziert werden, in einigen Studien schon durch die ASCO1-Gruppe[45, 50, 51, 53, 56], in anderen Untersuchungen erst bei Zusammenfassen von ASCO Grad 1 und 2.[56] Bei den eigenen Analysen ergab sich erst beim Vergleich der klassischen TOAST-Subgruppe mit unbekannter Ursache (ohne Modifikation) mit der ASCO1+2-Subgruppe. Des Weiteren lässt sich ASCO anhand klarer Kriterien für jede einzelne Gruppe im klinischen Alltag schnell und einfach erheben. Ein **Problem der ASCO-Klassifikation** ist jedoch, dass nicht genau definiert ist, ab wann die **Schlaganfallätiologie kryptogen** ist. Die Kombination A0S0C0O0 beschreibt zwar einen Patienten bei dem keine Erkrankung in den vier Bereichen und somit auch keine mögliche Ischämieursache vorhanden ist, jedoch wird aus der ASCO-Definition nicht ganz deutlich, ob ein Grad 3 oder Grad 9 auch als unbekannte Ätiologie zählt. In den obigen Analysen wurden daher immer zunächst alle Patienten mit einem Grad 1 bzw. mehrmals Grad 1 oder keinem Grad 1 als Gruppen zusammengefasst, da laut den ASCO-Autoren Grad 1 eine sehr wahrscheinliche Ursache darstellt.[8] Im Anschluss dazu wurden alle Analysen mit den Gruppen mit Grad 1 und/oder 2

erneut durchgeführt, da Grad 2 immer noch eine mögliche Schlaganfallätiologie darstellt und bereits beschrieben wurde, dass ASCO1+2 eine signifikant geringere Patientenanzahl in der Gruppe mit unbekannter Ursache im Vergleich zu TOAST aufweist.[8, 53, 54] Des Weiteren wurde noch bemängelt, dass die **Reliabilität und Validität der ASCO-Klassifikation** bisher noch nicht ausreichend bewiesen wurde und dass die Einschlusskriterien für die einzelnen Untergruppen für Grad 1 zu streng seien.[61] Die statistischen Analysen waren für die ASCO-Klassifikation deutlich aufwändiger durchzuführen, da man für jeden Patienten gleich vier Merkmale zu betrachten hatte und alle Analysen erst mit ASCO1 und danach erneut mit ASCO1+2 durchgeführt wurden. In dieser Arbeit wurde so verfahren, da in der bisherigen Literatur auch immer nur Bezug auf ASCO1 oder ASCO1+2 genommen wurde. Es bleibt daher noch unklar, wie am besten mit ASCO Grad 3 und mit Grad 9 zu verfahren ist. Beim Studieneinschluss der Patientenkohorte war die ASCO-Klassifikation einfacher durchzuführen als die TOAST-Klassifikation, da man jede Kategorie einzeln an genau festgelegten Kriterien bewerten konnte. Das Abwägen zwischen mehreren möglichen Kategorien war hier somit nicht erforderlich, was die Anwendung dieser Klassifikation einfacher macht.

5.6 Vor- und Nachteile der modifizierten Rankin Skala

Die mRS wurde zunächst als Skala für den Behinderungsgrad eines Patienten 1957 von John Rankin entwickelt [13], und 1988 von van Swieten et al. zur modified Rankin scale modifiziert, die heute noch in dieser Form angewandt wird.[9] Banks et al. bestätigen dieser Skala die **Validität** und beschreiben eine Beziehung der mRS zur Art des Schlaganfalles, zur Läsionsgröße und zu den neurologischen Ausfällen.[14] Des Weiteren hängt auch das **Langzeitüberleben** der Patienten von der mRS nach drei Monaten ab.[16, 60, 65] Auch im Vergleich zu anderen Skalen, wie zum Beispiel dem Barthel-Index, scheint die modified Rankin scale ein besserer Vorhersagewert für das funktionelle Outcome der Patienten zu sein.[66] Die mRS ist ein anerkanntes, häufig verwendetes und einfach zu erhebendes Maß für das funktionelle Outcome der Schlaganfallpatienten und wurde auch in dieser Arbeit als Maß für das funktionelle Outcome verwendet. Jedoch gibt es auch **Nachteile und Probleme bei der Erhebung der mRS**: So gibt es im Allgemeinen Unsicherheiten darüber, wie man ein gutes oder schlechtes funktionelles Outcome definiert. Einige Untersucher

waren der Ansicht, dass eine mRS-Ausprägung von 0 und 1 als gutes funktionelles Outcome definiert werden sollte, da die Patienten hier noch alle üblichen Tätigkeiten ausführen konnten und nicht eingeschränkt waren.[15, 33, 34, 66-68] Jedoch wurden auch, teilweise bei den selben Studien, Überlegungen durchgeführt, das gute funktionelle Outcome auf einen mRS-Wert von 0 bis 2 auszuweiten, da hier die Patienten immer noch selbstständig im Alltag sind, trotz dessen, dass nicht mehr alle gewohnten Tätigkeiten ausgeführt werden konnten.[15, 34, 35, 66, 69] In der vorliegenden Patientenkohorte wurden daher die Vergleiche einmal mit guten funktionellen Outcome als mRS von 0 bis 1 und als mRS von 0 bis 2 durchgeführt um herauszufinden, ob sich Unterschiede im Zusammenhang mit den Klassifikationen ergeben. Die meisten Unterschiede zwischen den Klassifikations-Subgruppen bei ASCO und TOAST, ergaben sich bei einer **mRS-Ausprägung von kleiner oder gleich 2**. Dies scheint somit ein besserer Cutpoint für das funktionelle Outcome zu sein. Hierfür spricht auch, dass die Ergebnisse des Median-Vergleiches in fast allen Analysen bezüglich Signifikanz mit dem Chi²-Vergleich der mRS von 0 bis 2 übereinstimmen.

Die mRS nach drei Monaten wurde bei 81,6% aller Patienten telefonisch, bei 14,4% persönlich und bei 4,0% der Patienten postalisch erhoben. Bei beiden Klassifikationen war die Verteilung der Erhebungsform des Follow-Up gleich. Die unterschiedlichen Erhebungsformen können Vor- und Nachteile haben. So wurde bei Dennis et al. beschrieben, dass bei einem Telefongespräch die Teilnehmerrate in Studien größer ist als bei einer persönlichen oder postalischen Befragung.[70] Bei Janssen et al. wurde beschrieben, dass Telefongespräch und persönliches Gespräch bezüglich der Ergebnisse gut übereinstimmen.[71] Trotzdem ist hier eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ganz ausgeschlossen. Des Weiteren sind die mRS und das funktionelle Outcome nach ischämischem Schlaganfall auch abhängig vom **Alter**. [35] Daher wurde die mRS in den Analysen nach dem medianen Patientenalter stratifiziert. Bei diesen Analysen zeigen die älteren Patientengruppen die Unterschiede zwischen den ASCO- und TOAST-Untergruppen bezüglich funktionellem Outcome viel deutlicher als die Jüngeren, obwohl der selbe Trend vorhanden war. Daher ist es auch in Zukunft sinnvoll, Analysen bezüglich Outcome und Behinderungsgrad von Schlaganfallpatienten nach dem Alter zu stratifizieren.

5.7 Stärken und Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine beobachtende prospektive Kohortenstudie. Für die Analysen wurden 397 Patienten berücksichtigt, die einen ischämischen Infarkt (n=362, 91,2%) oder eine transitorisch ischämische Attacke (n=35, 8,8%) hatten. Andere Untersucher der ASCO- und TOAST-Klassifikationen hatten Patientenzahlen zwischen 103 Patienten bei Wolf et al. und 425 Patienten bei Shang et al. [45, 50, 51, 53, 54, 56]. Somit lag die Anzahl der Patienten im Vergleich zu anderen Vergleichen der TOAST- und ASCO-Klassifikation im oberen Bereich.

Ein Problem des Patientenkollektives war, dass häufig schwerer betroffene Patienten nicht in die Studie eingeschlossen wurden, da sie nicht einwilligen konnten, oder ein persönliches Interview bei Baseline aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes oder einer Aphasie nicht durchgeführt werden konnte. Somit bestand die Gefahr, dass die Selektion der Patienten hin zu weniger stark betroffenen Patienten gehen könnte. Dies könnte wiederum auch ein Grund dafür sein, dass die häufigste mRS-Ausprägung von fast 75% der Patienten bei Baseline und von knapp 82% nach drei Monaten zwischen 0 und 2 lag. Diese Erkenntnis deckt sich auch mit den Ergebnissen von anderen Studien. Bei Nedeltchev et al. hatten 68% der Patienten einen mRS von 0 oder 1 [58], bei Redfors et al. nach zwei Jahren 77%. [21] In der Untersuchung von Chatzikonstantinou et al. lag der mediane NIHSS der Patienten bei Aufnahme bei dem Wert 3. [54] Dies entspricht auch den oben durchgeführten Analysen. Bei anderen Untersuchungen wurden schwerer betroffene Patienten sogar absichtlich ausgeschlossen, wie zum Beispiel bei Sirimarco et al. [49] Des Weiteren schlossen Hao et al. und Irewall et al. nur Patienten in die Studie ein, deren mRS-Ausprägung bei Baseline kleiner oder gleich 3 betrug. [41, 72]

Die durchgeführte **Diagnostik** konnte nicht bei jedem Studienpatienten vollständig durchgeführt werden. So erhielten 38 Patienten (9,6%) nur ein CCT und kein MRT, sodass zum Beispiel der Nachweis von **White matter lesions** bei diesen Patienten häufig unsicher blieb. 291 Patienten (73,3%) bekamen eine TTE-Untersuchung und 179 Patienten (45,1%) bekamen eine TEE-Untersuchung. Auch hier konnten eventuell vorhandene **kardiale Erkrankungen** übersehen werden. Bezüglich **Gefäßdiagnostik** konnte nicht bei jedem Patienten eine Duplex- oder

Dopplersonographie oder eine Angiographie durchgeführt werden. Daher konnte ein Patient auch zu einer falschen Gruppe hinzugefügt werden, wenn durch fehlende Diagnostik eine mögliche Ätiologie nicht diagnostiziert wurde. Bei der ASCO-Klassifikation sind die Gruppenkriterien und die zugehörige Diagnostik eindeutig definiert, bei TOAST hingegen gibt es hierzu keine exakt festgelegten Kriterien. Es werden zwar Untersuchungen angegeben, die durchgeführt werden sollten, aber nicht in Bezug zu den einzelnen Untergruppen gesetzt. Daher ist das Fehlen von Untersuchungen vor allem für die TOAST-Klassifikation problematisch, da bei ASCO auch Grad 9 vergeben werden kann und somit sofort deutlich wird, dass hier noch diagnostische Maßnahmen ausstehen.

5.8 Ausblick

Die dargestellten Ergebnisse stimmen gut mit bisherigen Untersuchungen überein und geben einen weiteren Hinweis darauf, dass Patienten mit Mikroangiopathie drei Monate nach dem Schlaganfall ein günstigeres funktionelles Outcome nach drei Monaten zeigen als die anderen Ätiologie-Subgruppen. Patienten mit kardialer Ursache bzw. konkurrierenden Ursachen haben ein ungünstigeres funktionelles Outcome nach drei Monaten. In den meisten Studien wurden hauptsächlich die vier großen Gruppen Makro- und Mikroangiopathie, kardiale Embolie und unbekannte Ursache bezüglich des funktionellen Outcomes betrachtet. Sehr kleine Gruppen wurden häufig nicht für diese Analysen berücksichtigt.[22, 36, 38, 39] Alle bisherigen Studien und Untersuchungen haben die ASCO- und TOAST-Klassifikation nach bekannter Definition angewandt, d.h. konkurrierende und unbekannte Ursache bei TOAST nicht getrennt voneinander untersucht und für ASCO hierfür keine eigene Gruppe gebildet. Daraus ergaben sich auch in der Literatur die meistgenannten Unterschiede zwischen ASCO und TOAST. Hier stand vor allem die Gruppe mit unbekannter Ursache häufig zur Diskussion, da sie bei TOAST auch Patienten mit konkurrierenden Ursachen enthält und bei ASCO hingegen nicht exakt definiert ist. Durch die in dieser Arbeit beschriebenen Veränderungen der Klassifikations-Untergruppen und die Aufspaltung von ASCO und TOAST in sechs Gruppen, werden nicht nur die einzelnen Untergruppen homogener, sondern ASCO und TOAST auch noch vergleichbarer miteinander gemacht. Wenn man in Zukunft bei der TOAST-Klassifikation die konkurrierenden Fälle als eigene Gruppe darstellen würde und für ASCO eine genaue Definition

von kryptogener Ätiologie aufstellen würde, könnte man die beiden Klassifikationen deutlich besser miteinander vergleichen. Im obigen Fall ergaben sich beim Vergleich nur ein Unterschied bezüglich der Gruppe mit den höchsten mRS-Ausprägungen. In den anderen Vergleichen ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen ASCO und TOAST. ASCO bietet im Vergleich zu TOAST den Vorteil, dass auch vorhandene Erkrankungen mit Grad 3 dokumentiert werden. Dies wäre eine Möglichkeit den Patienten noch individueller zu betreuen, da die Schlaganfallklassifikationen aktuell nur für Studienzwecke und nicht zur Verbesserung der Therapie benutzt werden. Außerdem kann man bei Patienten die bei ASCO in einer Kategorie Grad 9 erhalten haben schnell sehen, dass noch Diagnostik aussteht und diese gegebenenfalls ergänzen. Somit bietet ASCO mehr Informationen, die bei TOAST nicht offensichtlich sind. Von den ASCO-Autoren wurde bereits eine Erweiterung der ASCO-Klassifikation auf ASCOD dargestellt. Hierbei soll die Gruppe D Patienten mit Dissektionen enthalten, die dann aus der Subgruppe O herausgenommen werden sollen.[73] Dies wäre aber nur dann nützlich wenn die Gruppe mit Dissektionen nicht zu klein für Vergleiche und Analysen ist. Des Weiteren wurde von Amarenco et al. überlegt, den Cutpoint für die Gruppe A1 von einer 70%-igen Stenose auf 50% zu senken.[73] Hiermit wären dann ASCO und TOAST wiederum noch vergleichbarer. Der einzige weitere größere Unterschied würde dann bei der Gruppe mit kardialer Embolie liegen, bei der sich die Einschlusskriterien noch sehr deutlich von TOAST zu C1 unterscheiden. Insgesamt ist ASCO durch die klaren Einschlusskriterien für jede Gruppe einfacher durchzuführen ist und bietet im Vergleich zu TOAST zusätzliche Informationen.

6. Literaturverzeichnis

1. Heuschmann, P., et al., *Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland*. Aktuelle Neurologie, 2010. **37**(07): p. 333-340.
2. Johnston, S.C., S. Mendis, and C.D. Mathers, *Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling*. Lancet Neurol, 2009. **8**(4): p. 345-54.
3. Ward, A., et al., *Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project*. Eur J Neurol, 2005. **12**(4): p. 264-7.
4. Familienmedizin, D.G.f.A.u., *DEGAM Leitlinie Nr. 8: Schlaganfall*. 2012.
5. Li, H.F. and G.Z. Wei, *[Evolution of the definition of transient ischemic attack (TIA)]*. Zhonghua Yi Shi Za Zhi, 2005. **35**(4): p. 225-9.
6. Adams, H.P., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
7. Amarenco, P., et al., *Classification of stroke subtypes*. Cerebrovasc Dis, 2009. **27**(5): p. 493-501.
8. Amarenco, P., et al., *New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke*. Cerebrovasc Dis, 2009. **27**(5): p. 502-8.
9. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. Stroke, 1988. **19**(5): p. 604-7.
10. Bonita, R., *Epidemiology of stroke*. Lancet, 1992. **339**(8789): p. 342-4.
11. Neurologie, D.G.f., *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*. 2012.
12. Hacke, W. and K. Poeck, *Neurologie mit ... 83 Tabellen*. 13., vollst. überarb. Aufl. ed. 2010, Heidelberg: Springer. XXVI, 844 S.
13. Rankin, J., *Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis*. Scott Med J, 1957. **2**(5): p. 200-15.
14. Banks, J.L. and C.A. Marotta, *Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis*. Stroke, 2007. **38**(3): p. 1091-6.
15. Sulter, G., C. Steen, and K. Jacques De, *Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials*. Stroke, 1999. **30**(8): p. 1538-1541.
16. Huybrechts, K.F., et al., *The prognostic value of the modified Rankin Scale score for long-term survival after first-ever stroke. Results from the Athens Stroke Registry*. Cerebrovasc Dis, 2008. **26**(4): p. 381-7.
17. Murat Sumer, M. and O. Erturk, *Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence*. Neurol Sci, 2002. **22**(6): p. 449-54.
18. Grau, A.J., et al., *Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank*. Stroke, 2001. **32**(11): p. 2559-66.
19. Petty, G.W., et al., *Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence*. Stroke, 2000. **31**(5): p. 1062-8.
20. Lovett, J.K., A.J. Coull, and P.M. Rothwell, *Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies*. Neurology, 2004. **62**(4): p. 569-73.
21. Redfors, P., et al., *Stroke subtype predicts outcome in young and middle-aged stroke sufferers*. Acta Neurol Scand, 2012. **126**(5): p. 329-35.
22. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study*. Stroke, 2001. **32**(12): p. 2735-2740.
23. Manzano, J.J., et al., *Associations of ankle-brachial index (ABI) with cerebral arterial disease and vascular events following ischemic stroke*. Atherosclerosis, 2012. **223**(1): p. 219-22.
24. Dong, Y., et al., *The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke*. J Neurol Sci, 2010. **299**(1-2): p. 15-8.

25. Leira, E.C., et al., *The NIHSS Supplementary Motor Scale: A Valid Tool for Multidisciplinary Recovery Trials*. *Cerebrovasc Dis*, 2013. **36**(1): p. 69-73.
26. Wahlund, L.O., et al., *A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT*. *Stroke*, 2001. **32**(6): p. 1318-22.
27. Hermann, D.M., et al., *Intima-media thickness predicts stroke risk in the Heinz Nixdorf Recall study in association with vascular risk factors, age and gender*. *Atherosclerosis*, 2012. **224**(1): p. 84-9.
28. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress*. *Stroke*, 1991. **22**(6): p. 711-20.
29. Matrisch, M., et al., *[Screening for dementia using telephone interviews. An evaluation and reliability study of the Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) in its modified German version]*. *Z Gerontol Geriatr*, 2012. **45**(3): p. 218-23.
30. Fong, T.G., et al., *Telephone interview for cognitive status: Creating a crosswalk with the Mini-Mental State Examination*. *Alzheimers Dement*, 2009. **5**(6): p. 492-7.
31. Barber, M. and D.J. Stott, *Validity of the Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) in post-stroke subjects*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004. **19**(1): p. 75-9.
32. Bamford, J., et al., *The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project*. *Stroke*, 1987. **18**(3): p. 545-51.
33. Uyttenboogaart, M., et al., *Measuring disability in stroke: relationship between the modified Rankin scale and the Barthel index*. *J Neurol*, 2007. **254**(8): p. 1113-7.
34. Weisscher, N., et al., *What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2?* *J Neurol*, 2008. **255**(6): p. 867-74.
35. Knoflach, M., et al., *Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry*. *Neurology*, 2012. **78**(4): p. 279-85.
36. Markaki, I., et al., *Long-term survival of ischemic cerebrovascular disease in the acute inflammatory stroke study, a hospital-based cohort described by TOAST and ASCO*. *Cerebrovasc Dis*, 2013. **35**(3): p. 213-9.
37. de Jong, G., et al., *Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct*. *J Clin Epidemiol*, 2003. **56**(3): p. 262-8.
38. Lavados, P.M., et al., *Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study*. *Lancet Neurol*, 2007. **6**(2): p. 140-8.
39. Suto, Y., et al., *Relationship between three-year survival and functional outcome at discharge from acute-care hospitals in each subtype of first-ever ischemic stroke patients*. *Intern Med*, 2011. **50**(13): p. 1377-83.
40. Carod-Artal, F.J., et al., *Stroke subtypes and comorbidity among ischemic stroke patients in Brasilia and Cuenca: a Brazilian-Spanish cross-cultural study*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014. **23**(1): p. 140-7.
41. al., H.e., *Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke: prospective data from a hospital stroke registry*. *BMC Neurology*, 2013. **13**.
42. Stead, L.G., et al., *Cardioembolic but not other stroke subtypes predict mortality independent of stroke severity at presentation*. *Stroke Res Treat*, 2011. **2011**: p. 281496.
43. Bruno, A., et al., *Stroke size correlates with functional outcome on the simplified modified rankin scale questionnaire*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013. **22**(6): p. 781-3.
44. Melkas, S., et al., *Small-vessel disease relates to poor poststroke survival in a 12-year follow-up*. *Neurology*, 2011. **76**(8): p. 734-9.
45. Amort, M., et al., *Etiological classifications of transient ischemic attacks: subtype classification by TOAST, CCS and ASCO--a pilot study*. *Cerebrovasc Dis*, 2012. **33**(6): p. 508-16.
46. Cabral, N.L., et al., *Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995-2006*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. **80**(7): p. 749-54.

47. Cabral, N.L., et al., *Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(7): p. 755-61.
48. Sprigg, N., et al., *Early recovery and functional outcome are related with causal stroke subtype: data from the tinzaparin in acute ischemic stroke trial*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2007. **16**(4): p. 180-4.
49. Sirimarco, G., et al., *Overlap of Diseases Underlying Ischemic Stroke: The ASCOD Phenotyping*. Stroke, 2013.
50. Shang, W. and J. Liu, *Stroke subtype classification: a comparative study of ASCO and modified TOAST*. J Neurol Sci, 2012. **314**(1-2): p. 66-70.
51. Wolf, M.E., et al., *Comparison of the new ASCO classification with the TOAST classification in a population with acute ischemic stroke*. J Neurol, 2012. **259**(7): p. 1284-9.
52. al., O.e., *Vascular risk prediction of stroke subtype*. 2013.
53. Marnane, M., et al., *Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study*. Stroke, 2010. **41**(8): p. 1579-86.
54. Chatzikonstantinou, A., M.E. Wolf, and M.G. Hennerici, *Ischemic stroke in young adults: classification and risk factors*. J Neurol, 2012. **259**(4): p. 653-9.
55. Larrue, V., et al., *Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults*. Neurology, 2011. **76**(23): p. 1983-8.
56. Cotter, P.E., M. Belham, and P.J. Martin, *Towards understanding the cause of stroke in young adults utilising a new stroke classification system (A-S-C-O)*. Cerebrovasc Dis, 2012. **33**(2): p. 123-7.
57. Yesilot Barlas, N., et al., *Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study*. Eur J Neurol, 2013.
58. Nedeltchev, K., et al., *Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(2): p. 191-5.
59. Suto, Y., et al., *Long-term prognosis of patients with large subcortical infarctions*. Eur Neurol, 2009. **62**(5): p. 304-10.
60. Weimar, C., et al., *Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke*. J Neurol, 2002. **249**(7): p. 888-95.
61. Ay, H., *Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2010. **10**(1): p. 14-20.
62. Goldstein, L.B., et al., *Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification Using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria Editorial Comment : Classifying the Mechanisms of Ischemic Stroke*. Stroke, 2001. **32**(5): p. 1091-1097.
63. Cotter, P.E., S. Agarwal, and P.J. Martin, *Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults*. Neurology, 2011. **77**(21): p. 1932-3.
64. Jackson, C. and C. Sudlow, *Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts*. Stroke, 2005. **36**(4): p. 891-901.
65. Burke, E., et al., *A multimodal approach to understanding motor impairment and disability after stroke*. J Neurol, 2014.
66. Balu, S., *Differences in psychometric properties, cut-off scores, and outcomes between the Barthel Index and Modified Rankin Scale in pharmacotherapy-based stroke trials: systematic literature review*. Curr Med Res Opin, 2009. **25**(6): p. 1329-41.
67. Kwiatkowski, T.G., et al., *Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year*. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. N Engl J Med, 1999. **340**(23): p. 1781-7.
68. Steiner, T., et al., *The ECASS 3-hour cohort. Secondary analysis of ECASS data by time stratification*. ECASS Study Group. European Cooperative Acute Stroke Study. Cerebrovasc Dis, 1998. **8**(4): p. 198-203.

69. Hacke, W., et al., *The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase*. *Stroke*, 2005. **36**(1): p. 66-73.
70. Dennis, M., et al., *Determining the modified Rankin score after stroke by postal and telephone questionnaires*. *Stroke*, 2012. **43**(3): p. 851-3.
71. Janssen, P.M., et al., *Comparison of telephone and face-to-face assessment of the modified Rankin Scale*. *Cerebrovasc Dis*, 2010. **29**(2): p. 137-9.
72. Irewall, A.L., et al., *Implementation of telephone-based secondary preventive intervention after stroke and transient ischemic attack - participation rate, reasons for nonparticipation and one-year mortality*. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2014. **4**(1): p. 28-39.
73. Amarenco, P., et al., *The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping)*. *Cerebrovasc Dis*, 2013. **36**(1): p. 1-5.

7. Danksagung

Mein Dank gilt zuerst Herrn Prof. Dr. Martin Dichgans für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Ein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern, Frau Dr. Vera Zietemann und Herrn Dr. med. Frank Wollenweber, für die überaus engagierte Betreuung bei der Ausarbeitung meiner Arbeit und bei statistischen Fragen.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der Datengewinnung und Patientenrekrutierung danke ich besonders den Study Nurses Frau Margit Deschner, Frau Angelika Dörr und Frau Adelgunde Zollver.

Des Weiteren danke ich Herrn Timo Hasselwander für die Unterstützung bei der Dokumentation der Daten.

8. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation selbständig angefertigt habe und mich keiner weiteren Hilfsmittel, außer den Angegebenen, bedient habe. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen. Die hier vorgelegte Dissertation wurde nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

Mareike Schmitt