

Aus der Klinik für Neurologie

(Prof. Dr. med. M. Bähr)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss der endovaskulären Therapie mit
und ohne intravenöse Thrombolyse auf
die Kognition bei Patienten mit gutem
funktionellen Outcome nach
ischämischem Schlaganfall**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Philipp Ettelt

aus

Gelsenkirchen

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. J. Liman

Ko-Betreuer/in: PD Dr. D. Behme

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. J. Liman

Ko-Referent/in: PD Dr. D. Behme

Drittreferent/in: Prof. Dr. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 08.06.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss der endovaskulären Therapie mit und ohne intravenöse Thrombolyse auf die Kognition bei Patienten mit gutem funktionellen Outcome nach ischämischem Schlaganfall" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 16.11.2020

.....

(Philipp Ettelt)

Daten, auf denen diese Arbeit basiert, wurden teilweise an folgender Stelle veröffentlicht: „Bridging therapy is associated with improved cognitive function after large vessel occlusion stroke – an analysis of the German Stroke Registry“ in Neurol. Res. Pract. 2020 Jul 27;2(1):29.

Göttingen, den 16.11.2020

.....

(Philipp Ettelt)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | IV |
| Abkürzungsverzeichnis..... | V |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Der Schlaganfall | 1 |
| 1.2 Der ischämische Schlaganfall | 2 |
| 1.2.1 Epidemiologie und ökonomische Bedeutung | 2 |
| 1.2.2 Risikofaktoren | 2 |
| 1.2.3 Symptomatik und Diagnostik | 3 |
| 1.2.5 Akuttherapie | 4 |
| 1.3 Vaskuläre kognitive Beeinträchtigung und Demenz..... | 5 |
| 1.3.1 Schwierige Definition..... | 5 |
| 1.4 Post-Stroke-Demenz | 7 |
| 1.4.1 Hohe Prävalenz..... | 7 |
| 1.4.2 Diagnosestellung..... | 8 |
| 1.4.3 Pathophysiologische Überlegungen | 8 |
| 1.4.4 Eingeschränkte Therapiemöglichkeiten | 9 |
| 1.5 Thrombektomie und Kognition | 10 |
| 1.6 Bridging vs. Non-Bridging..... | 11 |
| 1.7 Ziel der Studie..... | 11 |
| 2 Methodik | 12 |
| 2.1 Patientenkollektiv..... | 12 |
| 2.2 Gruppenbildung..... | 15 |
| 2.3 Statistik | 16 |
| 2.3.1 Deskriptive Statistik und univariate Analyse | 16 |
| 2.3.2 Fehlende Werte und Imputationsmethoden..... | 16 |
| 2.3.3 Lineare Regression..... | 16 |
| 2.3.4 Multivariate logistische Regression | 17 |
| 3 Ergebnisse..... | 18 |
| 3.1 Patientenkollektiv..... | 18 |
| 3.1.1 Fehlende Werte | 18 |

| | |
|---|------------------------------------|
| 3.2 Patientengruppe mit $mRS \leq 2$ | 19 |
| 3.2.1 Baseline-Charakteristika..... | 19 |
| 3.2.2 Rekanalisation und Entlassung..... | 23 |
| 3.2.3 Follow-up nach 90 Tagen..... | 24 |
| 3.2.4 Lineare Regression..... | 25 |
| 3.2.5 Multivariate logistische Regression | 26 |
| 3.3 Patientengruppe mit $mRS = 0$ | 29 |
| 3.3.1 Gruppencharakteristika $mRS = 0$ | 29 |
| 3.3.2 Follow-up an Tag 90 | 30 |
| 3.3.3 Lineare Regression..... | 31 |
| 3.3.4 Multivariate logistische Regression | 32 |
| 3.4 Infarktlokalisierung und Kognition | 34 |
| 4 Diskussion..... | 39 |
| 4.1 Bridging-Lyse und Kognition..... | 39 |
| 4.2 Prävalenz eines CI nach Schlaganfall | 42 |
| 4.3 Schweregrade des CI | 43 |
| 4.4 Limitationen und Bewertung der Ergebnisse | 44 |
| 5 Zusammenfassung..... | 46 |
| 6 Literaturverzeichnis | 48 |
| Lebenslauf..... | Fehler! Textmarke nicht definiert. |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Einteilung der VaCI nach VICCCS (Abkürzungen s. Text) | 6 |
| Abbildung 2: Ätiologische Einteilung des VaCI nach Zhang et al..... | 7 |
| Abbildung 3: Ausschlusskriterien für die IVT | 19 |
| Abbildung 4: Verteilung der NOAKs in der ET-IVT-Gruppe | 21 |
| Abbildung 5: NIHSS bei Aufnahme..... | 22 |
| Abbildung 6: Zeit von Symptombeginn bis zur Ankunft im Krankenhaus | 22 |
| Abbildung 7: Zeit von Ankunft bis zur Rekanalisation | 23 |
| Abbildung 8: Erreichter mTICI-Score in beiden Gruppen..... | 23 |
| Abbildung 9: MoCA-Punktwert nach 90 Tagen | 24 |
| Abbildung 10: Beschäftigung vor und 90 Tage nach Schlaganfallereignis..... | 24 |
| Abbildung 11: Schweregrad des Cognitive Impairments nach 90 Tagen im Vergleich | 29 |
| Abbildung 12: MoCA-Punktwert nach 90 Tagen (mRS = 0) | 31 |
| Abbildung 13: Schweregrad des Cognitive Impairment nach 90 Tagen im Vergleich (mRS = 0) | 34 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls | 3 |
| Tabelle 2: Modified Rankin Scale nach van Swieten et al. (1988)..... | 13 |
| Tabelle 3: mTICI-Score nach Zaidat Osama et al. (2013)..... | 14 |
| Tabelle 4: Interpretation von R^2 nach Cohen 1988..... | 17 |
| Tabelle 5: Fehlende Patientendaten | 18 |
| Tabelle 6: Patientencharakteristika und Risikofaktoren ($mRS \leq 2$) | 20 |
| Tabelle 7: Schlaganfallätiologie und -lokalisierung ($mRS \leq 2$)..... | 20 |
| Tabelle 8: Blutverdünnende Baseline-Medikation ($mRS \leq 2$)..... | 21 |
| Tabelle 9: Einfluss der Variablen auf den 90-Tage-MoCA-Punktwert ($mRS \leq 2$)..... | 26 |
| Tabelle 10: Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 26 Pkt; $mRS \leq 2$)..... | 27 |
| Tabelle 11: Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 23 Pkt; $mRS \leq 2$)..... | 28 |
| Tabelle 12: Gruppencharakteristika $mRS = 0$ | 30 |
| Tabelle 13: Einfluss der Variablen auf den 90-Tage-MoCA ($mRS = 0$) | 32 |
| Tabelle 14: Einfluss der Variablen auf ein CI ($mRS = 0$)..... | 33 |
| Tabelle 15: Relevante Differenzen in den einzelnen Subgruppen..... | 35 |
| Tabelle 16: Einfluss der Variablen in den Subgruppen auf den 90-Tage-MoCA..... | 37 |
| Tabelle 17: Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 26 Pkt) in den Subgruppen | 38 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| A. | Arteria |
| ACI | Arteria carotis interna |
| ACM | Arteria cerebri media |
| Art. | Arteriell |
| ASPECT | <i>alberta stroke program early CT score</i> |
| CC | <i>complete case</i> |
| CCA | <i>complete case analysis</i> |
| CI | <i>cognitive impairment</i> |
| CRF | <i>case report form</i> |
| CT | Computertomografie |
| CTA | <i>computed tomography angiography</i> |
| EEG | Encephalogramm |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESUS | <i>embolic stroke of undetermined source</i> |
| ET | Endovaskuläre Therapie |
| GD | Gemischte Demenz |
| GSR-ET | <i>german stroke registry-endovascular treatment</i> |
| IQCODE | <i>informant questionnaire for cognitive decline in the elderly</i> |
| IQR | <i>interquartile-range</i> |
| IVT | Intravenöse Therapie |
| LVOS | <i>large vessel occlusion stroke</i> |
| MAR | <i>missing at random</i> |
| MCI | <i>mild cognitive impairment</i> |
| MID | Multi-Infarkt-Demenz |
| MMST | Mini-Mental-Status-Test |
| MoCA | <i>montreal cognitive assessment</i> |
| mRS | <i>modified rankin scale</i> |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| mTICI | <i>modified treatment in cerebral ischemia score</i> |

| | |
|--------------|---|
| NIHSS | <i>national institutes of health stroke scale</i> |
| NOAK | Neue orale Antikoagulation |
| PET | <i>positron emission computed tomography</i> |
| PSCI | <i>post stroke cognitive impairment</i> |
| PSD | <i>post stroke dementia</i> |
| rtPA | <i>recombinant tissue plasminogen activator</i> |
| SivD | Subkortikale ischämisch vaskuläre Demenz |
| SPECT | <i>single photon emission computed tomography</i> |
| TEE | Transösophageale Echokardiografie |
| TIA | Transitorisch ischämische Attacke |
| TMT | <i>trail making test</i> |
| TOAST | <i>trial of org 10172 in acute stroke treatment</i> |
| TTE | Transthorakale Echokardiografie |
| VaCI | <i>vascular cognitive impairment</i> |
| VaD | <i>vascular dementia</i> |
| VHF | Vorhofflimmern |

1 Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

Der Schlaganfall ist definiert durch eine akute Durchblutungsstörung im Versorgungsbereich eines Hirngefäßes mit einer Minderversorgung des damit verknüpften Hirnbereiches an Sauerstoff und Glukose. Als Folge der Ischämie kommt es zu Symptomen der Nervenzellfunktionsstörung mit z. B. sensiblen oder motorischen Ausfällen, Sehstörungen und Sprach- oder Sprechstörungen. Aber auch weniger spezifische Symptome wie Schwindel, Desorientiertheit oder Wesensveränderungen können auf einen Schlaganfall hinweisen.

Unterschieden werden ischämische von hämorrhagischen Schlaganfällen, wobei erstere deutlich häufiger auftreten (ca. 80%) und durch den akuten Verschluss oder der hämodynamisch relevanten Stenose einer hirnversorgenden Arterie gekennzeichnet sind (Feigin et al. 2015). Ätiologisch kommen dabei makroangiopathische (Gefäßstenosen bzw. Thrombosen) und mikroangiopathische Ursachen, neben der häufigen kardiogenen- oder arterioarteriellen Embolie, als Auslöser eines ischämischen Schlaganfalls in Frage. Andere seltenere Ursachen sind z. B. Gefäßdissektionen, Vaskulitiden und Koagulopathien (DGN 2017). Eine weitere Gruppe bilden die sogenannten embolischen Schlaganfälle unbekannter Ursache (*Embolic Stroke of Undetermined Source*, ESUS) (Adams et al. 1993), die rund ein Viertel aller ischämischen Schlaganfälle ausmachen und als nicht lakunäre Schlaganfälle ohne Nachweis von proximalen Gefäßstenosen oder einer kardioembolischen Ursache definiert sind (Hart et al. 2014). In ca. 25% der Fälle werden mehrere, konkurrierende Erkrankungen als ursächlich angenommen (Sirimarco et al. 2013).

Hämorrhagische Infarkte machen etwa 20% aller Schlaganfälle aus und umfassen intrazerebrale, sowie subarachnoidale Blutungen. Epidurale- oder Subdurale Blutungen sind meist Folge eines traumatischen Geschehens, während intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen durch rupturierte Aneurysmen oder andere Gefäßmalformationen, sowie häufig durch eine Gefäßruptur kleiner thalamischer Arterien (meist bei der Kombination Arteriosklerose mit arterieller Hypertonie als sog. Loco-typico-Blutung im Stammganglienbereich auftretend) verursacht werden. Neben der akuten Unterversorgung mit Nährstoffen kommt es gerade bei Blutungen häufig zu einer Schädigung durch die lokale Druckerhöhung, sowie zu einer sekundären Schädigung des Hirngewebes durch das extravasale Blut. Hier seien insbesondere Vasospasmen genannt, die durch vasoaktive Substanzen im Blutabbauprozess nach einigen Tagen auftreten können und sekundär zu zerebralen Ischämien führen können.

Auch Thrombosen der cerebralen venösen Gefäße werden streng genommen mit zu der Gruppe der Schlaganfälle gerechnet, wobei ihnen der kleinste Anteil zukommt (0,5-1%). Die klinische Symptomatik äußert sich hierbei häufig sehr variabel und erschwert bzw. verzögert manches mal eine rasche Diagnosestellung und Therapie.

1.2 Der ischämische Schlaganfall

1.2.1 Epidemiologie und ökonomische Bedeutung

Der ischämische Schlaganfall ist neben der koronaren Herzerkrankung und malignen Neoplasien eine der häufigsten Todesursachen weltweit (Lozano et al. 2012) und hauptverantwortlich für bleibende körperliche Behinderungen mit Pflegebedürftigkeit und Abhängigkeit (Strong et al. 2007; Feigin et al. 2015). Hinzu kommt eine immense jährliche Belastung des Gesundheitssystems durch Behandlungs- und Rehabilitationskosten, die durch Schlaganfälle verursacht werden. So werden die Kosten pro Patienten mit erstmaligem ischämischem Schlaganfall in Deutschland im ersten Jahr auf ca. 18500 € geschätzt, die lebenslangen Kosten liegen dabei über 40000 € (Kolominsky-Rabas et al. 2006). Indirekte Kosten, die z. B. durch eine frühzeitige Erwerbsunfähigkeit oder unentgeltliche Angehörigenpflege entstehen, sind hierbei noch nicht einmal eingeschlossen, sodass von weit höheren volkswirtschaftlichen Kosten ausgegangen werden muss (ebd.).

Die Prävalenz des ischämischen Schlaganfalls ist in den letzten Jahren in Deutschland zwar konstant geblieben (Busch et al. 2013), jedoch wird durch eine steigende Lebenserwartung in den nächsten Jahren im europäischen Raum eine Steigerung der Schlaganfall-Fälle von einer Million pro Jahr (Hankey und Warlow 1999) bis auf 1,5 Millionen pro Jahr bis 2025 erwartet (Truelsen et al. 2006).

Trotz insgesamt verbesserter Behandlungsmöglichkeiten ist die Beeinträchtigung von Patienten nach einem Schlaganfall weiterhin hoch. Über die Hälfte der Schlaganfallpatienten verbleiben körperlich abhängig und zwei Drittel leiden nach fünf Jahren noch an neurologischen Beeinträchtigungen (Feigin et al. 2010; Miller et al. 2010).

1.2.2 Risikofaktoren

Unterschieden werden modifizierbare (z. B. Lebensstil) von nicht modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten), sowie langfristige- (z. B. langjährige Erkrankungen) von kurzfristigen Risikofaktoren (z. B. Infektionen, Stress) oder Triggern, die einen Schlaganfall begünstigen (Boehme et al. 2017). Eine internationale Studie von 22 teilnehmenden Ländern (INTERSTROKE) konnte zeigen, dass zehn modifizierbare

Risikofaktoren mit einem 90%igen Schlaganfallrisiko assoziiert sind (O'Donnell et al. 2010). Allen et al. gehen davon aus, dass einfache Lifestyle-Veränderungen ca. 80 % der Stroke-Ereignisse verhindern könnten (Allen und Bayraktutan 2008). Als wichtigster modifizierbarer Risikofaktor wird dabei der art. Hypertonus angesehen, dessen konsequente Einstellung 70 – 80% der Schlaganfälle verhindern könnte (Law et al. 2009; Kjeldsen et al. 2017).

Die modifizierbaren wie nicht modifizierbaren Risikofaktoren sind nochmals in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

| Modifizierbare Risikofaktoren | Nicht modifizierbare Risikofaktoren |
|---|--|
| Hypertonus, Rauchen, Adipositas, Diät und Ernährungsgewohnheiten, körperliche Inaktivität, Hyperlipidämie, Diabetes, Alkoholabusus, Vorhofflimmern und andere Herzerkrankungen, postmenopausale Hormontherapie, Obstruktive Schlafapnoe | Alter, Geschlecht, Herkunft, genetische Faktoren |

1.2.3 Symptomatik und Diagnostik

Je nach Lokalisation des Infarktareals wird der Schlaganfall klinisch apparent durch motorische oder sensible Ausfälle einer Körperseite bzw. im Gesichtsbereich. Kommt es zur Störung der Zungenmotilität oder des Schluckaktes, nennt man dies eine Dysarthrie bzw. Dysphagie. Bei Störungen der Sprache trotz intakter Sprechorgane, wird von einer sog. Aphasie gesprochen.

Die Quantifizierung neurologischer Ausfälle und damit eine Einteilung des Schweregrad eines Schlaganfalls erfolgt mit dem *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), einem Testbogen mit elf Kategorien, in denen jeweils ein Punktwert von null bis maximal vier Punkten erreicht werden kann. Eine höhere Punktzahl zeigt dabei stärkere neurologische Defizite an. Der theoretisch maximal erreichbare Punktwert liegt bei 42 Punkten. Die abgebildeten Bereiche umfassen dabei motorische und sensible Ausfälle, Sprach- und Sprechstörungen, Sehstörungen, Wachheit und Orientierung, sowie Extinktionsphänomene (Neglect) (Brott et al. 1989). Dieses weit angewandte Testinstrument zeigt nicht nur eine gute Validität und Reliabilität (Goldstein et al. 1989), sondern der Punktwert ist auch ein Marker für das klinische Outcome nach einem Schlaganfall. So konnte bei nicht lakunären Schlaganfällen gezeigt werden, dass ein Punktwert über 16 signifikant häufiger mit einem schlechteren Outcome und Tod assoziiert ist, während

ein Punktwert unter sechs Punkten im NIHSS auf ein günstigeres Outcome oder eine vollständige Rehabilitation hinweisen (Adams et al. 1999).

In der Akutdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls steht die schnelle und informative Bildgebung mittels Computertomografie (CT) mit oder ohne Angiografie bzw. Kernspintomografie (MRT) zur möglichst zeitnahen Akuttherapie nach dem Motto *time is brain* im Vordergrund (Szabo et al. 2005). Neben dem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung geht es dabei vorwiegend um die Detektion von minderversorgtem Hirngewebe (*tissue at risk*), was ohne adäquate Perfusion zu infarzieren droht (Penumbra) und ggf. durch eine rasche Thrombolyse oder Thrombektomie erfolgreich behandelt werden könnte.

1.2.5 Akuttherapie

Die Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls hat sich in der letzten Zeit deutlich gewandelt. Während 1996 in den USA erstmals der rekombinante Gewebs-Plasminogen Aktivator (rtPA: *recombinant tissue plasminogen activator*) zur Thrombolyse in der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls innerhalb eines Zeitfensters von drei Stunden nach Symptombeginn zugelassen wurde (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995), führten weitere Studien, die den klinischen Nutzen der medikamentösen Thrombolyse (IVT: intravenöse Thrombolyse) sogar über das Drei-Stunden-Zeitfenster hinaus bestätigen konnten, zu der Zulassung in Europa im Jahr 2002 (Hacke et al. 2004). Bedenken über erhöhte Blutungsrisiken bei einem Patientenalter über 80 Jahren konnten weitestgehend ausgeräumt werden (IST-3 collaborative group et al. 2012), die Datenlage zur breiten Anwendung von rtPA überzeugte durch ein besseres funktionelles Outcome, Überleben und Unabhängigkeit nach Schlaganfall in der mit rtPA behandelten Patientengruppe (Wardlaw et al. 2012). Allerdings liegt gerade bei Patienten mit proximalen cerebralen Gefäßverschlüssen (LVOS: *large vessel occlusion stroke*) eine deutlich erniedrigte Rekanalisationsrate nach rtPA und distale Embolisation in 34% der Fälle vor (del Zoppo et al. 1992; Alexandrov und Grotta 2002). Mittels intraarterieller Applikation von rtPA sollte bei LVOS eine bessere Rekanalisationsrate erzielt werden und das klinische Outcome verbessert werden (del Zoppo et al. 1998; Bivard et al. 2013; Rahme et al. 2013; Ma et al. 2015). Über diesen angiografischen Therapieansatz wurden Optionen zur mechanischen Thrombektomie (ET: endovaskuläre Therapie) eingeführt. Mittels Stent-Retrievern soll die Entfernung des Thrombus bei LVOS erreicht werden (Singh et al. 2013). Nach erstmals enttäuschenden Studienergebnissen aufgrund schlechter Patientenselektion und Zeitverzug, sowie Gebrauch von Devices der ersten Generation (Bivard et al. 2013; Qureshi et al. 2014), konnte in späteren Studien die ET bei ausgewählten Patientenkollektiven als effektiv und sicher herausgestellt werden (Berkhemer et al. 2015;

Campbell et al. 2015; Goyal et al. 2015; Jovin et al. 2015; Saver et al. 2015) und wird aktuell als Goldstandard bei Patienten mit LVOS angesehen (Wahlgren et al. 2016). Neuere Studien weisen sogar auf einen Benefit der Thrombektomie jenseits des sechsständigen Zeitfensters unter Berücksichtigung der Hirnperfusion hin (Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2018).

1.3 Vaskuläre kognitive Beeinträchtigung und Demenz

1.3.1 Schwierige Definition

Das breite und heterogene Spektrum der kognitiven Störungen aufgrund cerebrovaskulärer Erkrankungen wurde in den letzten Jahren ebenso heterogen von verschiedenen Autoren beschrieben, wie unterschiedliche diagnostische Tools und Messmethoden angewandt wurden (Skrobot et al. 2018). Verschiedene Expertengruppen benutzten eine unterschiedliche Terminologie und diagnostische Protokolle, wobei diese untereinander nicht austauschbar waren (Chui et al. 2000; Pohjasvaara et al. 2000). So wurden die Begriffe *Post Stroke Cognitive Impairment* (PSCI) und *Post Stroke Demenz* (PSD) beispielsweise bislang anhand der Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* in der vierten Version (DSM-IV) für eine Demenz geprägt (Pohjasvaara et al. 2000) und beinhalteten neben den obligaten mnesticen Störungen mindestens eine weitere Beeinträchtigung im Sinne einer Aphasie, Apraxie, Agnosie oder eines dysexekutiven Syndroms. Da nach einem Schlaganfall allerdings auch Beeinträchtigungen ohne mnesticen Störungen häufig auftreten, wird in der neueren Einteilung in der fünften Auflage (DSM-V) nicht mehr von Demenzen, sondern lediglich von neurokognitiven Störungen gesprochen, die aber durchaus weiter gefasst werden und schon Frühformen mit detektieren sollen (Maier und Barnikol 2014).

Im Rahmen der *Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study Guideline* (VICCCS) sollte im Expertenkonsens eine einheitliche Definition und Empfehlung zur Diagnose einer sog. vaskulären Demenz (VaD: *Vascular Dementia*) bzw. der vaskulären kognitiven Beeinträchtigung (VaCI: *Vascular Cognitive Impairment*) veröffentlicht werden (Skrobot et al. 2018). Nach dieser Definition wird ein *mild VaCI* von einem *major VaCI* unterschieden, wobei eine Beeinträchtigung in einer kognitiven Domäne, die zu einer signifikanten Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens führt, bereits zur Diagnose eines *major VaCI* ausreicht. Als weiteres Kriterium gilt daneben ein kernspintomografisches Korrelat für eine cerebrovaskuläre Erkrankung (Skrobot et al. 2018). Hier können kortikale Läsionen oder eine signifikante Atrophie der grauen Hirnsubstanz Hinweise auf ein VaCI geben. Weitere funktionelle bildgebende Verfahren, die in der Diagnostik genutzt werden können, reichen vom

Elektroencephalogramm (EEG) bis zur *single photon emission computed tomography* (SPECT) und *positron emission computed tomography* (PET), sowie funktioneller MRT (Zhang et al. 2019).

Patienten mit einem *major VaCI* werden anhand dieser Definition in drei Unterformen klassifiziert. An erster Stelle steht dabei die subkortikale ischämische vaskuläre Demenz (SivD). Kleinere lakunäre Infarkte und ischämische Läsionen der weißen Hirnsubstanz sind das bildmorphologische Korrelat dieser Erkrankung der kleinen Hirngefäße. Es umfasst die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) und den Morbus Binswanger. Davon abgegrenzt steht die sog. Multi-Infarkt-Demenz (MID): multiple, größere kortikal gelegene Infarkte führen zu dem klinischen Bild der Multi-Infarkt Demenz. Eine dritte große Gruppe von Demenzen, die man als Mischform bezeichnen würde und eher eine Kombination von VaCI und neurodegenerativen Prozessen (wie z. B. den Morbus Alzheimer oder die Lewy-Body-Demenz) darstellt, wird als gemischte Demenz (GD) bezeichnet. Neben diesen drei Demenzformen steht als vierte Unterform der VaCI die große Gruppe der PSD bzw. PSCI. Eine Übersicht über die Einteilung der VICCCS bietet Abbildung 1.

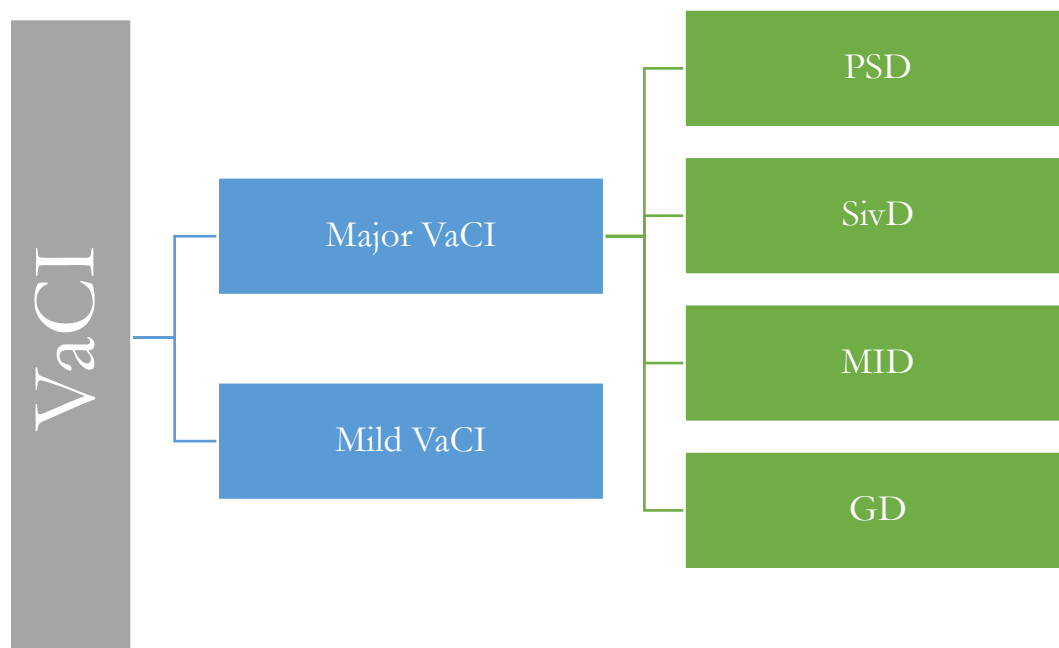


Abbildung 1: Einteilung der VaCI nach VICCCS (Abkürzungen s. Text)

Eine alternative Einteilung schlagen Zhang et al. vor, indem sie die VaCI nach ätiologischen Gesichtspunkten einteilen. Dabei werden neben den ischämischen Ursachen die Gruppe der hämorrhagischen Faktoren, sowie die GD als eigenständige Gruppe erwähnt. Die ischämischen Ursachen eines VaCI werden hierbei noch einmal unterteilt in mikroangiopathische

Gefäßveränderungen und einer Post-Stroke-Demenz nach Verschluss einer großen cerebralen Arterie (LVOS), wie z. B. der Arteria cerebri media (ACM) (Zhang et al. 2019). Zum Vergleich stellen wir diese Einteilung in Abbildung 2 vor, wobei wir uns in dieser Arbeit jedoch an den Empfehlungen der VICCCS orientieren.

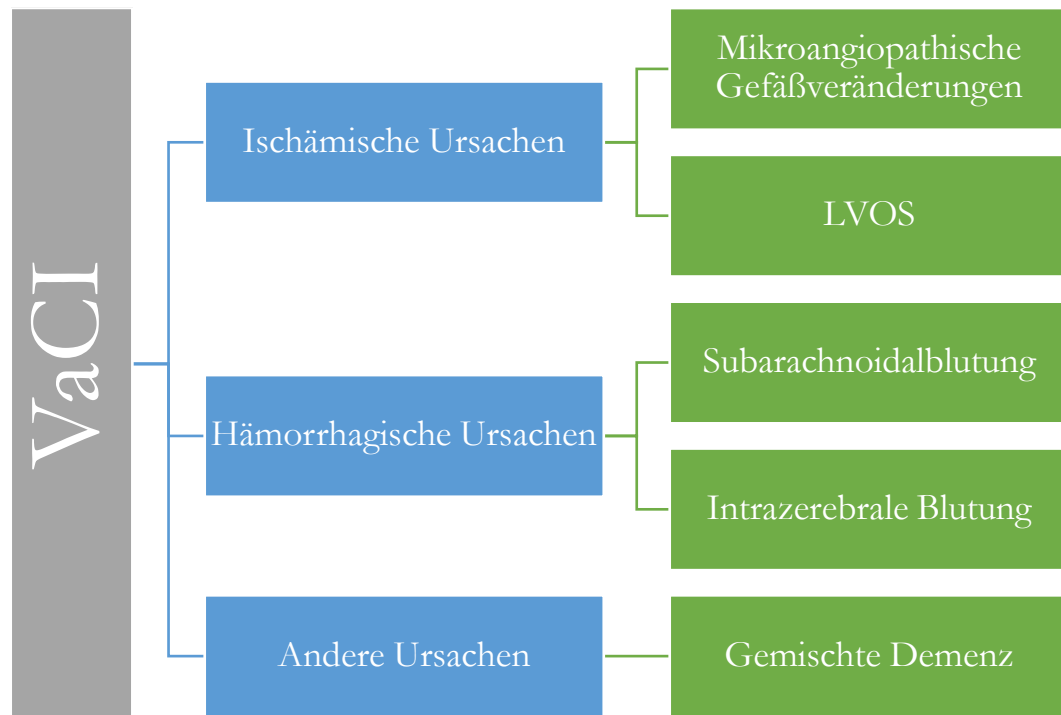


Abbildung 2: Ätiologische Einteilung des VaCI nach Zhang et al. (2019)

1.4 Post-Stroke-Demenz

Die große Gruppe der PSD wird nach Mijajlovic et al. definiert als jede Art von kognitiver Beeinträchtigung (PSCI) oder Demenz (PSD) mit temporalem Zusammenhang zu einem Schlaganfall (Mijajlović et al. 2017). Treten kognitive Beeinträchtigungen drei bis sechs Monate nach dem Indexereignis auf, so wird manchmal von dem sog. *early onset PSCI* gesprochen, während ein verzögertes Auftreten der Symptome über Monate und Jahre als *late onset PSCI* bezeichnet wird (Thingstad et al. 2018).

1.4.1 Hohe Prävalenz

30-50% der Patienten klagen über kognitive Beeinträchtigungen bis hin zur Demenz innerhalb des ersten Jahres nach einem ischämischen Schlaganfall (Tatemichi et al. 1994; Douiri Abdel et al. 2013; Jokinen et al. 2015; Mellon et al. 2015; Sexton et al. 2019). Im weiteren Verlauf steigt die Prävalenz sogar noch (del Ser et al. 2005). Studien zeigen außerdem, dass sich leichte

kognitive Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall im Verlauf häufiger zu einer manifesten Demenz entwickeln (Ivan Cristina et al. 2004; Narasimhalu et al. 2009; Mijajlović et al. 2017; Dichgans 2019). Die von Pendlebury et al. angegebene Inzidenz einer Demenz nach einem schweren Schlaganfall von 34,4% (Pendlebury und Rothwell 2019), würde nach den neuen DSM-V Kriterien sogar noch um weitere 38% ergänzt werden, wenn die kognitiven Störungen ohne Demenz mitberücksichtigt werden (Sexton et al. 2019). Sucht man in spezifischen, einzelnen kognitiven Domänen nach Beeinträchtigungen, so findet man bei über 70% der Patienten mit subakutem Schlaganfall in mindestens einer Domäne entsprechende Einschränkungen (Middleton et al. 2014).

1.4.2 Diagnosestellung

Trotz der hohen Prävalenz stellt sich im klinischen Alltag die Diagnostik und Behandlung von kognitiven Störungen nach einem Schlaganfallereignis schwierig dar (Jacova et al. 2012). Dabei zählen kognitive Störungen zu den Faktoren, die eine Behinderung und Pflegeabhängigkeit nach einem Schlaganfall begünstigen (Leys et al. 2005). Einschränkungen dieser Art führen bei Betroffenen nicht nur zu einer Reduktion der Lebensqualität, sondern auch zu einer erhöhten Mortalität nach Schlaganfall (Patel et al. 2002).

Häufig betroffene kognitive Domänen nach einem Schlaganfall sind: Aufmerksamkeit, Sprache und verbales Lernen, exekutive Funktionen und visuell-räumliche Fähigkeiten (Weinstein et al. 2014; Jokinen et al. 2015; Levine et al. 2018). Mnestiche Störungen sind zwar auch häufig anzutreffen, aber nicht obligat (Erkinjuntti et al. 2009). Aufgrund der häufig subtilen und mit zeitlicher Verzögerung apparenten Symptomatik, sind neurokognitive Störungen nach einem Schlaganfall erst in letzter Zeit zunehmend in den Fokus wissenschaftlichen Interesses gerückt (George et al. 2011; Lees R et al. 2012).

Mijajlović et al. empfehlen die Diagnose frühestens sechs Monate nach einem Schlaganfallereignis zu stellen, um frühe kognitive Beeinträchtigungen in der Akutphase des Schlaganfalls (die i. d. R. häufiger anzutreffen sind, jedoch nicht unbedingt persistieren müssen) nicht in die Diagnose mit einzubeziehen (Mijajlović et al. 2017). Zur Diagnosestellung sollten klinisch etablierte Assessments genutzt werden, wobei der sensitive Montreal Cognitive Assessment (MoCA) dem häufig genutzten Mini-Mental-Status-Test (MMST) vor allem zur Detektion von milden kognitiven Beeinträchtigungen überlegen scheint (Dong et al. 2010).

1.4.3 Pathophysiologische Überlegungen

Der Zusammenhang zwischen dem ischämischen Schlaganfall und einer Demenz ist zwar schon lange beschrieben (Fisher 1951; Dunne et al. 1986), aber noch längst nicht verstanden

(Pohjasvaara et al. 1998; Thingstad et al. 2018). Da sowohl der ischämische Schlaganfall, als auch kognitive Beeinträchtigungen eher Phänomene des höheren Alters sind, ist die genaue Differenzierung insbesondere der Kausalitäten nicht einfach. Pendlebury et al. konnten aber zeigen, dass das Schlaganfallereignis eine bereits beginnende (alterskorreliert-physiologische) kognitive Beeinträchtigung deutlich verschlechtert (Pendlebury und Rothwell 2009). Eine sekundäre Analyse der Framingham-Heart-Study kommt zu dem Schluss, dass die nach einem Schlaganfall auftretende Verschlechterung in mehreren Bereichen der Kognition nicht allein durch eine schlechtere kognitive Leistung vor dem Schlaganfallereignis oder durch begleitende häufig anzutreffende vaskuläre Risikofaktoren zu erklären ist (Weinstein et al. 2014). Naheliegender ist hier die Vermutung, dass durch den ischämischen Schlaganfall ein signifikanter Hirnsubstanzverlust eintritt, dessen Ausgleich durch das bereits gealterte, senile Gehirn nicht mehr ausreichend ist. Die funktionelle Reserve ist im Alter geringer, was sich auch an den Risikofaktoren für ein PSCI widerspiegelt: Hier werden neben dem Alter (> 65 Jahre) und vorbekannter kognitiver Einschränkung auch eine temporal betonte Hirnatrophie, rezidivierende ischämische Schlaganfälle, kardioembolische Infarkte und der bildgebende Nachweis von sog. *white matter lesions* genannt (Sachdev et al. 2009; Kalaria et al. 2016; Li et al. 2017; Mok et al. 2017; Levine et al. 2018). Dass dies nicht die alleinigen Mechanismen der Pathogenese sein können, zeigt die kürzlich im Lancet publizierte Studie, die bei Patienten mit einer einmaligen transitorisch-ischämischen-Attacke (TIA) nach fünf Jahren Beobachtungszeitraum ein immerhin 1,5-fach erhöhtes Demenzrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung belegen konnte (Pendlebury und Rothwell 2019). Definitionsgemäß handelt es sich bei einer TIA um eine passagere cerebrale Ischämie mit einem neurologischen Funktionsausfall von unter 24 Stunden. Von einem relevanten Hirnsubstanzverlust kann hier also keine Rede sein. Kontrovers diskutiert wird auch der Einfluss von erhöhtem oxidativem Stress, inflammatorischer Reaktion und endothelialer Dysfunktion nach einem Schlaganfall (Jin et al. 2010; Rothenburg et al. 2010; Kliper et al. 2013; Narasimhalu et al. 2015).

1.4.4 Eingeschränkte Therapiemöglichkeiten

In Anbetracht der Zahlen, dass mehr als die Hälfte aller Schlaganfall-Patienten nicht nur innerhalb der Akutphase, sondern auch weit darüber hinaus an kognitiven Störungen leidet, wird der Bedarf nach entsprechenden therapeutischen Maßnahmen deutlich. Psychologische Interventionen im Rahmen einer kognitiven Rehabilitation (Cicerone et al. 2011) zeigten zwar eine leichte Verbesserung der gesamten kognitiven Leistung, insbesondere in den Domänen Gedächtnis und Aufmerksamkeit, jedoch eher enttäuschende Ergebnisse in anderen Bereichen, wie zum Beispiel dem der exekutiven Funktionen (Merriman et al. 2019). Dabei sind aber gerade

die dysexekutiven Syndrome und das abstrakte Denken nach Schlaganfall ein unabhängiger Marker für langanhaltende kognitive Beeinträchtigungen (Nys et al. 2005; Park et al. 2015). Körperliche Aktivität scheint in dieser Domäne zumindest bei leichter kognitiver Beeinträchtigung einen verbessernden Effekt zu erreichen (Cumming et al. 2012; Oberlin Lauren et al. 2017). Korrelierend dazu scheint Aerobic ebenfalls einen positiven Effekt zu haben (Zheng et al. 2016). Neben den positiven Auswirkungen der körperlichen Aktivierung, werden einzelne Domänen auch durch PC-Trainingseinheiten adressiert (De Luca et al. 2018). Insgesamt ist die Studienlage hierzu allerdings sehr heterogen, sodass definitive Aussagen oder Empfehlungen für Rehabilitationsprogramme nach einem Schlaganfall mit kognitiver Beeinträchtigung schwierig sind (das Nair et al. 2016). Spezifische medikamentöse Therapien existieren aktuell nicht, einzelne Studien konnten einen positiven Effekt auf die Rehabilitation einer milden kognitiven Beeinträchtigung nach Schlaganfall durch das Hämodialysat Actovegin nachweisen (Kanowski et al. 1995; Derev'yannykh et al. 2008; Guekht et al. 2017), außerdem scheint das natürliche Biologikum einen neuroprotektiven Effekt aufzuweisen (Machicao et al. 2012).

Der therapeutische Nutzen aller dieser Maßnahmen zur Behandlung kognitiver Störungen nach einem Schlaganfall ist nach wie vor als gering einzustufen. Vor diesem Hintergrund erscheint es umso wichtiger, dass eine frühe, optimale Akuttherapie des Schlaganfalls stattfindet, um die Läsionslast nach einem Schlaganfall weitestgehend einzudämmen, da die Schlaganfallgröße mit einer Verschlechterung der Kognition nach einem Schlaganfall korreliert (Sachdev et al. 2006).

1.5 Thrombektomie und Kognition

Während der Vorteil der ET gegenüber der alleinigen IVT bei Patienten mit LVOS bislang nur an den Parametern Überleben, funktionelles Outcome, Unabhängigkeit und der Komplikationsrate gemessen wurde (Grech et al. 2015; Wahlgren et al. 2016; Kaesmacher et al. 2019a; Leng und Xiong 2019; McCarthy et al. 2019; Wollenweber et al. 2019), gab es nur wenige Studien mit anderen Endpunkten, wie z. B. dem kognitiven Outcome. Eine kürzlich im Lancet publizierte Studie konnte jedoch den Vorteil einer Thrombektomie versus einer alleinigen Lysetherapie hinsichtlich des kognitiven Outcomes bei einer Patientengruppe mit gutem funktionellem Outcome (definiert als ein Punktwert auf der modified-Rankin-Skala (mRS) kleiner oder gleich zwei) zeigen (López-Cancio et al. 2017). Die Analyse zeigte hier v. a. eine positive Auswirkung der Thrombektomie auf die Dimensionen Aufmerksamkeit und visuokonstruktive Fähigkeiten, sowie kognitive Flexibilität. Da dieser Effekt nicht bei Patienten nachweisbar war, die nach der Intervention körperliche Beeinträchtigungen zurückbehielten

(mRS größer zwei), sehen McCarthy et al. darin die Notwendigkeit, Faktoren zu verbessern, die zu einer funktionellen Unabhängigkeit nach Thrombektomie führen sollen (McCarthy et al. 2019). Zeitgleich konnten Xu et al. in einer prospektiven Studie mit 90 Patienten zeigen, dass endovaskulär behandelte Patienten neben den geringeren funktionellen Einschränkungen auch eine verbesserte kognitive Leistung (gemessen am MoCA und MMST nach 90 Tagen) gegenüber der Kontrollgruppe, die mit intravenöser Thrombolyse behandelt wurde, aufwies (Xu et al. 2017).

1.6 Bridging vs. Non-Bridging

In der Akutbehandlung des Schlaganfalls wird häufig die systemische Lysetherapie mit intravenösem Gewebeplasminogenaktivator mit der Thrombektomie kombiniert, dennoch ist für manche Patienten, bei denen Kontraindikationen für eine intravenöse Gabe von rtPA bestehen, die alleinige mechanische Thrombektomie eine erfolgsversprechende Behandlungsoption. Aktuell wird der zusätzliche Nutzen der systemischen Lysetherapie zur Thrombektomie (Bridging-Therapie) im Vergleich zur alleinigen Thrombektomie (Non-Bridging-Therapie) kontrovers diskutiert (Broeg-Morvay et al. 2016; Bellwald et al. 2017; Choi et al. 2018; Kaesmacher et al. 2019b). Neuere Studien weisen auf einen möglichen Nutzen der Bridging-Therapie in Bezug auf die Rekanalisationsrate und die funktionelle Unabhängigkeit hin, ohne dass die intrakranielle Blutungsrate in der Überbrückungsgruppe signifikant ansteigt (Katsanos und Tsivgoulis 2019; Pan et al. 2019). Eine Analyse der Daten der VISTA-Studie (*Virtual International Stroke Trials Archive*) lässt sogar den Schluss zu, dass Schlaganfallpatienten hinsichtlich der Kognition möglicherweise von einer Behandlung mit rtPA profitieren (Arba et al. 2017). Ob die Bridging-Therapie nun diesbezüglich gegenüber der Non-Bridging-Therapie zu bevorzugen ist, ist bislang noch nicht geklärt.

1.7 Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie ist die Evaluation der Auswirkungen der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls auf die spätere Kognition. Insbesondere soll in einem Patientenkollektiv mit gutem funktionellem Outcome der Zusammenhang zwischen der mechanischen Rekanalisationsrate und der späteren Kognition, sowie der Einfluss von Bridging- vs. Non-Bridging-Therapie auf die kognitive Leistung untersucht werden. Konkret interessiert uns die Frage nach einem Vorteil der Bridging-Therapie hinsichtlich der Prävalenz eines PSCI bzw. einer PSD.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Zur statistischen Analyse lag der komplette Datensatz des *German Stroke Registry Endovascular Treatment* (GSR-ET) vor. Hierbei handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, offene Beobachtungsstudie, in der zur Evaluierung der Sicherheit, Anwendbarkeit und Effektivität der interventionellen Therapieverfahren in der Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten, Patientendaten aus 25 Schlaganfallzentren gesammelt werden. Die vorliegende Datensammlung umfasste alle in die Studie eingeschlossenen Patienten von Juli 2015 bis April 2018. Abrufbar ist die Studie unter [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) mit der Identifikationsnummer: NCT03356392.

Einschlusskriterium der GSR-ET war eine klinische Schlaganfallsymptomatik mit dem Nachweis eines akuten großen Gefäßverschlusses der A. Carotis Interna (ACI), A. cerebri media (ACM) im M1- oder M2-Segment, oder ein Verschluss der A. basilaris, wobei zumindest der Versuch einer interventionellen Therapie mittels Katheter gestützten Thrombektomie erfolgt war. Ausschlusskriterium war ein Alter unter 18 Jahren.

Verschiedene Parameter wurden in dieser Studie mittels standardisiertem *Case Report Form* (CRF) erhoben. Hierzu gehörten die Baseline Parameter, wie Alter und Geschlecht des Patienten, Symptombeginn, Zeitpunkt und Wochentag der Vorstellung im Krankenhaus, sowie vaskuläre Risikofaktoren und Vormedikation. Außerdem wurde die funktionelle Einschränkung mit der modified Rankin Scale (mRS) bei Aufnahme bewertet. Hierbei handelt es sich um eine standardisierte Skala, die das Ausmaß und die Beeinträchtigung durch einen Schlaganfall eingeteilt in sechs Maßzahlen beschreibt, wobei ein Wert von null auf fehlende Symptome, ein Punktwert von sechs allerdings auf den Tod infolge des Schlaganfalls hinweist (Rankin 1957; van Swieten et al. 1988) (s. Tab.2).

Tabelle 2: Modified Rankin Scale nach van Swieten et al. (1988)

| Punkt- wert | Einschränkungen |
|----------------|--|
| 0 | Keine Symptome |
| 1 | Keine relevante Beeinträchtigung. Alltagsaktivitäten können trotz gewisser Symptome verrichtet werden. |
| 2 | Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt. |
| 3 | Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen. |
| 4 | Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen. |
| 5 | Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe. |
| 6 | Tod infolge des Apoplex. |

Die akute Schlaganfallsymptomatik wurde mit dem NIHSS quantifiziert. Daneben wurden die Bilddaten (CT, CT-Angiografie (CTA) oder MRT) bei Aufnahme erfasst. Frühinfarktzeichen wurden nach dem *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) bewertet, einem quantitativem Tool zur Einschätzung des Infarktausmaßes bei Infarkten im Stromgebiet der ACM anhand von zehn Punkten (Barber et al. 2000).

Anschließend wurde die erfolgte Therapie genau dokumentiert (IVT mit Startpunkt und Dosis, Zeitpunkt des Beginns der EVT, sowie benutztes Device, Art der Anästhesie und mögliche adverse events). Zum Abschluss der Intervention wurde die Reperfusion des betroffenen Gefäßes nach dem *modified Treatment in cerebral ischemia score* (mTICI) bewertet. Dieser Score entstand 2013 als Konsens auf der früher benutzten *Thrombolysis in Cerebral Infarction* (TICI)-Skala (Zaidat Osama O. et al. 2013). Die Reperfusionsgrade sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: mTICI-Score nach Zaidat Osama et al. (2013)

| Einteilung | Perfusion |
|------------|---|
| 0 | Keine Perfusion |
| 1 | Leichte Reperfusion mit weiterhin höhergradiger Okklusion und fehlender distaler Füllung |
| 2a | Anterograde Reperfusion mit weniger als der Hälfte der vorher nicht perfundierten distalen Gefäße |
| 2b | Anterograde Reperfusion mit mehr als der Hälfte der vorher nicht perfundierten distalen Gefäße |
| 3 | Komplette Reperfusion aller distal einsehbaren Äste |

Nach 24 Stunden erfolgte eine erneute Reevaluation mittels NIHSS, die Dokumentation etwaiger adverse events und eine Bildkontrolle des Kopfes (CT/MRT).

Zum Entlasszeitpunkt wurde die stationäre Aufenthaltsdauer, Entlassungsziel (Rehabilitation/häusliche Entlassung oder Heimversorgung), NIHSS und mRS bei Entlassung, sowie die letzte kraniale Bildgebung aufgezeichnet. Außerdem wurde neben der Registrierung von adverse events, die Einteilung des Schlaganfalls nach den in der *Trial-of-Org-10172-in-Acute-Stroke-Treatment*-Studie (TOAST-Kriterien) (Adams et al. 1993) vorgenommen. Hierbei erfolgt die Einteilung in die Gruppen Makro- oder Mikroangiopathie, kardial-embolische Genese, andere oder unbekannte Ätiologie.

Das letzte Follow-up fand nach 90 Tagen statt. Hierbei wurde wieder neben der funktionellen Einschätzung mittels mRS und der Dokumentation stattgehabter adverse events in der Zwischenzeit die Lebensqualität mit Hilfe des EQ-5D-5L-Fragebogens aufgezeichnet, der die Dimensionen Beweglichkeit, Selbstversorgung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerzen und Angst oder Niedergeschlagenheit des Patienten erfasst und die Probleme in diesen Bereichen abbilden soll. Entwickelt wurde dieser Fragebogen von der EuroQoL-Gruppe in den 90er Jahren und 2011 erweitert (EuroQoL Group 1990; Brooks 1996; Herdman et al. 2011).

Letztlich erfolgte die kognitive Beurteilung durch eine Erhebung des MoCA, eines Assessments, was nach verschiedenen kognitiven Qualitäten (mnestische, visuell-konstruktive, sprachliche, exekutive Funktionen, sowie Aufmerksamkeit) screenet und mit einem Gesamtscore bis zu 30 Punkten bewertet (Chiti und Pantoni 2014). Der Cutoff für ein sog. *Cognitive Impairment* liegt in der Standardversion des MoCA bei 26 von 30 Punkten, wobei in einigen Schlaganfall-Studien der optimale Cutoff in einem Stroke-Kollektiv bei 23 von 30 Punkten angesetzt wird (Mijajlović et al. 2017). Dieses Testverfahren wurde ebenfalls in der Visite nach 90 Tagen \pm 10 Tagen im Face-to-face-Kontakt erhoben und wie alle anderen Daten in ein webbasiertes CRF eingepflegt. Patienten, die durch Sprach- und Verständnisstörungen (z. B. schwere Aphasie, Fremdsprachlichkeit etc.) für eine MoCA-Testung ungeeignet waren, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

2.2 Gruppenbildung

Zunächst wurden im Rahmen dieser Studie Patienten mit einem 90 Tage mRS zwischen null und zwei Punkten aus der gesamten GSR-Datenbank selektiert. Weiterhin wurden nur Patienten mit einer Gedächtnistestung nach 90 Tagen der weiteren Analyse zugeführt. Verglichen wurden dabei eine Bridging- (ET+IVT) und eine Non-Bridging-Gruppe (ET-IVT). Anschließend wurden zum Vergleich Untergruppen gebildet, die gesondert analysiert wurden. Dazu gehörte eine funktionell unbeeinträchtigte Gruppe mit einem 90-Tage-mRS von null Punkten, sowie eine Subgruppenbildung nach Schlaganfalllokalisation. Hierbei wurde das vordere und hintere Stromgebiet gesondert betrachtet, außerdem wurden linkscerebrale mit rechtscerebralen Mediainfarkten verglichen.

Zur weiteren Differenzierung des *Cognitive Impairment* (CI) wurden Patientengruppen aufgrund des 90-Tage-MoCA-Punktwertes gebildet (0-9 Pkt: schweres CI; 10-17 Pkt: moderates CI; 18-25 Pkt: mildes CI; > 25 Pkt: kein CI). Dieser Einteilung liegt aktuell zwar noch keine wissenschaftliche Evidenz zu Grunde, da der MoCA in der klinischen Routine als Screening-Tool für *Mild Cognitive Impairment* (MCI) genutzt wird (Nasreddine et al. 2005), die Homepage offeriert jedoch diese Einteilung als mögliche Graduierung der Schwere eines CI (FAQ MoCA-Interpretation).

2.3 Statistik

2.3.1 Deskriptive Statistik und univariate Analyse

Der direkte Gruppenvergleich erfolgte durch deskriptive Statistiken. Kategoriale Größen wurden mit Mittelwerten und Standardabweichung, sowie absoluten Häufigkeiten angegeben. Stetige Größen wurden mittels Medians, Quartilen, Minimum und Maximum angegeben. Vergleichende Testverfahren zwischen ET+IVT- und ET-IVT-Gruppe wurden mittels Chi-Quadrat-Test, bei stetigen Variablen mit nichtparametrischen Methoden (Mann-Whitney-U-Test), durchgeführt.

2.3.2 Fehlende Werte und Imputationsmethoden

Fehlende Werte in Variablen des Datensets wurden mit einer eingehenden Datenanalyse ermittelt. Bei stetigen und kategorialen unabhängigen Variablen mit mehr als 10% fehlenden Werten wurde die in SPSS implementierte Funktion zur multiplen Imputation genutzt, um die fehlenden Werte mit einem Regressionsmodell zu berechnen (Little und Rubin 2002). Dabei werden 5 Imputationen berechnet und in der weiteren Datenanalyse mit einem Datenset aller vollständigen Fälle (*Complete Case*, CC) verglichen. In den weiteren Analysemethoden wird dann ein kombiniertes Modell aus den Imputationen und den CC-Daten erstellt. Dieses Verfahren wird in der Datenaufbereitung weitläufig angewendet und allgemein zum Umgang mit zufällig fehlenden Daten (*Missing at Random*, MAR) empfohlen (Little und Rubin 1989), da ein Ausschluss der Fälle mit fehlenden Daten (sog. *Complete Case Analysis*, CCA) zu einer stärkeren Verzerrung des Ergebnisses in der weiteren Analyse führen würde (Schafer 1999; Hohl 2007; Zhu 2014).

2.3.3 Lineare Regression

In der univariaten Testung wurden differente Variablen zwischen den Gruppen mit einem p-Wert von $< 0,3$ Punkten als prädiktiv für den stetigen Endpunkt „MoCA-Wert nach 90 Tagen“ gewertet und als unabhängige Confounder in einem vorwärts gerichteten Selektionsverfahren dem linearen Regressionsverfahren zugeführt. Hierbei wurde darauf geachtet, dass pro unabhängige Variable nicht wesentlich weniger als 20 Fälle vorliegen (Schneider et al. 2010). Ausreißer wurden mittels standardisierten Residuen ermittelt, wobei Fälle mit einer Abweichung von über drei Standarddifferenzen (SD) als Ausreißer klassifiziert wurden und nach einhergehender Analyse mittels Hebelwerten und Cook-Distanzen sich entweder für die weiteren Analyseverfahren als geeignet herausstellten oder mit Begründung von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Die Unabhängigkeit der Residuen wurde mittels Durbin-Watson-Statistik überprüft, wobei ein Wert um 2,0 gegen eine Autokorrelation

der Residuen spricht. Multikollinearität wurde mittels Pearson-Korrelationstabelle ausgeschlossen. Die Modellgüte wurde mit dem multiplen Determinationskoeffizient R^2 und korrigiertem R^2 nach den Cohen-Kriterien (Cohen 1988) folgendermaßen eingeteilt:

Tabelle 4: Interpretation von R^2 nach Cohen 1988

| R^2 | Interpretation von R^2 nach Cohen |
|-------|-------------------------------------|
| 0.02 | Geringe/schwache Varianzaufklärung |
| 0.13 | Mittlere/moderate Varianzaufklärung |
| 0.26 | Hohe/starke Varianzaufklärung |

Die Signifikanz des Modells wurde mittels Varianzanalyse (*Analysis of Variance*, ANOVA) kontrolliert.

2.3.4 Multivariate logistische Regression

Schließlich wurde die Bridging- und die Non-Bridging-Gruppe mit den möglichen Einflussfaktoren hinsichtlich eines CI einer multivariaten logistischen Regression unterzogen. Auch hier wurde die Modellgüte mittels (korrigiertem) R^2 und ANOVA klassifiziert. Alle Berechnungen erfolgten auf der Grundlage eines 5%igen Signifikanzniveaus.

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 26; IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt, die Niederschrift mit Word (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Grafiken wurden mit Excel (ebd.) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

2636 Patienten des GSR-ET-Datensatzes wurden bezüglich der o. g. Kriterien gescreent. Der 90-Tage-MoCA war bei 215 Patienten (8,1%) zuverlässig erhoben worden. Hiervon zeigten wiederum 166 Patienten (77,2%) wenig funktionelle Einschränkungen gemessen am mRS (0-2 Punkte) nach 90 Tagen, die der weiteren Analyse zugeführt werden konnten.

3.1.1 Fehlende Werte

Zu Beginn erfolgte eine eingehende Datenanalyse auf das Vorliegen fehlender Werte in den einzelnen Variablen. Hier fiel in der Bestimmung der Zeit zwischen Symptombeginn und Eintreffen im Krankenhaus eine fehlende Dateneingabe bei 50 Patienten (30,1%) auf. Außerdem war der initiale ASPECTS bei 38 Patienten (22,9%) und der NIHSS bei Entlassung bei 20 Patienten (12%) nicht erhoben worden. Für diese fehlenden Daten wurde die in SPSS implementierte multiple Imputationsmethode genutzt.

Tabelle 5: Fehlende Patientendaten

| Variable | Erhobene Daten | Fehlend | |
|-------------------------------|----------------|--------------|---------------|
| | | Anzahl Daten | Prozent Daten |
| Symptombeginn bis Aufnahme | 116 | 50 | 30,1 |
| ASPECTS | 128 | 38 | 22,9 |
| NIHSS bei Entlassung | 146 | 20 | 12 |
| Vormedikation mit ASS | 157 | 9 | 5,4 |
| Vormedikation mit Clopidogrel | 157 | 9 | 5,4 |
| Antikoagulation | 157 | 9 | 5,4 |
| Rauchen | 161 | 5 | 3,0 |
| mTICI nach ET | 165 | 1 | 0,6 |

3.2 Patientengruppe mit $mRS \leq 2$

3.2.1 Baseline-Charakteristika

Von den 166 eingeschlossenen Patienten wurden 103 (62%) initial mit einer systemischen Iv-Lyse vor der endovaskulären Intervention behandelt. Bei den übrigen 63 (38%) Patienten lagen entsprechende Ausschlusskriterien, wie ein Zeitfenster über 4,5 Stunden, eine bestehende Antikoagulation, ein bereits demarkiertes Infarktareal oder kürzlich stattgehabte operative Eingriffe vor. Die Gründe für einen Ausschluss von einer IVT sind in Abb. 3 grafisch zusammengefasst.

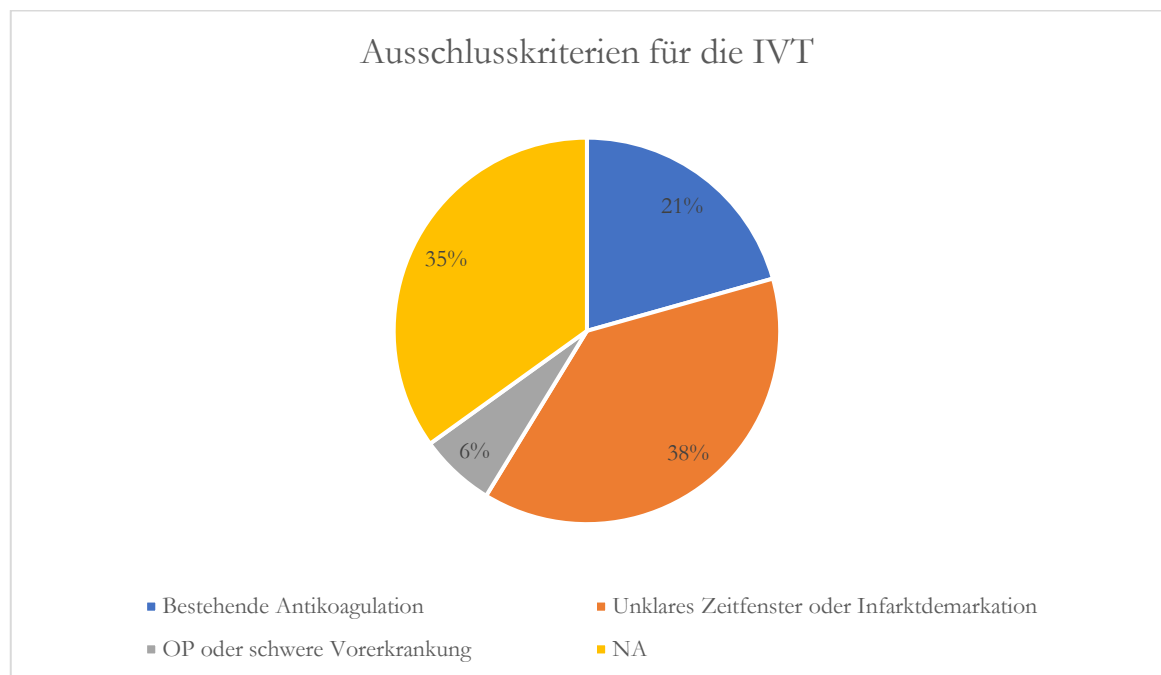


Abbildung 3: Ausschlusskriterien für die IVT

In die ET+IVT-Gruppe wurden 55 (53,4%) männliche und 48 (46,6%) weibliche Patienten eingeschlossen, während die ET-IVT-Gruppe 41 (61,9%) männliche und 24 (38,1%) weibliche Patienten umfasste. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (MW: $65 \pm 14,28$ SD; IQR: 53-76; Min.-Max.: 24-88) in der ET+IVT und bei 69 Jahren (MW: $67 \pm 11,18$ SD; IQR: 62-76; Min.-Max.: 29-86) in der ET-IVT Gruppe. Insgesamt zeigten beide Gruppen eine sehr homogene Verteilung hinsichtlich der Baseline Charakteristika, wobei der relative Anteil an Rauchern und an Patienten mit Vorhofflimmern in der ET-IVT-Gruppe überwog. Tabelle 6 vergleicht die Patientencharakteristika und kardiovaskulären Risikofaktoren der beiden Gruppen.

Tabelle 6: Patientencharakteristika und Risikofaktoren (mRS \leq 2)

| Variable | ET+IVT (n = 103) | ET-IVT (n = 63) | p-Wert |
|---|---------------------|--------------------|--------|
| Geschlecht (n, %) | | | 0,29 |
| männlich | 55 (53,4) | 39 (61,9) | |
| weiblich | 48 (46,6) | 24 (38,1) | |
| Alter (Median \pm SD) | 67 (\pm 14,28) | 69 (\pm 11,18) | 0,29 |
| Risikofaktoren (n, %) | | | |
| Art. Hypertonus | 69 (67) | 45 (71,4) | 0,55 |
| Nikotinkonsum | 27 (27,3) | 23 (37,1) | 0,19 |
| Diabetes mellitus | 17 (16,5) | 14 (22,2) | 0,36 |
| Dyslipidämie | 39 (37,9) | 23 (36,5) | 0,86 |
| Vorhofflimmern | 25 (24,3) | 21 (33,3) | 0,21 |

Nach ätiologischer Einordnung des Schlaganfallereignisses entsprechend der Klassifikation der TOAST-Studie und nach Schlaganfalllokalisation, ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen (Tab. 7).

Tabelle 7: Schlaganfallätiologie und -lokalisation (mRS \leq 2)

| Variable | ET+IVT (n = 103) | ET-IVT (n = 63) | p-Wert |
|--|---------------------|--------------------|--------|
| TOAST-Klassifikation (n, %) | | | |
| Makroangiopathie | 22 (21) | 16 (25) | 0,57 |
| Mikroangiopathie | 0 (0) | 1 (1) | 0,38 |
| Kardial-embolisch | 37 (36) | 27 (43) | 0,41 |
| Andere Ätiologie | 9 (9) | 2 (3) | 0,21 |
| Unklare Ätiologie | 23 (22) | 15 (24) | 0,85 |
| Schlaganfalllokalisation (n, %) | | | |
| Rechtscerebral | 56 (54) | 29 (46) | 0,44 |
| Linkscerebral | 34 (33) | 27 (43) | 0,44 |
| Vertebrobasilär | 13 (13) | 7 (11) | 0,99 |
| A. cerebri anterior | 1 (1) | 0 (0) | 0,99 |
| A. cerebri media M1 proximal | 33 (32) | 28 (44) | 0,14 |
| A. cerebri media M1 distal | 26 (25) | 14 (22) | 0,71 |
| A. cerebri media M2 | 23 (22) | 13 (21) | 0,85 |
| A. carotis interna T | 10 (10) | 5 (8) | 0,79 |
| A. carotis interna extrakraniell | 2 (2) | 2 (3) | 0,64 |

Bezüglich der Vormedikation waren etwas mehr Patienten in der ET+IVT-Gruppe bereits mit ASS vorbehandelt, während der Anteil der antikoagulierten Patienten mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) oder Phenprocoumon in der ET-IVT-Gruppe verständlicherweise überwog.

Tabelle 8: Blutverdünnende Baseline-Medikation (mRS \leq 2)

| Variable | ET+IVT (n = 103) | ET-IVT (n = 63) | p-Wert |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|--------|
| Vormedikation (n, %) | | | |
| Aspirin | 28 (28,9) | 12 (20) | 0,22 |
| Clopidogrel | 3 (3,1) | 2 (3,3) | 0,93 |
| Antikoagulation | 0 (0) | 18 (28,6) | <0,001 |
| Marcumar | 0 (0) | 3 (4,7) | 0,05 |
| NOAK | 0 (0) | 15 (23,8) | <0,001 |
| Niedermolekulares Heparin | 0 (0) | 2 (3,2) | 0,19 |

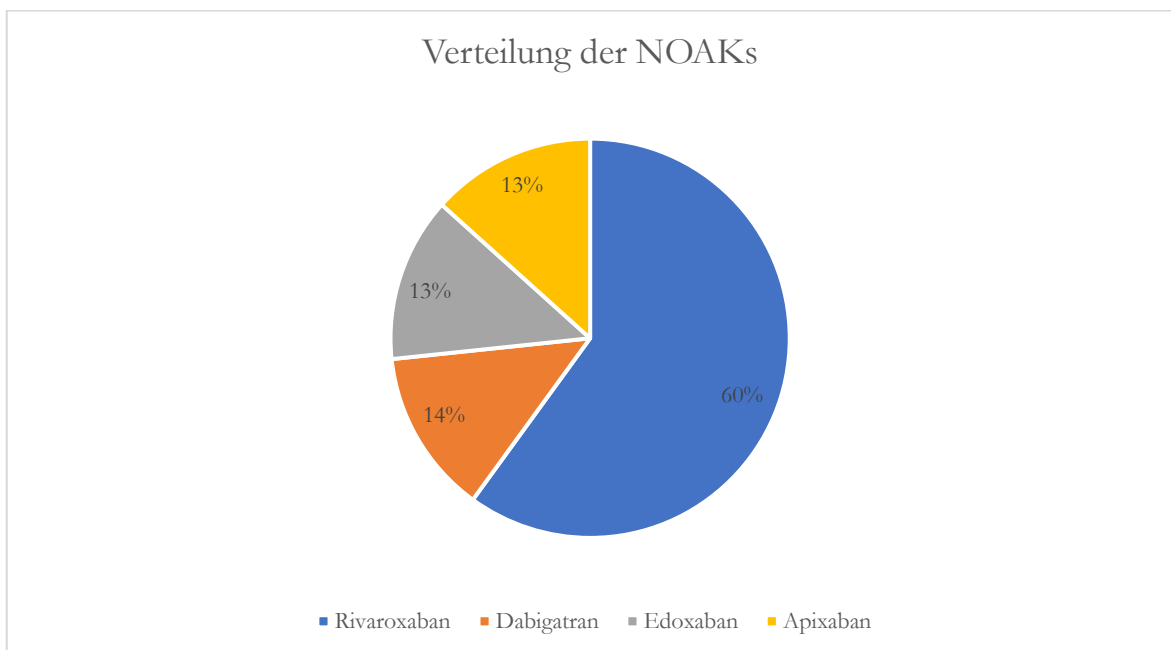


Abbildung 4: Verteilung der NOAKs in der ET-IVT-Gruppe

Patienten in der ET+IVT-Gruppe waren bei Ankunft in der Klinik stärker betroffen, als Patienten in der ET-IVT-Gruppe (quantifiziert mittels NIHSS bei Aufnahme). Konkret lag der mediane NIHSS-Punktwert bei Patienten, die später lysiert wurden bei zwölf Punkten (IQR: 7-16; Min.-Max.: 0-39), gegenüber zehn Punkten in der ET-IVT-Gruppe (IQR: 5-15; Min.-Max.:

0-30; $p = 0,14$). Der ASPECT-Score für die Beurteilung von Frühinfirmarktzeichen lag in der Bridging-Gruppe höher (9 Punkte, IQR: 8-10; Min.-Max.: 4-10; vs. 8 Punkte, IQR: 7-10; Min.-Max.: 4-10; $p = 0,01$). Beide Gruppen wurden zeitnah der interventionellen Thrombektomie zugeführt, wobei sich jedoch die Zeit zwischen Symptombeginn und Aufnahme in beiden Gruppen im Median signifikant unterschied (69 Min; IQR: 40-171; Min.-Max.: 0-374 in der ET+IVT und 205 Min; IQR: 73-508; Min.-Max.: 0-3600 in der ET-IVT-Gruppe; $p < 0,001$).

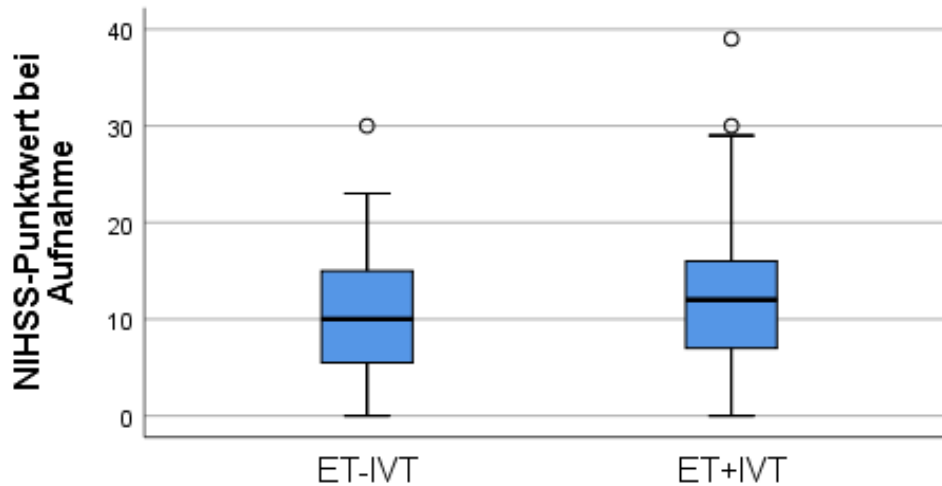


Abbildung 5: NIHSS bei Aufnahme

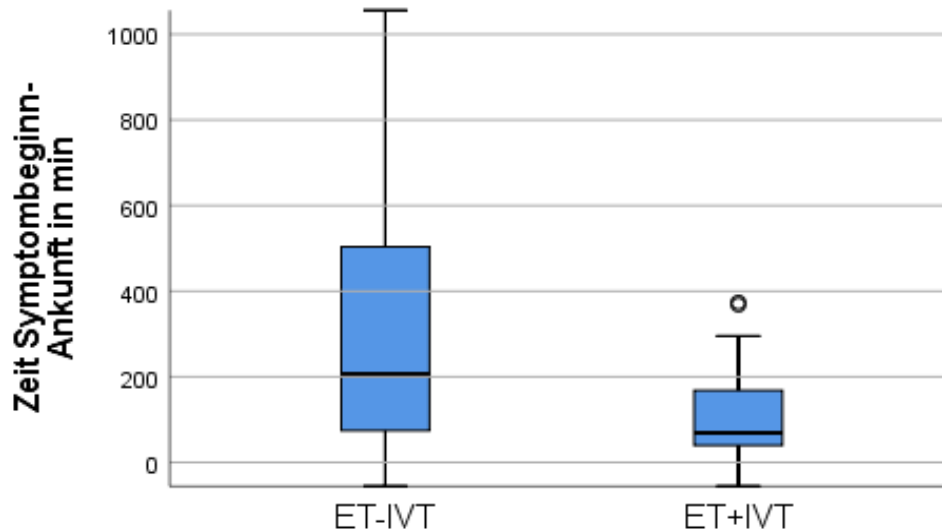


Abbildung 6: Zeit von Symptombeginn bis zur Ankunft im Krankenhaus

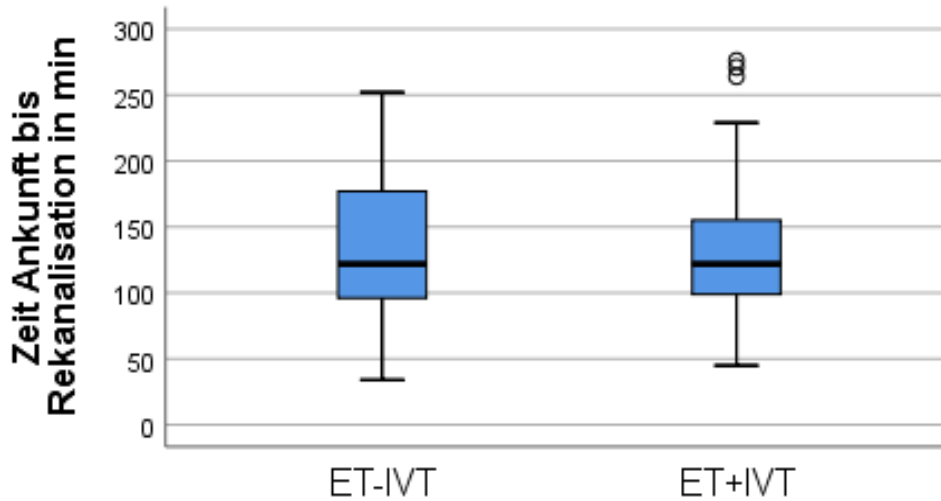


Abbildung 7: Zeit von Ankunft bis zur Rekanalisation

3.2.2 Rekanalisation und Entlassung

Bei 96 Patienten (93%) der ET+IVT-Gruppe konnte das initial verschlossene Gefäß wieder erfolgreich rekanalisiert werden ($mTICI \geq 2$ b). Auch in der ET-IVT-Gruppe konnte eine Rekanalisierungsrate von 92% ($n = 57$) erreicht werden. Die Zeit zwischen Ankunft im Krankenhaus und Rekanalisation des Gefäßes lag in beiden Gruppen im Median bei 122 Minuten (IQR: 99-156; Min.-Max.: 45-523 in der ET+IVT-Gruppe; IQR: 95-178; Min.-Max.: 34-380; $p = 0,88$). Bei Entlassung zeigten beide Gruppen leichte Symptome mit einem NIHSS im Median von zwei Punkten ($p = 0,24$).

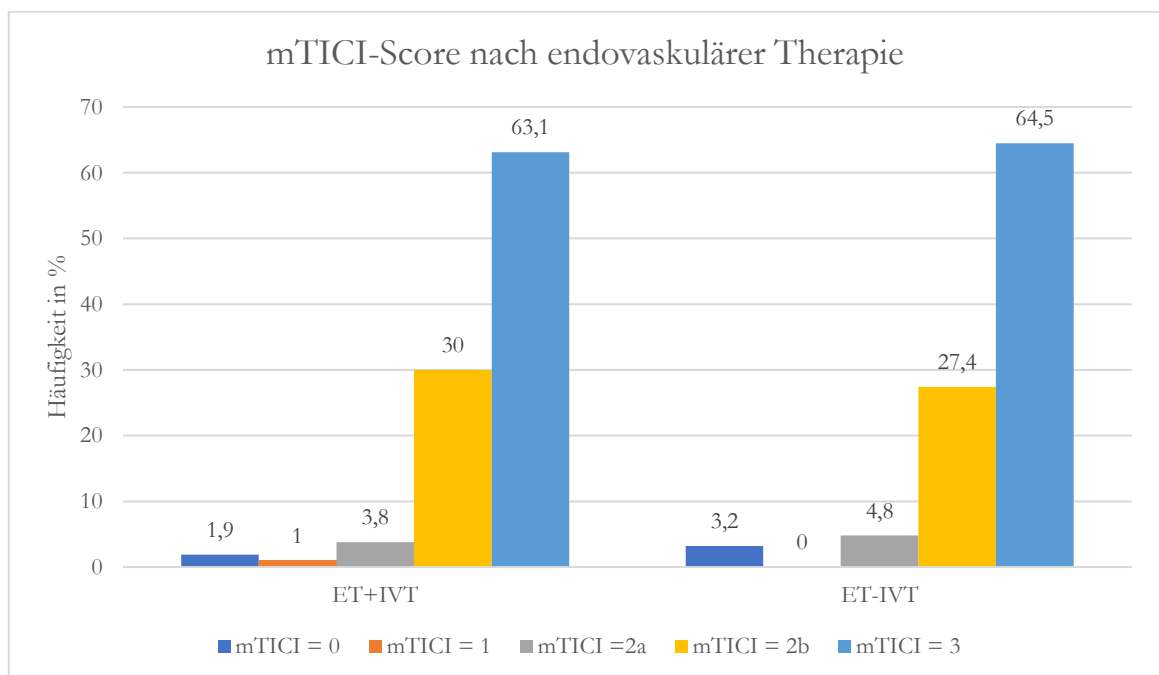


Abbildung 8: Erreichter mTICI-Score in beiden Gruppen

3.2.3 Follow-up nach 90 Tagen

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied des MoCA-Punktwertes zwischen der ET+IVT- und der ET-IVT-Gruppe im Follow-up nach 90 Tagen. Konkret lag der MoCA-Median in der Interventionsgruppe bei 20 Punkten (IQR 18-25; Min.-Max.:10-30), in der Kontrollgruppe bei 18 Punkten (IQR 16-21; Min.-Max.: 0-30; $p = 0,014$).

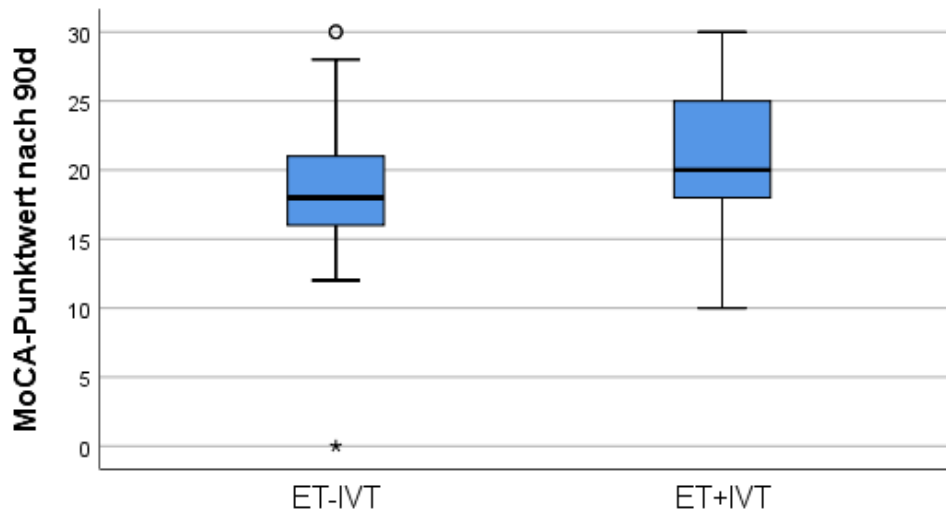


Abbildung 9: MoCA-Punktwert nach 90 Tagen

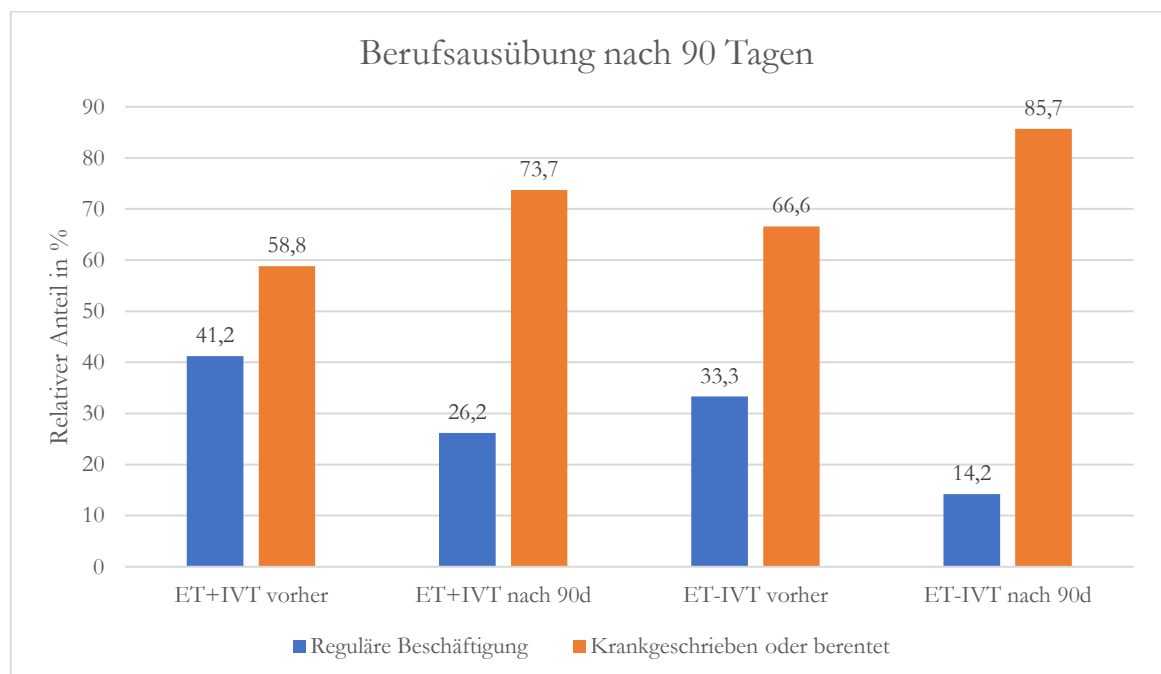


Abbildung 10: Beschäftigung vor und 90 Tage nach Schlaganfallereignis

Abb.10 demonstriert den Beschäftigungsstatus vor und nach dem Schlaganfallereignis. Während in der ET+IVT Gruppe nach 90 Tagen 15 Patienten (14,9%) weniger ihrer regulären Arbeit nachkommen können aufgrund von Krankschreibung oder Berentung, steigt dieser Anteil in der ET-IVT Gruppe um 19,1% (12 Patienten).

Zum Zeitpunkt des Follow-up befanden sich noch 40 Patienten (38,8%) der ET+IVT-Gruppe in der stationären Rehabilitation. In der ET-IVT Gruppe waren dies 28 Patienten (44,4%).

3.2.4 Lineare Regression

In der einfachen linearen Regression zeigte sich eine Abhängigkeit des 90-Tage-MoCA-Wertes von der gewählten Therapieart. Patienten, die vor ET mit einer Iv-Lyse behandelt wurden, schnitten im MoCA um 2,01 Punkte besser ab, als Patienten der ET-IVT-Gruppe (95%-KI: 0,4-3,62; $p = 0,015$).

In den erhobenen Parametern lagen zu dem gewählten Niveau von $p \leq 0,3$ Differenzen zwischen den beiden Gruppen in folgenden Bereichen vor: Geschlecht, Alter, Risikofaktoren (VHF, Nikotinkonsum), Vormedikation (Aspirin und Antikoagulation), NIHSS bei Aufnahme und Entlassung, Zeit zwischen Symptombeginn und Ankunft im Krankenhaus und dem ASPECT-Score in der initialen Bildgebung (s. Tab. 6, 7 und 8). Für diese Prädiktoren wurde in der multiplen linearen Regression korrigiert.

Vor der multiplen linearen Regression wurden studentisierte ausgeschlossene Residuen bestimmt, um auf Ausreißer hin zu überprüfen. Lediglich ein Fall lag mit einem Wert von -3,6 außerhalb des Intervalls von ± 3 . Bei einem Hebelwert von 0,2 und einer Cook-Distanz von 0,19, sowie nach einer eingehenden Datenanalyse des Falles ohne den Nachweis unplausibler Werte, wurde der Fall in die weitere Analyse mit einbezogen. In den anderen Fällen lagen die studentisierten ausgeschlossenen Residuen zwischen 2,86 und -1,62, was weitere Ausreißer unwahrscheinlich macht.

Auch nach Korrektur war der Einfluss der Bridging-Therapie mit einem Regressionskoeffizienten B von 2,39 auf die Kognition (gemessen am MoCA-Punktwert nach 90 Tagen), verglichen mit den anderen Prädiktoren, am größten ($p = 0,033$). Des Weiteren fiel hier eine Verschlechterung des MoCA-Punktwertes um 0,11 Punkte pro Lebensjahr ($p < 0,001$), sowie eine signifikant verschlechterte Kognition bei Rauchern ($B = 1,91$; $p = 0,038$; s. Tab.9) auf.

Tabelle 9: Einfluss der Variablen auf den 90-Tage-MoCA-Punktwert (mRS \leq 2)

| Einfluss der Variablen auf den 90-Tage MoCA-Punktwert | | | | |
|---|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| Variable | Einfache lineare Regression | | Multiple lineare Regression | |
| | B (95% KI) | p-Wert | B (95% KI) | p-Wert |
| mRS \leq 2 | | | | |
| Bridging-Therapie | 2,01 (0,4-3,62) | 0,015 | 2,39 (0,20-4,58) | 0,033 |
| Männl. Geschlecht | | | 0,52 (-1,08-2,12) | 0,526 |
| Alter | | | 0,11 (0,04-0,17) | 0,001 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | 0,00 (-0,003-0,003) | 0,842 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | -0,04 (-0,17-0,09) | 0,551 |
| Nikotinabusus | | | 1,91 (0,11-3,71) | 0,038 |
| VHF | | | -0,60 (-2,71-1,51) | 0,576 |
| ASS-Medikation | | | -0,5 (-2,48-1,49) | 0,623 |
| Antikoagulation | | | 1,91 (-1,23-5,05) | 0,232 |
| ASPECT-Score | | | -0,25 (-0,94-0,43) | 0,460 |
| NIHSS bei Entlassung | | | -0,09 (-0,29-0,12) | 0,405 |

B = Regressionskoeffizient; KI = Konfidenzintervall

Die Durbin-Watson-Statistik hatte je nach Imputationsmodell Werte zwischen 1,634 und 1,863 (kombiniert: 1,675), wonach keine Autokorrelation in den Residuen vorlag. In der Korrelationstabelle nach Pearson lag kein Wert über 0,7, weswegen eine Multikollinearität der Prädiktoren unwahrscheinlich war. Varianzgleichheit der Prädiktoren wurde grafisch in jedem Imputationsmodell überprüft, in keinem Modell lag Heteroskedastizität vor. Das Modell hatte mit einem kombinierten $R^2 = 0,14$ (korrigiertes $R^2 = 0,08$) eine moderate Anpassungsgüte nach Cohen (Cohen, 1988). Das Gesamtmodell zeigt in der Varianzanalyse eine signifikante Voraussage über die Kognition ($F(11,154) = 2,37$; $p = 0,014$).

3.2.5 Multivariate logistische Regression

Insgesamt zeigt sich bei 80% der behandelten Patienten ($n = 132$) eine kognitive Beeinträchtigung (definiert als ein MoCA-Wert < 26 Pkt) 90 Tage nach dem Indexereignis. In der EVT+IVT-Gruppe lag die Rate bei 76% ($n = 78$), in der EVT-IVT-Gruppe bei 86% ($n = 54$; $p = 0,165$). Nach Korrektur für mögliche Confounder zeigte sich dieser Unterschied ebenfalls nicht signifikant (s. Tab. 10). Einzig das Alter behält einen deutlichen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines CI 90 Tage nach Schlaganfallereignis ($OR = 1,04$; $p = 0,029$).

Tabelle 10: Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 26 Pkt; mRS ≤ 2)

| Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 26 Pkt) nach 90 Tagen | | | | |
|---|-----------------------|--------|-------------------------|--------|
| Variable | Univariate Regression | | Multivariate Regression | |
| | OR (95% KI) | p-Wert | OR (95% KI) | p-Wert |
| mRS ≤ 2 | | | | |
| Bridging-Therapie | 1,92 (0,83-4,44) | 0,126 | 2,27 (0,60-8,62) | 0,225 |
| Männl. Geschlecht | | | 1,84 (0,75-4,49) | 0,181 |
| Alter | | | 1,04 (1,00-1,07) | 0,029 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | 1,00 (1,00-1,00) | 0,840 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | 0,99 (0,93-1,07) | 0,881 |
| Nikotinabusus | | | 0,47 (0,18-1,27) | 0,136 |
| VHF | | | 0,39 (0,11-1,43) | 0,154 |
| ASS-Medikation | | | 0,94 (0,33-2,71) | 0,913 |
| Antikoagulation | | | 3,04 (0,41-22,69) | 0,270 |
| ASPECT-Score | | | 1,12 (0,67-1,88) | 0,635 |
| NIHSS bei Entlassung | | | 1,06 (0,94-1,19) | 0,354 |
| OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall | | | | |

Das Modell erklärt 17% der Varianz (Nagelkerkes R²).

Senkt man den Cutoff für ein CI auf 23 Pkt, so sinkt die Rate von CI in dem untersuchten Kollektiv auf 74,7% (n = 124), der Anteil in der ET+IVT Gruppe liegt dabei bei 71,8% (n = 74) und in der ET-IVT-Gruppe bei 79,3% (n = 50; p = 0,358). Auch hier zeigt sich nach logistischer Regression kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines CI 90 Tage nach Schlaganfall und einer Bridging-Therapie (s. Tab. 11).

Tabelle 11: Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 23 Pkt; mRS ≤ 2)

| Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 23 Pkt) nach 90 Tagen | | | | |
|---|-----------------------|--------|-------------------------|--------|
| Variable | Univariate Regression | | Multivariate Regression | |
| | OR (95% KI) | p-Wert | OR (95% KI) | p-Wert |
| mRS ≤ 2 | | | | |
| Bridging-Therapie | 1,51 (0,72-3,18) | 0,281 | 1,81 (0,58-5,69) | 0,306 |
| Männl. Geschlecht | | | 1,33 (0,61-2,93) | 0,473 |
| Alter | | | 1,03 (0,99-1,06) | 0,074 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | 1,00 (1,00-1,00) | 0,733 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | 1,01 (0,94-1,08) | 0,806 |
| Nikotinabusus | | | 0,45 (0,18-1,17) | 0,100 |
| VHF | | | 0,76 (0,24-2,35) | 0,626 |
| ASS-Medikation | | | 1,12 (0,41-3,08) | 0,822 |
| Antikoagulation | | | 2,60 (0,46-14,82) | 0,272 |
| ASPECT-Score | | | 1,11 (0,72-1,72) | 0,615 |
| NIHSS bei Entlassung | | | 1,03 (0,93-1,14) | 0,632 |
| OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall | | | | |

Dieses Modell erklärt nach Nagelkerkes R^2 lediglich 10,9% der Varianz.

Nach Einteilung des CI in verschiedene Schweregrade, fällt auf, dass in der ET-IVT signifikant häufiger ein moderates bis schweres CI auftritt (OR: 0,38; 95%-KI: 0,15-0,97; $p = 0,042$; s. Abb. 11).

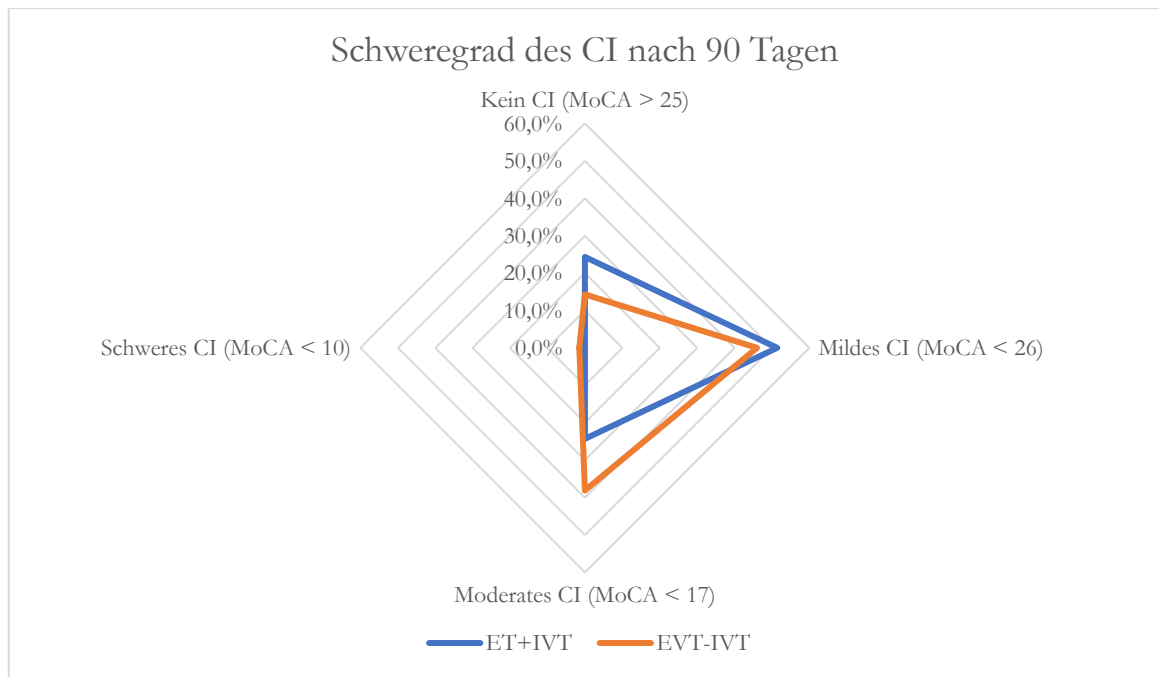


Abbildung 11: Schweregrad des Cognitive Impairments nach 90 Tagen im Vergleich

3.3 Patientengruppe mit mRS = 0

Des Weiteren wurde eine Subgruppe mit einem mRS von null Punkten nach 90 Tagen, entsprechend funktioneller Beschwerdefreiheit gebildet. Hier lagen Daten von 54 Patienten (33,7%) vor, deren Charakteristika in Tabelle 12 zu finden sind.

3.3.1 Gruppencharakteristika mRS = 0

Diese Untergruppe zeigte Unterschiede in der Geschlechterverteilung mit einem geringeren Anteil männlicher Patienten in der ET+IVT-Gruppe als in der ET-IVT-Gruppe (38,5%; n = 15 vs. 66,7%, n = 10; p = 0,06). Auch hier gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die mediane Zeit zwischen dem Auftreten der Symptome und dem Eintreffen in der Klinik (82 Min., IQR 45-236 in der ET+IVT-Gruppe, 156 Min., IQR 73-553 in der ET-IVT-Gruppe; p < 0,001). Patienten, die mit EVT+IVT behandelt wurden, waren anfänglich auch stärker von Symptomen in dieser Untergruppe betroffen als Patienten der ET-IVT-Gruppe (NIHSS im Median 11 Pkt, IQR 7-15 in der ET+IVT vs. 6 Pkt, IQR 4-12 in der ET-IVT-Gruppe; p = 0,057), während der NIHSS bei Entlassung in der Non-Bridging Gruppe geringfügig höher war (1 Pkt, IQR 0-2 in der ET-IVT-Gruppe und 0 Pkt, IQR 0-2 in der ET+IVT-Gruppe; p = 0,101). Auch hier war der Anteil der antikoagulierten Patienten in der ET-IVT-Gruppe höher (33,3% gegenüber 0%; p < 0,001).

Tabelle 12: Gruppencharakteristika mRS = 0

| Gruppencharakteristika MRS = 0 | | | |
|---|--------------------|--------------------|--------|
| Variable | ET+IVT (n = 39) | ET-IVT (n = 15) | p-Wert |
| Geschlecht (n, %) | | | 0,06 |
| Männlich | 15 (38,5) | 10 (66,6) | |
| Weiblich | 24 (61,5) | 5 (33,3) | |
| Alter (Median \pm SD) | 64 (\pm 12,42) | 72 (\pm 13,89) | 0,26 |
| Risikofaktoren (n, %) | | | |
| Art. Hypertonus | 26 (67) | 11 (73,3) | 0,63 |
| Nikotinabusus | 15 (38,5) | 8 (53,3) | 0,29 |
| Diabetes mellitus | 5 (12,8) | 2 (13,3) | 0,96 |
| Dyslipidämie | 12 (30,8) | 7 (46,7) | 0,27 |
| Vorhofflimmern | 10 (25,6) | 6 (40) | 0,30 |
| Vormedikation (n, %) | | | |
| Aspirin | 14 (35,9) | 2 (13,3) | 0,1 |
| Clopidogrel | 1 (2,5) | 1 (6,6) | 0,49 |
| Antikoagulation | 0 (0) | 5 (33,3) | <0,001 |
| NIHSS bei Aufnahme (Median Pkt, IQR) | 11 (7;15) | 6 (4;12) | 0,05 |
| Symptombeginn bis Aufnahme (mediane Zeit, IQR) | 82 (45;236) | 156 (73;553) | <0,001 |
| ASPECTS (Median Pkt, IQR) | 10 (9;10) | 9 (9;10) | 0,95 |
| NIHSS bei Entlassung (Median Pkt, IQR) | 0 (0;2) | 1 (0;2) | 0,1 |
| MTICI \geq 2b nach ET (n, %) | 38 (97) | 13 (86) | 0,34 |
| SD: Standarddifferenz, IQR: Interquartilsabstand, ET: Endovaskuläre Therapie, IVT: Intravenöse Lysetherapie | | | |

In der ET+IVT-Gruppe lag die Rate an erfolgreicher Rekanalisation des betroffenen Gefäßes (definiert als ein mTICI-Score von \geq 2b) bei 97% (n = 38), während bei 86% der Patienten (n = 13) in der ET-IVT-Gruppe die Rekanalisation gelang ($p = 0,336$). Die mediane Zeit zwischen Aufnahme und Rekanalisation lag in der ET+IVT-Gruppe bei 112 Minuten (IQR: 93-139), in der ET-IVT-Gruppe bei 133 Minuten (IQR: 100-199; $p = 0,179$).

3.3.2 Follow-up an Tag 90

Auch in der Subgruppe mit einem mRS von null Punkten zeigte sich nach 90 Tagen ein signifikanter Unterschied in der kognitiven Testung zwischen der ET+IVT und der ET-IVT-Gruppe. Konkret lag hier der mediane MoCA in der ET+IVT-Gruppe bei 21 Punkten (IQR: 18-29; Min.-Max.: 16-30) und in der ET-IVT-Gruppe bei 19 Punkten (IQR: 17-21; Min.-Max.: 15-27; $p = 0,018$).

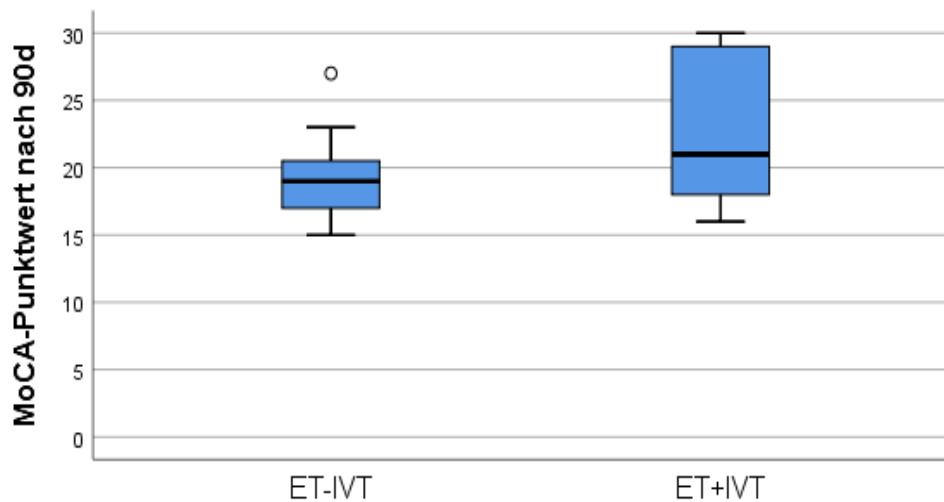


Abbildung 12: MoCA-Punktwert nach 90 Tagen (mRS = 0)

3.3.3 Lineare Regression

Im einfachen linearen Regressionsmodell schnitten die Patienten, die vor Thrombektomie eine Bridging-Lyse bekamen, im MoCA-Test nach 90 Tagen um 3,5 Punkte besser ab, als Patienten, die keine Bridging-Lyse bekamen (B: 3,55; 95%-KI: 0,78-6,31; $p = 0,013$).

Im multiplen linearen Regressionsmodell wurden mögliche Confounder wieder anhand von Gruppendifferenzen mit dem gewählten Signifikanzniveau von $p \leq 0,3$ identifiziert. Hier lagen neben Differenzen in der Geschlechterverteilung, dem Alter, den Risikofaktoren (Rauchen und Hyperlipidämie), sowie der Vormedikation (Aspirin und Antikoagulation), auch Differenzen in der Zeit zwischen Symptombeginn und Eintreffen in der Klinik vor. Außerdem zeigten sich Unterschiede in dem Schweregrad der neurologischen Ausfälle (gemessen am NIHSS bei Aufnahme und Entlassung).

Nach Analyse der studentisierten ausgeschlossenen Residuen und Cook-Distanzen waren in dem Datensatz der Subgruppe keine Ausreißer nachweisbar.

Die Durbin-Watson Statistik erbrachte mit einem Wert von 1,40 keinen Hinweis auf eine Autokorrelation der Residuen. Eine Multikollinearität der Residuen konnte mittels Pearson-Korrelationstabelle ausgeschlossen werden. Heteroskedastizität lag ebenfalls nicht vor.

Tabelle 13: Einfluss der Variablen auf den 90-Tage-MoCA (mRS = 0)

| Einfluss der Variablen auf den 90-Tage MoCA | | | | |
|---|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| Variable | Einfache lineare Regression | | Multiple lineare Regression | |
| | B (95% KI) | p-Wert | B (95% KI) | p-Wert |
| mRS = 0 | | | | |
| Bridging-Therapie | 3,55 (0,78-6,31) | 0,013 | 4,38 (0,67-8,08) | 0,021 |
| Männl. Geschlecht | | | 0,58 (-2,1-3,26) | 0,669 |
| Alter | | | -0,07 (-0,21-0,07) | 0,319 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | -0,003 (-0,76-1,07) | 0,721 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | -0,06 (-0,24-0,13) | 0,560 |
| Nikotinabusus | | | 0,80 (-2,50-4,11) | 0,630 |
| Hyperlipidämie | | | 2,49 (-0,28-5,27) | 0,078 |
| Aspirin Vormedikation | | | -2,28 (-5,41-0,86) | 0,154 |
| Antikoagulation | | | -0,49 (-7,32-6,34) | 0,881 |
| NIHSS bei Entlassung | | | 0,16 (-0,76-1,07) | 0,721 |

B: Regressionskoeffizient; KI: Konfidenz-Intervall

Mit einem R^2 von 0,336 (korrigiertes $R^2 = 0,15$) zeigte dieses Modell eine moderate Anpassungsgüte nach Cohen. In der Varianzanalyse stellte sich die Voraussage über die Kognition in dem Gesamtmodell jedoch als nicht signifikant dar ($F(10,43) = 1,793$; $p = 0,104$).

3.3.4 Multivariate logistische Regression

Die Rate an CI in der Subgruppe mit einem mRS von null Punkten lag bei 74% ($n = 40$) insgesamt, wobei in der ET+IVT-Gruppe 26 Patienten (66,6%) und in der ET-IVT-Gruppe 14 Patienten (93,3%) in der MoCA-Testung nach 90 Tagen weniger als 26 Punkte erreichten ($p = 0,08$). Senkt man den Cutoff auch hier auf 23 Punkte, so verbleiben insgesamt 37 Patienten (68,5%) in dieser Subgruppe mit einem CI. In der ET+IVT-Gruppe betrifft dies 24 Patienten (61,5%), während in der ET-IVT-Gruppe die Rate mit 86,7% (13 Patienten) weiterhin deutlich erhöht bleibt ($p = 0,106$).

Nach der univariaten Regression kommt es bei Patienten in der ET-IVT-Gruppe deutlich häufiger zu einem CI (OR: 7,0; 95%-KI: 0,83-59,21; $p = 0,074$), nach Korrektur für die gewählten Prädiktoren steigt das Risiko sogar erheblich an (OR: 23,15; 95%-KI: 1,26-424,73; $p = 0,034$). Senkt man hier den Cutoff für ein CI wieder auf 23 Punkte, so stellt sich das Risiko nur ca. halb so groß dar, wobei das Signifikanzniveau von 5% weder in der univariaten, noch in der multivariaten logistischen Regression erreicht wurde (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Einfluss der Variablen auf ein CI (mRS = 0)

| Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 26 Pkt) nach 90 Tagen | | | | |
|---|-----------------------|--------|-------------------------|--------|
| Variable | Univariate Regression | | Multivariate Regression | |
| | OR (95% KI) | p-Wert | OR (95% KI) | p-Wert |
| mRS = 0 | | | | |
| Bridging-Therapie | 7,00 (0,83-59,21) | 0,074 | 23,15 (1,26-424,73) | 0,034 |
| Männl. Geschlecht | | | 1,61 (0,31-8,44) | 0,569 |
| Alter | | | 1,03 (0,95-1,12) | 0,498 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | 1,00 (0,99-1,01) | 0,734 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | 1,04 (0,93-1,16) | 0,517 |
| Nikotinabusus | | | 2,21 (0,33-14,85) | 0,412 |
| Hyperlipidämie | | | 0,33 (0,05-2,23) | 0,256 |
| Aspirin Vormedikation | | | 0,13 (0,01-1,32) | 0,084 |
| Antikoagulation | | | 0,03 (0,00-0,00) | 1,00 |
| NIHSS bei Entlassung | | | 0,96 (0,51-1,79) | 0,882 |
| Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 23 Pkt) nach 90 Tagen | | | | |
| mRS = 0 | | | | |
| Bridging-Therapie | 4,06 (0,80-20,58) | 0,09 | 12,91 (0,69-241,47) | 0,085 |
| Männl. Geschlecht | | | 1,59 (0,36-7,11) | 0,542 |
| Alter | | | 1,01 (0,93-1,09) | 0,861 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | 1,00 (0,99-1,01) | 0,807 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | 1,05 (0,94-1,17) | 0,376 |
| Nikotinabusus | | | 1,39 (0,24-8,12) | 0,710 |
| Hyperlipidämie | | | 3,63 (0,67-19,68) | 0,135 |
| Aspirin Vormedikation | | | 0,21 (0,03-1,57) | 0,127 |
| Antikoagulation | | | 0,03 (0,00-0,00) | 1,00 |
| NIHSS bei Entlassung | | | 0,93 (0,54-1,61) | 0,788 |
| OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall | | | | |

Dieses Modell erklärt 42% (MoCA < 26 Pkt) bzw. 35,2% (MoCA < 23 Pkt) der Varianz nach Nagelkerkes R².

Auch hier tritt nach Schweregradeinteilung ein moderates CI (MoCA < 17 Pkt) signifikant häufiger in der ET-IVT-Gruppe auf (OR: 0,08; 95%-KI: 0,01-0,83; p = 0,035). Ein schweres CI (definiert als ein MoCA-Punktwert < 10 Pkt) trat in keiner Gruppe auf (s. Abb. 13).

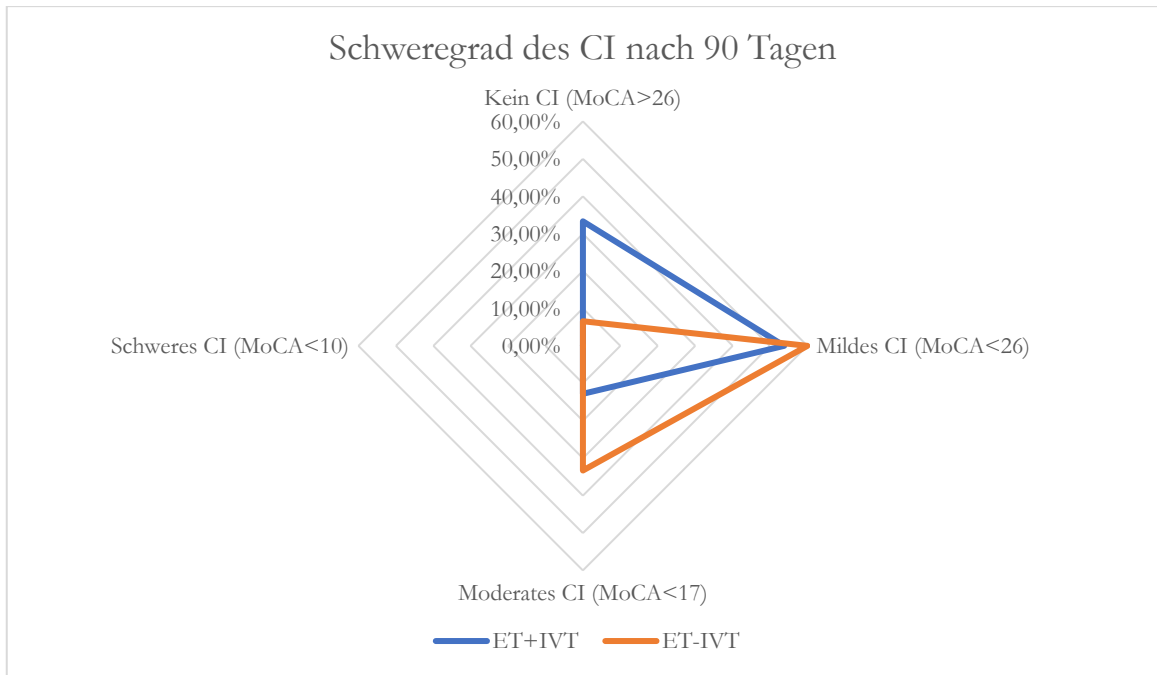


Abbildung 13: Schweregrad des Cognitive Impairment nach 90 Tagen im Vergleich (mRS = 0)

3.4 Infarktlokalisierung und Kognition

Bei einem Großteil der Patienten handelte es sich um ein Infarktgeschehen im vorderen Stromgebiet ($n = 146$; 88%). Vertebrobasiläre Infarkte lagen deutlich seltener vor ($n = 20$; 12%). Hinsichtlich einer Seitendominanz der Infarkte im vorderen Stromgebiet gab es keine signifikanten Ergebnisse (rechtscerebrale Infarkte: $n = 85$; 58,2%; linkserebrale Infarkte: $n = 61$; 41,7%; $p = 0,441$). Relevante Unterschiede in den Baseline-Variablen der einzelnen Subgruppen sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Relevante Differenzen in den einzelnen Subgruppen

| Relevante Differenzen der Baseline-Variablen der einzelnen Subgruppen | | | |
|--|--------------------|-------------------|--------|
| Variable | ET+IVT | ET-IVT | p-Wert |
| Vorderes Stromgebiet | n=90 | n=56 | |
| Alter (MW±SD) | 67 (±14,84) | 69 (±9,82) | 0,217 |
| Antikoagulation (%) | 0 (0) | 15 (26,8) | <0,001 |
| Symptombeginn bis Ankunft (mediane Zeit, IQR) | 96 (46;181) | 163 (62,3; 454,2) | 0,004 |
| NIHSS bei Aufnahme (mediane Pkt, IQR) | 12 (8;16) | 12 (6;15) | 0,291 |
| NIHSS bei Entlassung (mediane Pkt, IQR) | 2 (0;4) | 2 (1;4) | 0,219 |
| ASPECTS (mediane Pkt, IQR) | 9 (8;10) | 8 (7;10) | 0,04 |
| Linke ACM | n=34 | n=27 | |
| Geschlecht m/w | 7/10 | 18/9 | 0,05 |
| Art. Hypertonus (%) | 19 (56) | 20 (74) | 0,14 |
| Diabetes (%) | 4 (12) | 7 (26) | 0,15 |
| Antikoagulation (%) | 0 (0) | 7 (25,9) | 0,001 |
| Symptombeginn bis Ankunft (mediane Zeit, IQR) | 77 (45,5;135) | 157 (72;408,33) | 0,013 |
| NIHSS bei Aufnahme (mediane Pkt, IQR) | 13 (8,5;17) | 11 (4;16) | 0,15 |
| mTICI>2b nach ET (%) | 23 (67,6) | 13 (48,1) | 0,124 |
| Rechte ACM | n=56 | n=29 | |
| Vorhofflimmern | 13 (23,2) | 11 (38) | 0,18 |
| Antikoagulation (%) | 0 (0) | 8 (27,6) | <0,001 |
| Aspirin-Vormedikation | 17 (30,3) | 4 (14) | 0,08 |
| Symptombeginn bis Ankunft (mediane Zeit, IQR) | 119,5 (46,5;208,8) | 166,7 (53;483) | 0,067 |
| ASPECTS (mediane Pkt, IQR) | 9 (8;10) | 8 (7;9) | 0,01 |
| NIHSS bei Entlassung (mediane Pkt, IQR) | 1 (0;3) | 2 (1;3) | 0,102 |
| Hinteres Stromgebiet | n=13 | n=7 | |
| Geschlecht m/w | 7/6 | 6/1 | 0,15 |
| Nikotinabusus | 3 (23) | 4 (57) | 0,16 |
| Antikoagulation (%) | 0 (0) | 3 (43) | 0,023 |
| mTICI>2b nach ET (%) | 9 (69,2) | 7 (100) | 0,101 |
| MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilsabstand, ACM: Art. cerebri media | | | |

Die Analyse der Patienten mit Infarkten im vorderen Stromgebiet ergab eine Differenz des medianen MoCA-Punktwertes nach 90 Tagen zwischen der ET+IVT und der ET-IVT-Gruppe von zwei Punkten. Konkret lag der mediane MoCA in der ET+IVT-Gruppe bei 20 Pkt (IQR: 17-24) und 18 Pkt (IQR: 16-21) in der ET-IVT-Gruppe. Nach Korrektur für relevante Differenzen der Baseline-Variablen (s. Tab. 15) zeigte sich dieser Effekt zwar nicht signifikant, jedoch als deutlicher Trend (B: 2,29; p = 0,061). Die isolierte Betrachtung der Infarkte im

hinteren Stromgebiet zeigte nach Korrektur für mögliche Prädiktoren keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des medianen MoCA-Punktwertes nach 90 Tagen zwischen der ET+IVT und der ET-IVT-Gruppe (ET+IVT: 21 Pkt (IQR: 18-28); ET-IVT: 20 Pkt (IQR: 14-27); B: 2,12; $p = 0,603$).

Die separate Analyse nach Unterteilung der Infarkte im vorderen Stromgebiet in linkscerebrale- und rechtscerebrale Infarkte, erbrachte im linearen Regressionsmodell ebenfalls keine signifikante Differenz im medianen MoCA zwischen der ET+IVT- und der ET-IVT-Gruppe. Der Übersichtlichkeit halber sind die Ergebnisse der linearen Regression der einzelnen Subgruppen nochmals in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Einfluss der Variablen in den Subgruppen auf den 90-Tage-MoCA

| Einfluss der Variablen auf den 90-Tage MoCA-Punktwert | | | | |
|---|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| Variable | Einfache lineare Regression | | Multiple lineare Regression | |
| | B (95% KI) | p-Wert | B (95% KI) | p-Wert |
| Vorderes Stromgebiet | | | | |
| Bridging-therapie | 1,94 (0,24-3,64) | 0,026 | 2,29 (-0,11-4,69) | 0,061 |
| Alter | | | 0,08 (0,01-0,14) | 0,025 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | <0,001 (-0,004-0,004) | 0,953 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | -0,01 (-0,17-0,15) | 0,916 |
| Antikoagulation | | | 1,5 (-1,86-4,85) | 0,378 |
| ASPECT-Score | | | -0,28 (-0,88-0,32) | 0,361 |
| NIHSS bei Entlassung | | | -0,09 (-0,29-0,12) | 0,410 |
| Linke ACM | | | | |
| Bridging-therapie | 2,07 (-0,76-4,91) | 0,148 | 2,66 (-2,51-7,82) | 0,297 |
| Männl. Geschlecht | | | 0,14 (-2,96-3,24) | 0,928 |
| Art. Hypertonus | | | 1,55 (-1,76-4,86) | 0,357 |
| Diabetes | | | -1,08 (-5,09-2,93) | 0,598 |
| Antikoagulation | | | 1,39 (-4,62-7,39) | 0,642 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | -0,003 (-0,02-0,01) | 0,590 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | -0,02 (-0,29-0,25) | 0,878 |
| mTICI>2b nach ET | | | -1,88 (-7,64-3,88) | 0,495 |
| Rechte ACM | | | | |
| Bridging-therapie | 1,65 (-0,51-3,81) | 0,132 | 2,41 (-0,64-5,46) | 0,121 |
| Antikoagulation | | | -0,16 (-4,48-4,16) | 0,942 |
| Aspirin-Vormedikation | | | -1,52 (-4,08-1,05) | 0,247 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | 0,001 (-0,002-0,003) | 0,669 |
| ASPECT-Score | | | -0,27 (-1,04-0,51) | 0,491 |
| NIHSS bei Entlassung | | | -0,12 (-0,34-0,10) | 0,299 |
| Hinteres Stromgebiet | | | | |
| Bridging-therapie | 2,33 (-3,05-7,71) | 0,375 | 2,12 (-5,94-10,18) | 0,603 |
| Männl. Geschlecht | | | -2,34 (-8,73-4,05) | 0,472 |
| Nikotinabusus | | | 2,93 (-3,21-9,08) | 0,349 |
| Antikoagulation | | | -2,29 (-12,7-8,1) | 0,649 |
| mTICI>2b nach ET | | | 1,73 (-7,01-10,5) | 0,697 |

B: Regressionskoeffizient, KI: Konfidenzintervall, ACM: Art. cerebri media

In den Subgruppenanalysen mit Einzelanalyse der Schlaganfalllokalisation zeigte sich hinsichtlich einer Differenz bezüglich der Prävalenz eines Cognitive-Impairments nach 90

Tagen zwischen ET+IVT- und ET-IVT-Gruppe auch nach Korrektur für unabhängige Baseline-Variablen kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Einfluss der Variablen auf ein CI (MoCA < 26 Pkt) in den Subgruppen

| Einfluss der Variablen auf ein Cognitive Impairment (MoCA < 26 Pkt) nach 90 Tagen | | | | |
|---|-----------------------|--------|-------------------------|--------|
| Variable | Univariate Regression | | Multivariate Regression | |
| | OR (95% KI) | p-Wert | OR (95% KI) | p-Wert |
| Vorderes Stromgebiet | | | | |
| Bridging-therapie | 2,00 (0,79-5,09) | 0,146 | 2,33 (0,52-10,37) | 0,263 |
| Alter | | | 1,02 (0,99-1,06) | 0,174 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | 1,00 (0,99-1,00) | 0,831 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | 0,96 (0,88-1,05) | 0,369 |
| Antikoagulation | | | 1,75 (0,15-20,71) | 0,639 |
| ASPECT-Score | | | 1,12 (0,8-1,57) | 0,500 |
| NIHSS bei Entlassung | | | 1,06 (0,93-1,21) | 0,413 |
| Linke ACM | | | | |
| Bridging-therapie | 1,49 (0,39-5,47) | 0,562 | 2,34 (0,21-25,52) | 0,480 |
| Männl. Geschlecht | | | 1,88 (0,38-9,17) | 0,438 |
| Art. Hypertonus | | | 1,29 (0,27-6,22) | 0,754 |
| Diabetes | | | 0,37 (0,03-4,30) | 0,429 |
| Antikoagulation | | | 1,23 (0,07-22,43) | 0,888 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | 1,00 (0,99-1,01) | 0,868 |
| NIHSS bei Aufnahme | | | 0,98 (0,86-1,11) | 0,714 |
| mTICI>2b nach ET | | | 0,37 (0,03-4,57) | 0,421 |
| Rechte ACM | | | | |
| Bridging-therapie | 2,62 (0,68-10,07) | 0,161 | 5,54 (0,62-49,60) | 0,124 |
| Antikoagulation | | | 2,47 (0,14-43,53) | 0,532 |
| Aspirin-Vormedikation | | | 0,41 (0,09-1,88) | 0,248 |
| Symptombeginn bis Ankunft | | | 1,00 (0,99-1,00) | 0,927 |
| ASPECT-Score | | | 1,22 (0,76-1,96) | 0,402 |
| NIHSS bei Entlassung | | | 1,17 (0,89-1,52) | 0,255 |
| Hinteres Stromgebiet | | | | |
| Bridging-therapie | 1,56 (0,22-11,37) | 0,659 | 0,27 (0,01-7,24) | 0,431 |
| Männl. Geschlecht | | | 0,19 (0,01-4,74) | 0,312 |
| Nikotinabusus | | | 2,79 (0,18-43,24) | 0,464 |
| Antikoagulation | | | 0,00 (0,00-0,00) | 0,999 |
| mTICI>2b nach ET | | | 0,47 (0,02-13,44) | 0,656 |

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, ACM: Art. cerebri media

4 Diskussion

Mit der vorliegenden Studie evaluierten wir den Zusammenhang zwischen der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls und der späteren Kognition. Konkret wurde die Kombination von Bridging-Lyse und Thrombektomie mit der alleinigen Thrombektomie in einem Kollektiv mit gutem funktionellem Outcome verglichen. Eine höhere Rate an CI 90 Tage nach dem Index-Ereignis fanden wir bei Patienten, die ohne systemische Lysetherapie thrombektomiert wurden. Patienten, die eine Bridging-Lyse erhielten, schnitten im 90-Tage-MoCA-Test besser ab, als Patienten, die ohne Bridging-Lyse thrombektomiert wurden, obwohl die ET+IVT-Gruppe von den neurologischen Ausfallssymptomen (gemessen am NIHSS) initial stärker betroffen waren. Da dieser Effekt unabhängig vom Reperusionsgrad nach Thrombektomie, sowie von der Zeit zwischen Symptombeginn und Eintreffen im Krankenhaus auftrat, scheint die Iv-Lyse als unabhängiger Faktor zumindest einen positiven Einfluss auf die Kognition zu haben, wobei diese Beobachtung bei Patienten ohne funktionelle Ausfälle nach 90 Tagen am deutlichsten erkennbar war.

4.1 Bridging-Lyse und Kognition

Das Bridging-Lyse-Konzept vor Thrombektomie wird aktuell kontrovers diskutiert. Während einige retrospektive Studien keinen Vorteil der kombinierten Therapie von IVT+ET erkennen konnten (Kass-Hout et al. 2014; Broeg-Morvay et al. 2016; Choi et al. 2018; Kaesmacher et al. 2019b; Katsanos und Tsivgoulis 2019), zeigen andere Studien einen Nutzen der zusätzlichen IVT hinsichtlich der Rekanalisationsrate, des funktionellen Outcomes und der Mortalität (Mistry et al. 2017; Gariel et al. 2018; Gamba et al. 2019; Pan et al. 2019), bei nicht erhöhtem intrakraniellen Blutungsrisiko (Katsanos und Tsivgoulis 2019). Der Einfluss der Bridging-Lyse auf die spätere Kognition ist bislang kaum verstanden und die wenigen Studien mit einem kognitiven Endpunkt nach Schlaganfall zeigen eher heterogene Ergebnisse (Broome et al. 2016). Erschwert wird die Analyse durch die nicht einheitlichen Testverfahren und Erhebungsmethoden, die in verschiedenen Studien benutzt wurden. Zumindest konnten Laihosalo et al. einen Effekt der Thrombolyse auf visuokonstruktive Fähigkeiten in einem Kollektiv mit rechtscerebralen Mediainfarkten belegen (Laihosalo et al. 2011). In der bereits eingangs zitierten VISTA-Studie profitierten Patienten von einer Therapie mit rtPA hinsichtlich der Kognition (Arba et al. 2017). Allerdings ist hier einschränkend zu erwähnen, dass es sich bei der VISTA-Studie um ein gemischtes Stroke-Kollektiv (inkl. TIA-Patienten) handelt und kein direkter Vergleich der ET+IVT mit der ET-IVT erfolgte. In unserer Studie handelt es sich um

große Gefäßverschlüsse (LVOS), die zu großer kortikaler Hypoperfusion mit entsprechenden Ausfällen führen. Kleinere lakunäre Infarkte ohne LVOS sind zwar in anderen Studien mit kognitiven Endpunkten, jedoch nicht in dieser Analyse mitberücksichtigt.

Alleinige IVT bei LVOS bleibt gegenüber der ET hinsichtlich der Rekanalisationsrate weit zurück (del Zoppo et al. 1992; Bhatia Rohit et al. 2010; Pan et al. 2019). Wenn jedoch durch eine Bridging-Lyse die Rekanalisationsrate in LVOS-Patienten gesteigert werden kann, ist durch die erfolgreiche Wiederversorgung des hypoperfundierten Hirngewebes (*tissue at risk*) auch eine Verbesserung der Kognition zu erwarten. Diesen Effekt konnte Lopez-Cancio et al. ja bereits in seinem Vergleich zwischen ET und IVT zeigen (López-Cancio et al. 2017). Die Rekanalisationsrate (definiert als ein mTICI-Score $\geq 2b$) lag in unserer Studie in beiden Gruppen bei $> 90\%$, lediglich in der Subgruppe mit einem mRS von null Punkten zeigte sich ein leichter, nicht signifikanter Vorteil der Bridging-Therapie auf die Rekanalisationsrate (97% vs. 86% in der ET-IVT-Gruppe; $p = 0,34$). Vor dem Hintergrund, dass es sich in der Analyse um Patienten mit gutem funktionellem Outcome ($mRS \leq 2$) handelte, ist eine hohe Rekanalisationsrate verständlich. Allerdings erstaunt die hohe Rate an CI in beiden Gruppen ($70-80\%$), wobei trotz vergleichbarer neurologischer Defizite zum Entlasszeitpunkt und funktioneller Unabhängigkeit ein CI in der mit rtPA vorbehandelten Gruppe seltener auftrat. 25% der Patienten in der ET+IVT-Gruppe wurden innerhalb eines Zeitfensters von 40 Minuten behandelt. Dies entspricht einer raschen Rekanalisation innerhalb der sog. *golden hour* (Ebinger et al. 2015; Advani et al. 2017), was sich in einer besseren postischämischen kognitiven Leistung in dieser Gruppe niederschlagen könnte. Da in der ET-IVT-Gruppe Patienten eingeschlossen wurden, die mit einer Symptomatik von über 4,5 Stunden nicht mehr für eine rtPA-Lyse vorgesehen waren (Lees et al. 2016), war in dieser Gruppe selektionsgemäß eine längere Ischämiezeit des Gehirns zu erwarten. Auch in der initialen Bildgebung spiegelt sich in dieser Gruppe das Defizit schon durch die beginnende Infarktdemarkierung wieder: Der ASPECT-Score lag in der ET-IVT-Gruppe bei acht Punkten im Vergleich zu neun Punkten in der ET+IVT-Gruppe ($p = 0,01$). Somit ist in der ET-IVT-Gruppe bereits bei Einschluss von einer größeren, strukturellen neuronalen Schädigung auszugehen, wobei ja in den Regressionsmodellen gerade für diese Prädiktoren für ein schlechteres kognitives Outcome korrigiert wurde. Dennoch blieb ein signifikanter Unterschied zwischen ET+IVT- und ET-IVT-Gruppe hinsichtlich der Kognition bestehen. Dies unterstützt möglicherweise zum einen die These, dass die erfolgreiche Rekanalisation mit Reperfusion des betroffenen Hirnareals nicht alleine für die Verhinderung eines CI garantiert, sondern dass die kritische Hypoperfusion gerade unmyelinisierte cholinerge Fasern betrifft, deren Integrität und Funktionalität für höhere kognitive Funktionen, wie z. B. Lernen und Gedächtnis essentiell ist (Bolanzadeh et al. 2012;

Li et al. 2017). Zum anderen könnte hier auch, ähnlich dem endogenen Gewebsplasminogenaktivator (tPA), ein möglicher neuroprotektiver Effekt der rtPA-Therapie über eine neuronale Ischämietoleranz angedeutet werden (Tsirka 2002; Echeverry et al. 2010; Haile et al. 2012; Yepes 2015).

Nach Unterscheidung der Subgruppen bezüglich der Schlaganfalllokalisation in vorderes und hinteres Stromgebiet, sowie rechtscerebrale und linkscerebrale Mediainfarkte, konnte der Effekt der Bridging-Therapie auf die Kognition nur bei Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet nachgewiesen werden. Für das vertebrobasiläre Stromgebiet zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen ET+IVT- und ET-IVT-Gruppe. Diese Beobachtung leuchtet ein, wenn man bedenkt, welche Hirnareale durch die Gefäße des vorderen bzw. hinteren Stromgebietes versorgt werden: Gerade die Hirnareale für die höheren kognitiven und neuropsychologischen Funktionen, die durch die MoCA-Testung abgerufen werden, werden durch die Blutgefäße des vorderen Stromgebietes versorgt. Dass der Effekt der Bridging-Lyse bei gesonderter Betrachtung der rechts- bzw. linkscerebralen Mediainfarkte nicht mehr nachweisbar war, könnte daran liegen, dass die Subgruppengröße für die lineare bzw. multivariate logistische Regression zu klein wurde. Pro in die Berechnung implementiertem Prädiktor empfiehlt sich eine Gruppengröße von ca. 20 Personen (Schneider et al. 2010), sodass hier möglicherweise keine sinnvolle Korrektur erfolgen konnte.

Neben dem Einfluss der Bridging-Lyse auf die Kognition nach Schlaganfall konnten wir auch nachweisen, dass Raucher im Schnitt 1,91 Punkte schlechter in der MoCA-Testung 90 Tage nach einem Schlaganfall abschneiden, als Nichtraucher ($p = 0,038$). Hierbei wurde nicht zwischen dem aktuellen Nikotinkonsum und vergangenen Nikotinkonsum differenziert oder der Einfluss der *pack years* (Anzahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen bei einer Packungsgröße von 20 Zigaretten, multipliziert mit der Anzahl an Konsumjahren) berechnet. Allerdings steht diese Beobachtung in einer Linie mit den Ergebnissen anderer größer angelegter Beobachtungsstudien (Baumgart et al. 2015; Liu et al. 2017) und zeigt die Wichtigkeit der Nikotinkarenz als ein modifizierbarer Risikofaktor in der Post-Stroke-Situation.

Der Einfluss des Alters auf die kognitive Leistung überrascht wenig, so wird in der Regel aufgrund schlechterer kognitiver Performance im höheren Alter eine Korrektur des MoCA-Wertes empfohlen (Malek-Ahmadi et al. 2015; Pugh et al. 2018; Thomann et al. 2018). Auch der Zusammenhang zwischen der Prävalenz eines CI und dem höheren Alter wurde in anderen Studien bereits beschrieben (Graham et al. 1997; Morley 2018).

4.2 Prävalenz eines CI nach Schlaganfall

Die hohe Rate an CI 90 Tage nach dem Schlaganfallereignis erstaunt, wenn man bedenkt, dass es sich auf ein Kollektiv mit gutem bzw. sogar exzellenten funktionellen Outcome ($mRS \leq 2$ bzw. $mRS = 0$) bezieht. Mit einer Gesamtprävalenz von 80% unterscheidet sich diese Studie von anderen Studien, die deutlich geringere Raten an CI nach Schlaganfällen berichten (Tatemichi et al. 1994; Mellon et al. 2015; Sexton et al. 2019). Trotzdem die Rate an CI in der ersten Phase nach einem Schlaganfall oder sogar TIA bekannterweise erhöht ist (del Ser et al. 2005; Pendlebury et al. 2011; Jokinen et al. 2015; van Rooij et al. 2016; Tang et al. 2018), lässt sich die hohe Prävalenz in unserer Studie möglicherweise auf mehrere Einflussfaktoren zurückführen:

Zum einen kann ein Selektions-Bias durch die eingeschränkte Gruppengröße angenommen werden: Nur ca. 10% der GSR-ET-Patienten erhielten an Tag 90 eine kognitive Testung. Diese niedrige Rate ist am ehesten durch die aufwendige Erhebungsmethode mittels Face-to-face-Visite zu erklären. Eine Verbesserung der Datenerhebung könnte eventuell durch die telefonische Abfrage des MoCA (t-MoCA) erreicht werden, wobei dieses Testverfahren ebenfalls in klinischen Studien validiert und als sehr sensitiv beschrieben wurde (Pendlebury et al. 2013; Cohen und Alexander 2017). Der Cutoff für ein CI liegt in der t-MoCA Variante allerdings bei $< 19/22$ Punkten, sodass in der Auswertung eine entsprechende Unterscheidung der jeweils angewandten Testverfahren berücksichtigt werden müsste. Des Weiteren ist die MoCA-Testung für bestimmte Patientengruppen ungeeignet. So wurden beispielsweise Patienten, die an einer schweren Aphasie leiden, nicht getestet. Dabei stellt die Aphasie jedoch eine häufige Folge von Infarkten der dominanten Hirnhemisphäre dar (Schumacher et al. 2019). Obwohl einzelne non-verbale Testverfahren existieren, bleibt die genauere Evaluation kognitiver Defizite in solchen Patientengruppen schwierig (Lees et al. 2017). Auf der anderen Seite wird durch die Notwendigkeit eines intakten Sprachverständnisses für die Testung auch der Anteil an schwer dementen Patienten im Vorfeld heraus selektiert, sodass die hohe Rate an CI eher nicht durch einen Selektionsfehler mit dem Einschluss von primär zu schwer dementen Patienten zu Beginn bedingt ist. Allerdings legt die hohe Rate an krankgeschriebenen oder berenteten Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up an Tag 90 nahe, dass viele Patienten, die bereits mit gutem Outcome wieder einer regulären Beschäftigung nachgehen, gar keine kognitive Testung bekommen haben, was das Ergebnis natürlich ebenfalls verzerren könnte.

Zum anderen ist die Zeitspanne zwischen kognitiver Testung und Indexereignis für die Beurteilung eines PSCI mit 90 Tagen sehr knapp gewählt. Andere Studien schlagen ein Intervall

von mindestens sechs Monaten nach dem Schlaganfall vor, um überhaupt von einer Post-Stroke-Demenz zu sprechen (Mijajlović et al. 2017).

Ein weiterer Punkt ist das Fehlen einer kognitiven Testung bei Studieneinschluss oder Erhebung des kognitiven Status vor dem Indexereignis durch Bezugspersonen. Der gebräuchlichste Fragebogen in diesem Zusammenhang ist der *Informant Questionnaire for Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) (Jorm 2004; Harrison et al. 2016), der in der Kurzform mittels sieben Fragen einen Überblick über die kognitive Entwicklung im Verlauf von zwei Jahren gibt. Durch fehlende Informationen über die Kognition vor dem Schlaganfallereignis sind lediglich Aussagen über die Prävalenz an Tag 90, nicht jedoch über die Inzidenz eines PSCI möglich.

Schließlich zeigt sich zwar die in dieser Studie genutzte kognitive Testung mittels MoCA als alleinige Testung recht sensitiv in der Detektion eines CI, sie neigt jedoch zu falsch positiven Ergebnissen und damit zur Überschätzung der Prävalenz von CI in der Studienpopulation (Carson et al. 2018). Üblicherweise wird ein Wert unterhalb von 26 Punkten als auffällig bewertet, der beste Cutoff-Wert bei Schlaganfallpatienten wird allerdings kontrovers diskutiert und in Studien unterschiedlich bewertet (Cutoff-Werte zwischen 20-25 Punkten) (Dong et al. 2010; Godefroy et al. 2011; Pendlebury et al. 2012; Lees et al. 2014). Eine Kombination mehrerer Assessments wäre daher in der Abbildung der verschiedenen kognitiven Dimensionen einer Einzeltestung immer überlegen (Al-Qazzaz et al. 2014). In anderen Studien unterschätzte der MoCA die kognitive Leistungsfähigkeit in einem Post-Stroke-Kollektiv, sodass gerade Werte um den Cutoff von 26 Punkten mit Zurückhaltung interpretiert werden sollten (Cohen und Alexander 2017). Des Weiteren wurde in einer Metaanalyse in Deutschland der relevante Einfluss von Alter, Bildung und Geschlecht auf den MoCA-Punktwert beschrieben (Thomann et al. 2018). Eine Korrektur des MoCA-Wertes nach diesen Angaben erfolgte in dieser Studie zwar nur für das Alter und das Geschlecht, jedoch ließen sich nach pauschaler Anpassung des Cutoffs für ein CI auf 23 Punkte keine relevanten Unterschiede in der Prävalenz und den Gesamtergebnissen feststellen.

Trotz dieser Einschränkungen bleibt die Prävalenz eines CI in dem untersuchten Patientenkollektiv beachtlich und verdeutlicht die Notwendigkeit einer routinemäßigen kognitiven Testung in der Post-Stroke-Situation (Miller et al. 2010; Lees R et al. 2012).

4.3 Schweregrade des CI

Die Einteilung des CI in „kein-, mildes-, moderates- und schweres CI“ erfolgte nach den Angaben der Homepage des MoCA-Tests (FAQ MoCA-Interpretation). Bislang existieren jedoch keine Studien zur Validierung dieser Einteilung und zur Nutzung in einem Post-Stroke-

Kollektiv, was in der Anwendung und Interpretation der Ergebnisse zu einer gewissen Vorsicht mahnen sollte. Überschaute man trotz dieser Tatsachen die Punkteverteilung in den einzelnen Gruppen, so fällt auf, dass in der Gruppe, die eine Bridging-Lyse vor Intervention erhielt, deutlich schlechtere kognitive Leistungen (definiert als ein MoCA-Wert unterhalb von 17 Punkten) seltener auftreten, als in der Gruppe, die ohne systemische Lysetherapie thrombektomiert wurde. In der Regel wird ein Punktwert in der MoCA-Testung zwischen 18 und 22 mit einer manifesten Demenz gleichgesetzt (Davis et al. 2015; Tan et al. 2015; Milani et al. 2018; Pugh et al. 2018; Pinto et al. 2019). Unter Beachtung der oben erwähnten Einschränkungen durch die fehlende kognitive Testung vor dem Index-Ereignis, könnte zumindest die Vermutung nahegelegt werden, dass ein weiterer zusätzlicher Nutzen der Bridging-Lyse in der Vermeidung deutlich verschlechterter kognitiver Performance und Demenz nach einem Schlaganfall liegt. Dies ist insbesondere dahingehend von Bedeutung, dass kognitive Störungen und Demenzen in Europa einen enormen ökonomischen Kostenfaktor darstellen (Olesen et al. 2012) und die Ausgaben für Demenzerkrankungen gerade in den westlichen Industrieländern in den letzten Jahren rapide angestiegen sind (Wimo et al. 2013; Wimo et al. 2017).

4.4 Limitationen und Bewertung der Ergebnisse

Obwohl durch die multizentrisch akquirierten Daten der GSR-ET-Studie unsere Ergebnisse eine bessere Validität besitzen (Röhrig et al. 2009), gibt es einige Einschränkungen in der Interpretation unserer Studienergebnisse: Neben den bereits oben erwähnten möglichen Fehlerquellen und der Gefahr eines Selektions-Bias durch die hohe Drop-Out-Rate, liegt eine weitere Limitation in dem Studiendesign selbst begründet. Wir untersuchten retrospektiv, nicht randomisiert den Einfluss der Bridging-Lyse auf den späteren MoCA-Testwert. Retrospektive und nicht randomisierte Studien neigen durch fehlende Homogenität der zu vergleichenden Gruppen zu Selektionsfehlern (Hammer et al. 2009), die durch Korrekturverfahren wie z. B. Regressionsanalysen nur unzureichend kompensiert werden können. Vor diesem Hintergrund sollte der mögliche Nutzen einer Bridging-Lyse vor Thrombektomie, der durch unsere Ergebnisse suggeriert wird, in der aktuellen Diskussion um Bridging vs. Non-Bridging-Konzepten bewertet werden. Insofern kann die Aussage dieser retrospektiven Analyse sicherlich nur als eine Hypothesengenerierung für zukünftige Studien verstanden werden. Diese sollten dann größer angelegt in einem prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studiendesign durchgeführt werden.

Unsere Ergebnisse zeigen aber auch den Bedarf an weiteren Schlaganfall-Studien mit kognitiven Endpunkten, die in der bisherigen klinischen Forschung zu kurz gekommen sind (Lees R et al. 2012; Pollock et al. 2012).

5 Zusammenfassung

Kognitive Beeinträchtigungen bis hin zur Demenz treten nach einem Schlaganfall häufig auf und sind ein Grund für bleibende Abhängigkeit und Pflegebedürftigkeit, eingeschränkte Lebensqualität und sogar erhöhte Mortalität nach einem Schlaganfall. Die sog. Post-Stroke Demenz (PSD) bzw. das Post-Stroke-Cognitive-Impairment (PSCI) bildet in der Einteilung der verschiedenen Demenzformen eine große Untergruppe der vaskulären Demenz und wird als jede kognitive Beeinträchtigung mit einem temporalen Zusammenhang zu einem Schlaganfallereignis definiert. Neben bislang lediglich hypothetisch formulierten Überlegungen zur Pathogenese der PSD fehlt es bislang auch an einem einheitlichen Konsens für ein diagnostisches Assessment. In mehreren Studien hat sich jedoch der MoCA-Test als Erhebungsinstrument der verschiedenen kognitiven Dimensionen bewährt. Die Verbesserung der Kognition nach einem Schlaganfall und die Prophylaxe eines PSCI ist in der klinischen Schlaganfallforschung bislang unterrepräsentiert, sodass bislang keine therapeutischen Empfehlungen in der Akuttherapie und Sekundärprävention bestehen. In der in den letzten Jahren fortgeschrittenen Wandlung der Akuttherapie des Schlaganfalls von systemischer Lysetherapie zur mechanischen Rekanalisation konnte kürzlich der Benefit der Thrombektomie im direkten Vergleich zur systemischen Lysetherapie hinsichtlich der Kognition in einem Patientenkollektiv mit gutem funktionellen Outcome (definiert als ein mRS-Score von ≤ 2 Pkt) gezeigt werden. Unklar ist bislang, ob die oft angewandte Bridging-Lyse vor mechanischer Thrombektomie sich in einem Kollektiv mit gutem funktionellem Outcome hinsichtlich der Kognition im Vergleich zur alleinigen Thrombektomie als vorteilhaft erweist.

Hierfür wurde das Datenregister der GSR-ET-Studie mit 2636 Patienten retrospektiv analysiert. 166 Patienten mit einer kognitiven Testung mittels MoCA nach 90 Tagen und funktioneller Unabhängigkeit (mRS ≤ 2) wurden einer „Bridging-“ und „Non-Bridging-Gruppe“ zugeordnet und miteinander verglichen. Für mögliche Confounder wurde mittels linearer und multivariater logistischer Regression korrigiert.

103 Patienten (62%) bekamen gegenüber 63 Patienten (38%) eine systemische Lysetherapie vor Thrombektomie. In der Bridging-Gruppe fanden wir einen medianen MoCA-Wert nach 90 Tagen von 20 Punkten (IQR: 18-25), während die Kontrollgruppe im Median um zwei Punkte schlechter abschnitt (18 Punkte, IQR: 16-21; $p = 0,014$). In beiden Gruppen lag dabei eine Rekanalisationsrate (definiert als mTICI-Score von $\geq 2b$) von über 90% vor (92% in der ET-IVT- bzw. 93% in der ET+IVT-Gruppe; $p = 0,65$). Auch nach Korrektur für mögliche relevante Confounder, wie ASPECT-Score, Zeit von Symptombeginn bis Eintreffen im

Krankenhaus, neurologische Ausfallssymptome bei Ankunft und Entlassung, Risikofaktoren und Vormedikation, war die Bridging-Therapie mit einem höheren MoCA-Wert nach 90 Tagen assoziiert ($B = 2,39$; $p = 0,033$). In einer Subgruppenanalyse der Patienten mit exzellentem funktionellem Outcome (definiert als $mRS = 0$ Pkt), war dieser Effekt sogar noch deutlicher nachweisbar ($B = 4,38$; $p = 0,021$). Ein *Cognitive Impairment* (CI, definiert als ein $MoCA < 26$ Pkt) war bei 78 Patienten (76%) der Bridging-Gruppe gegenüber 54 Patienten (86%) der Non-Bridging-Gruppe nachweisbar ($p = 0,165$). In der Subgruppe mit funktioneller Beschwerdefreiheit ($mRS = 0$ Pkt) lag das Risiko für ein CI an Tag 90 in der Non-Bridging-Gruppe deutlich höher, als in der Bridging-Gruppe (OR: 23,15; 95%-KI: 1,26-424,73; $p = 0,034$). Ebenfalls war das Risiko für ein moderates bis schweres CI (definiert als $MoCA < 17$ Pkt) in der Non-Bridging-Gruppe erhöht ($mRS \leq 2$: OR: 0,38; 95%-KI: 0,15-0,97; $p = 0,042$ und in der Gruppe mit $mRS = 0$: OR: 0,08; 95%-KI: 0,01-0,83; $p = 0,035$). Bei Patienten mit Infarkten im hinteren Stromgebiet ($n = 20$) waren die Unterschiede zwischen der Bridging- und der Non-Bridging-Gruppe nicht nachweisbar.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtung der häufigen Prävalenz eines CI in einem Schlaganfallkollektiv trotz guten funktionellen Outcomes und unterstreichen die Wichtigkeit der routinemäßigen kognitiven Testung nach einem Schlaganfall. Neben den Limitationen in der Interpretation retrospektiver, nicht randomisierter Studien mit der Anfälligkeit für Selektions-Bias, kann unsere Studie als möglicher Hinweis auf einen Vorteil der Bridging-Lyse hinsichtlich der Kognition verstanden werden. Diese Hypothese sollte Anlass für weitere prospektive, randomisierte Studien sein.

6 Literaturverzeichnis

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35–41
- Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD (1999): Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 53, 126–131
- Advani R, Naess H, Kurz MW (2017): The golden hour of acute ischemic stroke. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25, 54
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T et al. (2018): Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 378, 708–718
- Alexandrov AV, Grotta JC (2002): Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 59, 862–867
- Allen CL, Bayraktutan U (2008): Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke* 3, 105–116
- Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, Islam S, Mohamad K (2014): Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10, 1677–1691
- Arba F, Quinn T, Hankey GJ, Inzitari D, Ali M, Lees KR, VISTA Collaboration (2017): Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. *Acta Neurol Scand* 135, 603–607
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000): Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 355, 1670–1674
- Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H (2015): Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 11, 718–726
- Bellwald S, Weber R, Dobrocky T, Nordmeyer H, Jung S, Hadisurya J, Mordasini P, Mono M-L, Stracke CP, Sarikaya H et al. (2017): Direct mechanical intervention versus bridging therapy in stroke patients eligible for intravenous thrombolysis: a pooled analysis of 2 Registries. *Stroke* 48, 3282–3288
- Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH et al. (2015): A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 11–20
- Bhatia R, Hill MD., Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. (2010): Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke. *Stroke* 41, 2254–2258
- Bivard A, Lin L, Parsons MW (2013): Review of stroke thrombolytics. *J Stroke* 15, 90–98

- Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV (2017): Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* 120, 472–495
- Bolanzadeh N, Davis JC, Tam R, Handy TC, Liu-Ambrose T (2012): The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. *BMC Neurol* 12, 126
- Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bernasconi C, Bühlmann M, Pult F, Arnold M, Schroth G, Jung S, Mattle HP, Gralla J, et al. (2016): Direct mechanical intervention versus combined intravenous and mechanical intervention in large artery anterior circulation stroke: a matched-pairs analysis. *Stroke* 47, 1037–1044
- Brooks R (1996): EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 37, 53–72
- Broome LJ, Battle CE, Lawrence M, Evans PA, Dennis MS (2016): Cognitive outcomes following thrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25, 2868–2875
- Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864–870
- Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 56, 656–660
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, et al. (2015): Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372, 1009–1018
- Carson N, Leach L, Murphy KJ (2018): A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J of Geriatr Psychiatry* 33, 379–388
- Chiti G, Pantoni L (2014): Use of Montreal Cognitive Assessment in patients with stroke. *Stroke* 45, 3135–3140
- Choi JH, Im SH, Lee KJ, Koo JS, Kim BS, Shin YS (2018): Comparison of outcomes after mechanical thrombectomy alone or combined with intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy for patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. *World Neurosurg* 114, e165–e172
- Chui HC, Mack W, Jackson JE, Mungas D, Reed BR, Tinklenberg J, Chang FL, Skinner K, Tasaki C, Jagust WJ (2000): Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 57, 191–196
- Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, Kalmar K, Fraas M, Felicetti T, Laatsch L, Harley JP, Bergquist T, et al. (2011): Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil* 92, 519–530
- Cohen J: *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. Auflage; Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale 1988

- Cohen RA, Alexander GE (2017): Using TICS and T-MoCA for telephone assessments of vascular cognitive impairment: promising call or put on hold? *Stroke* 48, 2919–2921
- Cumming TB, Tyedin K, Churilov L, Morris ME, Bernhardt J (2012): The effect of physical activity on cognitive function after stroke: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 24, 557–567
- das Nair R, Cogger H, Worthington E, Lincoln NB (2016): Cognitive rehabilitation for memory deficits after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD002293
- Davis DH, Creavin ST, Yip JL, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S (2015): Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer’s disease and other dementias. *Cochrane Database Syst Rev* 10, CD010775
- De Luca R, Leonardi S, Spadaro L, Russo M, Aragona B, Torrisi M, Maggio MG, Bramanti A, Naro A, De Cola MC et al. (2018): Improving cognitive function in patients with stroke: can computerized training be the future? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27, 1055–1060
- del Ser T, Barba R, Morin MM, Domingo J, Cemillan C, Pondal M, Vivancos J (2005): Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke* 36, 2670–2675
- del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O (1992): Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 32, 78–86
- del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M (1998): PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke* 29, 4–11
- Derev’yannykh EA, Bel’skaya GN, Knoll EA, Krylova LG, Popov DV (2008): Experience in the use of Actovegin in the treatment of patients with cognitive disorders in the acute period of stroke. *Neurosci Behav Physiol* 38, 873–875
- DGN (2017): Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen, (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuterzerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>; abgerufen am 04.12.2019
- Dichgans M (2019): Dementia risk after transient ischaemic attack and stroke. *The Lancet Neurology* 18, 223–225
- Dong Y, Sharma VK, Chan BP-L, Venketasubramanian N, Teoh HL, Seet RCS, Tanicala S, Chan YH, Chen C (2010): The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 299, 15–18
- Douiri A, Rudd Anthony G, Wolfe Charles DA (2013): Prevalence of poststroke cognitive impairment. *Stroke* 44, 138–145

- Dunne JW, Leedman PJ, Edis RH (1986): Inobvious stroke: a cause of delirium and dementia. *Aust N Z J Med* 16, 771–778
- Ebinger M, Kunz A, Wendt M, Rozanski M, Winter B, Waldschmidt C, Weber J, Villringer K, Fiebach JB, Audebert HJ (2015): Effects of golden hour thrombolysis: a Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S) substudy. *JAMA Neurol* 72, 25–30
- Echeverry R, Wu J, Haile WB, Guzman J, Yepes M (2010): Tissue-type plasminogen activator is a neuroprotectant in the mouse hippocampus. *J Clin Invest* 120, 2194–2205
- Erkinjuntti T, Gauthier S: Diagnosing vascular cognitive impairment and dementia: concepts and controversies. In: Wahlund L-O, *Vascular cognitive impairment in clinical practice*. Cambridge University Press, Cambridge 2009, 3-11
- EuroQol Group (1990): EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16, 199–208
- FAQ MoCA-Interpretation: Montreal - Cognitive Assessment. What are the severity levels for the MoCA? <https://www.mocatest.org/faq/>; (aufgerufen am 02.06.2020)
- Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, Senior H, Lawes CMM, Ratnasabapathy Y, Glen E, ASTRO study group (2010): Auckland Stroke Outcomes Study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology* 75, 1597–1607
- Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, Barker-Collo S, Moran AE, Sacco RL, Truelsen T et al. (2015): Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 45, 161–176
- Fisher M (1951): Senile Dementia. *Can Med Assoc J* 65, 1–7
- Gamba M, Gilberti N, Premi E, Costa A, Frigerio M, Mardighian D, Vergani V, Spezi R, Delrio I, Morotti A et al. (2019): Intravenous fibrinolysis plus endovascular thrombectomy versus direct endovascular thrombectomy for anterior circulation acute ischemic stroke: clinical and infarct volume results. *BMC Neurol* 19, 103
- Gariel F, Lapergue B, Bourcier R, Berge J, Barreau X, Mazighi M, Kyheng M, Labreuche J, Fahed R, Blanc R et al. (2018): Mechanical thrombectomy outcomes with or without intravenous thrombolysis. *Stroke* 49, 2383–2390
- George BS, Pollock A, Firkins L (2011): Research priorities relating to life after stroke: results of a James Lind Alliance Priority Setting Project: 097. *Int J Stroke* 6, 51
- Godefroy O, Fickl A, Roussel M, Auribault C, Bugnicourt JM, Lamy C, Canaple S, Petitnicolas G (2011): Is the Montreal Cognitive Assessment superior to the Mini-Mental State Examination to detect poststroke cognitive impairment? A study with neuropsychological evaluation. *Stroke* 42, 1712–1716
- Goldstein LB, Bertels C, Davis JN (1989): Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 46, 660–662

- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL et al. (2015): Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 1019–1030
- Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I (1997): Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 349, 1793–1796
- Grech R, Mizzi A, Pullicino R, Thornton J, Downer J (2015): Functional outcomes and recanalization rates of stent retrievers in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neuroradiol J* 28, 152–171
- Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn AD (2017): ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A randomized controlled trial to assess the efficacy of actovegin in poststroke cognitive impairment. *Stroke* 48, 1262–1270
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC et al. (2004): Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363, 768–774
- Haile WB, Wu J, Echeverry R, Wu F, An J, Yepes M (2012): Tissue-type plasminogen activator has a neuroprotective effect in the ischemic brain mediated by neuronal TNF- α . *J Cereb Blood Flow Metab* 32, 57–69
- Hammer GP, du Prel J-B, Blettner M (2009): Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106, 664–668
- Hankey GJ, Warlow CP (1999): Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 354, 1457–1463
- Harrison JK, Stott DJ, McShane R, Noel-Storr AH, Swann-Price RS, Quinn TJ (2016): Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the early diagnosis of dementia across a variety of healthcare settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 1-52
- Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group (2014): Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 13, 429–438
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonser G, Badia X (2011): Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 20, 1727–1736
- Hohl K: Ersetzungsmethoden für fehlende Werte kategorialer Variablen in klinischen Datensätzen. *Med. Diss. Ulm* 2007
- IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A et al. (2012): The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h

of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 379, 2352–2363

Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, Wolf PA (2004): Dementia after stroke. *Stroke* 35, 1264–1268

Jacova C, Pearce LA, Costello R, McClure LA, Holliday SL, Hart RG, Benavente OR (2012): Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol* 72, 351–362

Jin R, Yang G, Li G (2010): Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol* 87, 779–789

Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, Hietanen M (2015): Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol* 22, 1288–1294

Jorm AF (2004): The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr* 16, 275–293

Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M et al. (2015): Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 2296–2306

Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, Panos L, Mordasini P, Heldner MR, Kurmann CC, Michel P, Hajdu SD, Ribo M, Requena M et al. (2019): Clinical effect of successful reperfusion in patients presenting with NIHSS < 8: data from the BEYOND-SWIFT registry. *J Neurol* 266, 598–608

Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, López-Cancio E, Cerdá N, Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Goyal M, Hill MD, Pereira VM et al. (2019): Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 11, 20–27

Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M (2016): Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta* 1862, 915–925

Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, Schweizer A, Kuntz G (1995): Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry* 28, 125–133

Kass-Hout T, Kass-Hout O, Mokin M, Thesier DM, Yashar P, Orion D, Jahshan S, Hopkins LN, Siddiqui AH, Snyder KV et al. (2014): Is bridging with intravenous thrombolysis of any benefit in endovascular therapy for acute ischemic stroke? *World Neurosurg* 82, e453-458

Katsanos AH, Tsiygoulis G (2019): Is intravenous thrombolysis still necessary in patients who undergo mechanical thrombectomy? *Curr Opin Neurol* 32, 3–12

Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S (2017): The INTERSTROKE Study: hypertension is by far the most important modifiable risk factor for stroke. *Blood Press* 26, 131–132

- Kliper E, Bashat DB, Bornstein NM, Shenhar-Tsarfaty S, Hallevi H, Auriel E, Shopin L, Bloch S, Berliner S, Giladi N et al. (2013): Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume. *Stroke* 44, 1433–1435
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ (2006): Lifetime cost of ischemic stroke in germany: results and national projections from a population-based stroke registry. *Stroke* 37, 1179–1183
- Laihosalo M, Kettunen JE, Koivisto A-M, Dastidar P, Ollikainen J, Jehkonen M (2011): Thrombolytic therapy and visuoperceptual functions in right hemisphere infarct patients. *J Neurol* 258, 1021–1025
- Law MR, Morris JK, Wald NJ (2009): Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338, b1665
- Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG et al. (2016): Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 47, 2373–2379
- Lees R, Fearon P, Harrison JK, Broomfield NM, Quinn TJ (2012): Cognitive and mood assessment in stroke research. *Stroke* 43, 1678–1680
- Lees R, Selvarajah J, Fenton C, Pendlebury ST, Langhorne P, Stott DJ, Quinn TJ (2014): Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke* 45, 3008–3018
- Lees RA, Hendry Ba K, Broomfield N, Stott D, Larner AJ, Quinn TJ (2017): Cognitive assessment in stroke: feasibility and test properties using differing approaches to scoring of incomplete items. *Int J Geriatr Psychiatry* 32, 1072–1078
- Leng T, Xiong Z-G (2019): Treatment for ischemic stroke: from thrombolysis to thrombectomy and remaining challenges. *Brain Circ* 5, 8
- Levine DA, Wadley VG, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, Howard G, Howard VJ, Cushman M, Judd S et al. (2018): Risk factors for post-stroke cognitive decline: the REGARDS study. *Stroke* 49, 987–994
- Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F (2005): Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 4, 752–759
- Li J, Zhao Y, Mao J (2017): Association between the extent of white matter damage and early cognitive impairment following acute ischemic stroke. *Exp Ther Med* 13, 909-912
- Little RJA, Rubin DB (1989): The analysis of social science data with missing values. *Sociol Methods Res* 18, 292–326
- Little RJA, Rubin DB: Bayes and multiple imputation. In: Shewart WA, Wilks SS (Hrsg.): *Statistical analysis with missing data*. John Wiley & Sons Inc, Hoboken 2002, 200-220

- Liu J, Shang S, Li P, Deng M, Chen C, Jiang Y, Dang L, Qu Q (2017): Association between current smoking and cognitive impairment depends on age: a cross-sectional study in Xi'an, China. *Med Clin (Barc)* 149, 203–208
- López-Cancio E, Jovin TG, Cobo E, Cerdá N, Jiménez M, Gomis M, Hernández-Pérez M, Cáceres C, Cardona P, Lara B et al. (2017): Endovascular treatment improves cognition after stroke. *Neurology* 88, 245–251
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY et al. (2012): Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2095–2128
- Ma Q, Chu C, Song H (2015): Intravenous versus intra-arterial thrombolysis in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 10, e0116120
- Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekht A (2012): Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 322, 222–227
- Maier W, Barnikol UB (2014): Neurokognitive Störungen im DSM-5. *Nervenarzt* 85, 564–570
- Malek-Ahmadi M, Powell JJ, Belden CM, O'Connor K, Evans L, Coon DW, Nieri W (2015): Age- and education-adjusted normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older adults age 70-99. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 22, 755–761
- McCarthy DJ, Diaz A, Sheinberg DL, Snelling B, Luther EM, Chen SH, Yavagal DR, Peterson EC, Starke RM (2019): Long-term outcomes of mechanical thrombectomy for stroke: a meta-analysis. *Sci World J* 2019, 1-9
- Mellon L, Brewer L, Hall P, Horgan F, Williams D, Hickey A, on behalf of the ASPIRE-S study group (2015): Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurology* 15, 31
- Merriman NA, Sexton E, McCabe G, Walsh ME, Rohde D, Gorman A, Jeffares I, Donnelly N-A, Pender N, Williams DJ et al. (2019): Addressing cognitive impairment following stroke: systematic review and meta-analysis of non-randomised controlled studies of psychological interventions. *BMJ Open* 9, e024429
- Middleton LE, Lam B, Fahmi H, Black SE, McIlroy WE, Stuss DT, Danells C, Ween J, Turner GR (2014): Frequency of domain-specific cognitive impairment in sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation* 34, 305–312
- Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss W-D, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, Hermann DM, Assayag EB, Richard E, Thiel A et al. (2017): Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med* 15, 1-12
- Milani SA, Marsiske M, Cottler LB, Chen X, Striley CW (2018): Optimal cutoffs for the Montreal Cognitive Assessment vary by race and ethnicity. *Alzheimers Dement (Amst)* 10, 773–781

- Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, Billinger SA (2010): Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient. *Stroke* 41, 2402–2448
- Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, Fusco MR (2017): Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. *Stroke* 48, 2450–2456
- Mok VCT, Lam BYK, Wong A, Ko H, Markus HS, Wong LKS (2017): Early-onset and delayed-onset poststroke dementia - revisiting the mechanisms. *Nat Rev Neurol* 13, 148–159
- Morley JE (2018): An overview of cognitive impairment. *Clin Geriatr Med* 34, 505–513
- Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, Wong M-C, Chang H-M, Chia K-S, Auchus AP, Chen C (2009): Severity of CIND and MCI predict incidence of dementia in an ischemic stroke cohort. *Neurology* 73, 1866–1872
- Narasimhalu K, Lee J, Leong YL, Ma L, De Silva DA, Wong MC, Chang HM, Chen C (2015): Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline. *Int J Stroke* 10, 513–518
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53, 695–699
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995): Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333, 1581–1587
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA et al. (2018): Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 378, 11–21
- Nys GMS, van Zandvoort MJE, de Kort PLM, van der Worp HB, Jansen BPW, Algra A, de Haan EHF, Kappelle LJ (2005): The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurology* 64, 821–827
- Oberlin LE, Waiwood AM, Cumming TB, Marsland AL, Bernhardt J, Erickson KI (2017): Effects of physical activity on poststroke cognitive function. *Stroke* 48, 3093–3100
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ et al. (2010): Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376, 112–123
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen H-U, Jönsson B, CDBE2010 study group, European Brain Council (2012): The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19, 155–162
- Pan X, Liu G, Wu B, Liu X, Fang Y (2019): Comparative efficacy and safety of bridging strategies with direct mechanical thrombectomy in large vessel occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98, e14956

- Park YH, Jang J-W, Park SY, Wang MJ, Lim J-S, Baek MJ, Kim BJ, Han M-K, Bae H-J, Ahn S et al. (2015): Executive function as a strong predictor of recovery from disability in patients with acute stroke: a preliminary study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24, 554–561
- Patel MD, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CDA (2002): Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc* 50, 700–706
- Pendlebury S, Welch S, Cuthbertson F, Mariz J, Mehta Z, Rothwell P (2013): Telephone assessment of cognition after TIA and stroke: TICS_m and telephone MoCA vs face-to-face MoCA and neuropsychological battery. *Stroke* 44, 227–229
- Pendlebury ST, Rothwell PM (2009): Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 8, 1006–1018
- Pendlebury ST, Rothwell PM (2019): Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol* 18, 248–258
- Pendlebury ST, Wadling S, Silver LE, Mehta Z, Rothwell PM (2011): Transient cognitive impairment in TIA and minor stroke. *Stroke* 42, 3116–3121
- Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM (2012): MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke* 43, 464–469
- Pinto TCC, Santos MSP, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Junior AL, Silva GA, Costa MLG, Ximenes RCC, Sougey EB (2019): Optimal cutoff scores for dementia and mild cognitive impairment in the Brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment among the elderly. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 9, 44–52
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M (1998): Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke* 29, 75–81
- Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T (2000): Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 31, 2952–2957
- Pollock A, George BS, Fenton M, Firkins L (2012): Top ten research priorities relating to life after stroke. *The Lancet Neurology* 11, 209
- Pugh EA, Kemp EC, van Dyck CH, Mecca AP, Sharp ES, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2018): Effects of normative adjustments to the Montreal Cognitive Assessment. *Am J Geriatr Psychiatry* 26, 1258–1267
- Qureshi AI, Abd-Allah F, Aleu A, Connors JJ, Hanel RA, Hassan AE, Hussein HM, Janjua NA, Khatri R, Kirmani JF et al. (2014): Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials: a report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology. *J Vasc Interv Neurol* 7, 56–75

- Rahme R, Abruzzo TA, Martin RH, Tomsick TA, Ringer AJ, Furlan AJ, Carrozzella JA, Khatri P (2013): Is intra-arterial thrombolysis beneficial for M2 occlusions? Subgroup analysis of the PROACT-II trial. *Stroke* 44, 240–242
- Rankin J (1957): Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2, 200–215
- Röhrig B, du Prel J-B, Wachtlin D, Blettner M (2009): Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106, 262–268
- Rothenburg LS, Herrmann N, Swardfager W, Black SE, Tennen G, Kiss A, Gladstone DJ, Ween J, Sniderman A, Lanctôt KL (2010): The relationship between inflammatory markers and post stroke cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23, 199–205
- Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JCL, Berman K, Ross A, Wen W, Zagami AS (2006): Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *DEM* 21, 275–283
- Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, Thompson C, Altendorf A, Wen W (2009): The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 15, 915–923
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W et al. (2015): Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372, 2285–2295
- Schafer JL (1999): Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res* 8, 3–15
- Schneider A, Hommel G, Blettner M (2010): Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 107, 776–782
- Schumacher R, Halai AD, Lambon Ralph MA (2019): Assessing and mapping language, attention and executive multidimensional deficits in stroke aphasia. *Brain* 142, 3202–3216
- Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, Merriman NA, Donnelly N, Rohde D, Hickey A, Wren M-A, Bennett K (2019): Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J* 4, 160–171
- Singh P, Kaur R, Kaur A (2013): Endovascular treatment of acute ischemic stroke. *J Neurosci Rural Pract* 4, 298–303
- Sirimarco G, Lavallée PC, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, Guidoux C, Klein IF, Olivot J-M, Abboud H, Adraï V et al. (2013): Overlap of diseases underlying ischemic stroke: the ASCOD phenotyping. *Stroke* 44, 2427–2433
- Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, Kalra RN, O'Brien J, Pantoni L, Pasquier F et al. (2018): Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement* 14, 280–292

- Strong K, Mathers C, Bonita R (2007): Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 6, 182–187
- Szabo K, Lanczik O, Hennerici MG (2005): Vascular diagnosis and acute stroke: what, when and why not? *Cerebrovasc Dis* 20 Suppl 2, 11–18
- Tan J, Li N, Gao J, Wang L, Zhao Y, Yu B, Du W, Zhang W, Cui L, Wang Q et al. (2015): Optimal cutoff scores for dementia and mild cognitive impairment of the Montreal Cognitive Assessment among elderly and oldest-old chinese population. *J Alzheimers Dis* 43, 1403–1412
- Tang EY, Amiesimaka O, Harrison SL, Green E, Price C, Robinson L, Siervo M, Stephan BC (2018): Longitudinal effect of stroke on cognition: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 7, 1-9
- Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E (1994): Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 202–207
- Thingstad P, Askim T, Beyer MK, Bråthen G, Ellekjær H, Ihle-Hansen H, Knapskog AB, Lydersen S, Munthe-Kaas R, Næss H et al. (2018): The norwegian cognitive impairment after stroke study (Nor-COAST): study protocol of a multicentre, prospective cohort study. *BMC Neurol* 18, 193
- Thomann AE, Goettel N, Monsch RJ, Berres M, Jahn T, Steiner LA, Monsch AU (2018): The Montreal Cognitive Assessment: normative data from a german-speaking cohort and comparison with international normative samples. *J Alzheimers Dis* 64, 643–655
- Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G (2006): Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Europ J Neurol* 13, 581–598
- Tsirka SE (2002): Tissue plasminogen activator as a modulator of neuronal survival and function. *Biochem Soc Trans* 30, 222–225
- van Rooij FG, Kessels RPC, Richard E, De Leeuw F-E, van Dijk EJ (2016): Cognitive impairment in transient ischemic attack patients: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 42, 1–9
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604–607
- Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, Mattle HP, van Zwam W, Holmin S, Tatlisumak T et al. (2016): Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 11, 134–147
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G (2012): Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379, 2364–2372
- Weinstein G, Preis SR, Beiser AS, Au R, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S (2014): Cognitive performance after stroke – the Framingham Heart Study. *Int J Stroke* 9, 48–54

- Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, Alzheimer Disease International (2013): The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement* 9, 1-11.e3
- Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina AM, Winblad B, Jönsson L, Liu Z, Prince M (2017): The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement* 13, 1-7
- Wollenweber FA, Tiedt S, Alegiani A, Alber B, Bangard C, Berrouschot J, Bode FJ, Boeckh-Behrens T, Bohner G, Bormann A et al. (2019): Functional outcome following stroke thrombectomy in clinical practice. *Stroke* 50, 2500-2506
- Xu G, Dong X, Niu X, Zheng G, Wang H, Zhang F, Li L, Lv P (2017): Cognitive function and prognosis of multimodal neuroimage-guided thrombectomy on mild to moderate anterior circulation infarction patients with broadened therapeutic window: a prospective study. *Eur Neurol* 78, 257-263
- Yepes M (2015): Tissue-type plasminogen activator is a neuroprotectant in the central nervous system. *Front Cell Neurosci* 9, 304
- Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons BFM et al. (2013): Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke. *Stroke* 44, 2650-2663
- Zhang X, Su J, Gao C, Ni W, Gao X, Li Y, Zhang J, Lei Y, Gu Y (2019): Progression in vascular cognitive impairment: pathogenesis, neuroimaging evaluation, and treatment. *Cell Transplant* 28, 18-25
- Zheng G, Zhou W, Xia R, Tao J, Chen L (2016): Aerobic exercises for cognition rehabilitation following stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25, 2780-2789
- Zhu X (2014): Comparison of four methods for handling missing data in longitudinal data analysis through a simulation study. *Open J Stat* 4, 933-944