

Aus der Klinik für Neurologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. S. Meuth

Systematische Analyse von Perfusionsparametern zur Bestimmung der Prädiktivität der zugrundeliegenden Ätiologie bei Verschlüssen der Arteria carotis interna

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Henrik Benjamin Victor Lang  
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Michael Gliem

Zweitgutachter: Prof Dr. med. Bernd Turowski

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Weiss, D., **Lang, H.**, Rubbert, C., Jannusch, K., Caspers, J., Turowski, B., Jansen, R., Lee, J.-I., Ruck, T., Meuth, S.G., Gliem, M., (2023), Diagnostic value of perfusion parameters for differentiation of underlying etiology in internal carotid artery occlusions, *Clinical Neuroradiology*, <https://doi.org/10.1007/s00062-023-01349-0> [1]

## **Zusammenfassung (Deutsch)**

### **Einleitung**

Die relevantesten Ätiologien eines ischämischen Schlaganfalls durch einen Verschluss der Arteria carotis interna (ACI) bilden die Makroangiopathie (MP), die kardiale Embolie bei Vorhofflimmern (KE) und die Dissektion (D). Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob anhand der Parameter der Computertomographie-Perfusion (CT-P) zwischen diesen Ätiologien unterschieden werden kann.

### **Material und Methoden**

Es erfolgte die retrospektive Analyse über den Zeitraum von 2012-2019 von Patienten, die einen isolierten Verschluss der ACI mit konsekutivem ischämischen Schlaganfall erlitten und eine CT-P erhalten haben. Aus der CT-P wurden die Perfusionsparameter relatives cerebrales Blutvolumen (rCBV), relativer cerebraler Blutfluss (rCBF), time-to-maximum (Tmax) und mean-transit-time (MTT) generiert und als Gruppenvergleiche der Verhältniswerte zwischen den Hemisphären mit der einfaktoriellen ANOVA und dem Bonferroni-post-hoc-Test untersucht.

### **Ergebnisse**

69 Patienten (Alter=70±14, D=10 (14,5%), KE=19 (27,5%), MP=40 (58,0%)) wurden inkludiert. Es wurden lediglich Unterschiede zwischen den Gruppen bei Tmax ( $p=0,04$ ) und MTT ( $p=0,003$ ) gefunden. Der post-hoc Test wies nur noch für die MTT eine Differenzierbarkeit zwischen KE und MP auf ( $p=0,003$ ).

### **Schlussfolgerungen**

Es ist möglich durch die MTT zwischen MP- und KE-Verschlüssen der ACI zu unterscheiden. Eine weitere Differenzierung zur Dissektion ist in dieser Studienpopulation nicht möglich gewesen.

## **Zusammenfassung (Englisch)**

### **Introduction**

Most relevant etiologies of ischemic stroke from internal cerebral artery (ICA) occlusion are macroangiopathy (MP), cardiac embolism (CE) and dissection (D). The aim of this study was to find out whether it is possible to differentiate between these etiologies by analyzing the computed tomography perfusion (CTP).

### **Material and Methods**

From 2012-2019 we retrospectively analyzed patients who suffered from acute ischemic stroke due to unilateral, isolated ICA occlusion and who received CTP. We then used CTP-derived relative cerebral blood volume (rCBV), relative cerebral blood flow (rCBF), time-to-maximum (Tmax) and mean-transit-time (MTT), which were pooled in a ratio from each hemisphere, to compare between different etiology groups using unifactorial ANOVA and Bonferroni post hoc Test.

### **Results**

69 patients (age=70±14, D=10 (14,5%), CE=19 (27,5%), MP=40 (58,0%)) met the inclusion criteria. There was a significant difference found between the groups in Tmax ( $p=0,04$ ) and MTT ( $p=0,003$ ). Post hoc Test showed a difference in MTT only for distinguishing CE- and MP-occlusion ( $p=0,003$ ).

### **Conclusion**

Using CTP-derived MTT it is possible to discriminate MP- and CE-ICA-occlusions. Further differences regarding dissection-associated occlusion could not be found in this studygroup.

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ACI	Arteria carotis interna
AIF	arterial input function
ANOVA	analysis of variance
AUC	area under the curve
CPP	cerebral perfusion pressure
CT	Computertomographie
CT-A	CT-Angiographie
CT-P	CT-Perfusion
EVT	Endovaskuläre Therapie
ICP	intracerebral pressure
IVT	intravenöse Thrombolyse
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAP	mean arterial pressure
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
rCBF	relative cerebral blood flow
rCBV	relative cerebral blood volume
ROC	receiver operating characteristics
ROI	region of interest

rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
Tmax	time to maximum
TTE	Transthorakale Echokardiographie
ZNA	Zentrale Notaufnahme

## **Inhalt**

1. Einleitung-----	1
1.1 Die Rolle des Kollateralstatus beim ischämischen Schlaganfall-----	1
1.2 Fragestellungen und Ziele-----	3
2. Theoretische Grundlagen des ischämischen Schlaganfalls-----	4
2.1 Epidemiologie und Ätiologie-----	4
2.2 Physiologie und Pathophysiologie -----	5
2.2.1 Cerebrale Perfusion und Regulationsmechanismen -----	5
2.2.2 Insuffizienz der Perfusion und Penumbra -----	6
2.2.3 Mikroangiopathie-----	7
2.2.4 Makroangiopathie-----	7
2.2.5 Kardiale Embolie-----	8
2.2.6 Seltene Ätiologien-----	8
2.3 Diagnostik-----	9
2.3.1 Erfassung der Symptome und Krankheitsfolgen-----	10
2.3.2 Bildgebende Verfahren-----	13
2.4 Therapie-----	15
2.4.1 Die intravenöse Thrombolyse-Therapie-----	15
2.4.2 Die endovaskuläre mechanische Thrombektomie -----	16
2.5 Komplikationen-----	18
2.5.1 Komplikationen des ischämischen Schlaganfalls-----	18
2.5.2 Komplikationen durch die i.v.-Thrombolyse-Therapie -----	19
2.5.3 Komplikationen durch die endovaskuläre mechanische Thrombektomie-----	19
2.6 Die Rolle des Kollateralstatus beim Ischämischen Schlaganfall-----	19
3. Material und Methoden-----	21
3.1 Arbeitsschritte und Vorgehensweise -----	21
3.2 Patientenselektion-----	21
3.3 Bildgebungsprotokolle-----	23
3.3 Datenauswertung der CT-Perfusion -----	24
3.3.1 STROKETOOL-CT -----	24
3.3.2 Angiotux 2D CT-----	27
3.4 Erfassung des funktionellen Therapieergebnisses -----	29
3.5 Erfassung von Zeitpunkten-----	29



3.6 Erfassung von Nebenfaktoren-----	30
3.7 Statistische Auswertung-----	31
4. Ergebnisse-----	32
4.1 Baselinewerte-----	32
4.1.1 Dissektion-----	34
4.1.2 Kardiale Embolie-----	34
4.1.3 Makroangiopathie-----	35
4.2 Spearman-Korrelation zwischen Ätiologie und Outcome-----	36
4.2.1 Gesamte Studienpopulation-----	36
4.2.2 Dissektion-----	36
4.2.3 Kardiale Embolie-----	37
4.2.4. Makroangiopathie-----	37
4.3 Vergleich der Perfusionsparameter getrennt nach Ätiologie-----	38
4.4 ANOVA und Bonferroni post-hoc Test-----	39
4.5 ROC-Analyse-----	40
4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse-----	42
5. Diskussion-----	43
5.1 Baselineparameter und Outcome-----	43
5.2 Korrelation zwischen Perfusionsparametern und Ätiologie-----	49
5.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung-----	52
6. Literatur- und Quellenverzeichnis-----	53

# 1. Einleitung

## 1.1 Die Rolle des Kollateralstatus beim ischämischen Schlaganfall

Schlaganfälle können einerseits durch eine intrakranielle Blutung, andererseits durch eine Minderdurchblutung bedingt sein. Letztere ist mit ca. 80-85% der Schlaganfälle die deutlich häufigere Ursache [2]. Die Ischämie selbst entsteht akut durch einen Gefäßverschluss, welcher ein gesamtes Gefäßterritorium oder auch nur kleinere Areale betreffen kann. Der Gefäßverschluss kann durch unterschiedliche Ursachen bedingt sein: ätiologisch unterscheidet man makroangiopathische Verschlüsse durch arteriosklerotische Veränderungen, embolische Verschlüsse durch kardiale Thromben – meist im unmittelbaren Zusammenhang mit Vorhofflimmern – und nicht arteriosklerotische Vaskulopathien wie beispielsweise eine Dissektion, bei der Defekte in der Gefäßwand vorliegen [3].

Die aus dem Gefäßverschluss resultierende Symptomatik ist abhängig von dem betroffenen Gehirnareal: häufig liegt ein Symptomkomplex aus motorischen und sensorischen Ausfällen vor. Bei motorischen Ausfällen einer Körperhälfte spricht man je nach Ausprägung von einer Hemiparese oder Hemiplegie, bei sensorischen Ausfällen von einer Hemihypästhesie [4].

Bestimmte Risikofaktoren begünstigen das Auftreten eines Schlaganfalles. Die Wichtigsten sind das Patientenalter, der Nikotinkonsum, die arterielle Hypertonie sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus [4]. In Ergänzung sind das Vorhofflimmern oder andere Erkrankungen des Herzens mit dem Risiko einer kardialen Embolie zu nennen.

Für die notfallmäßige Diagnostik werden neben der nativen kranialen Computertomographie (CCT) zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung oder zur Erkennung von Infarktfrühzeichen die CT-Angiographie (CTA) zur Gefäßdarstellung sowie die CT-Perfusion (CTP) zur Darstellung eines unmittelbaren lokalisierten Perfusionsdefizits genutzt. Neben dem Ausschluss einer zerebralen Hämorrhagie als wichtige Kontraindikation gegen eine mögliche Lyse-Therapie spielt die Einschätzung der *Penumbra*, auch „*tissue at risk*“ genannt, eine therapieentscheidende Rolle. Dabei handelt es sich um

das um den Infarktkern gelegene Gewebe, welches von Infarzierung bedroht ist, aber noch gerade ausreichend perfundiert ist und durch eine zeitgerechte Rekanalisation gerettet werden kann.

Zur Behandlung der akuten zerebralen Ischämie stehen in erster Linie zwei Optionen der Akuttherapie zur Verfügung: die intravenöse Thrombolyse (IVT) sowie die endovaskuläre Thrombektomie (EVT). Die IVT wird mit rekombinantem Plasminogenaktivator (rt-PA) im Zeitfenster von bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn angestrebt. Eine Verlängerung auf bis zu 9 Stunden kann im Falle spezifischer Marker in der Bildgebung erfolgen. Eine interventionelle Therapie durch mechanische Thrombektomie ist primär im Zeitfenster bis 6 Stunden nach *Onset* empfohlen. Ebenso ist sie laut neusten Empfehlungen auch im erweiterten Zeitfenster von 6 bis 24 Stunden bei bestimmten Patienten noch leitliniengerecht [5]. In diesem Zusammenhang wird die Bedeutung des zerebralen Kollateralstatus als prognostisch relevant formuliert. Die zerebrale Perfusion wird durch den *Circulus arteriosus Willisii* durch einerseits leptomeningeale Anastomosen, andererseits durch Anastomosen zwischen extra- und intrakraniellen Gefäßen gesichert. Groß angelegte Studien legen nahe, dass durch eine ausgeprägte Kollateralisierung ein vermindertes Risiko für einen Infarkt bestehen und auch bei Auftreten eines Infarktes eine geringere Ausprägung der Symptome beziehungsweise eine verminderte Infarktgröße vorliegen kann [6].

Im Vorfeld einer Therapie ist die Selektion der Patienten anhand ihrer Ätiologie und deren Pathophysiologie sinnvoll [7-10]. Die Hypothese ist, dass ein arteriosklerotischer Verschluss, welcher durch zum Teil langjährige Veränderungen an den Gefäßwänden charakterisiert ist, langsamer abläuft als ein embolischer oder ein Verschluss aufgrund einer Dissektion, welche akut eintreten. Diese allmählichen Veränderungen sorgen für eine Anpassung des Gefäßsystems durch die Etablierung von Kollateralen. Der verbesserte Kollateralstatus bei einem arteriosklerotischen Verschluss führt dann zu einem verbesserten *Outcome*, beispielsweise gezeigt in Untersuchungen im Rahmen des MR CLEAN-Registers [11]. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten mit arteriosklerotischem Schlaganfall gegenüber Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall einerseits einen ausgeprägteren Kollateralkreislauf aufwiesen und andererseits ein besseres therapeutisches *Outcome* hatten.

Ein durch pharmakologische Induktion gesteigerter Kollateralkreislauf hat sich ebenfalls in tierexperimentellen Studien als wirksam für ein besseres Outcome des Schlaganfalls erwiesen, wodurch diese Hypothese weiterhin gestützt wird [12-14]. Übertragen auf die klinische Praxis könnte ein Unterschied in der Ausbildung des Kollateralkreislaufs neben der Therapieentscheidung im erweiterten Zeitfenster auch diagnostisch als zusätzlicher Parameter zur Bestimmung der Infarktätiologie relevant sein, sodass der Ansatz der Aufklärung der Verschlussätiologie mit der initialen CT sinnvoll erscheint. Beispielsweise wäre hier an die Planung einer Stent-Intervention im Falle einer zugrundeliegenden Arteriosklerose zu denken [15]. Zusammenfassend könnte eine frühzeitigere Klärung der Ätiologie einen wertvollen Beitrag zur Optimierung der Patientenversorgung leisten.

## **1.2 Fragestellungen und Ziele**

Der ischämische Schlaganfall ist die häufigste Ursache für eine erworbene Behinderung im Erwachsenenalter und parallel zur demographischen Entwicklung nimmt die Zahl der Patienten weiterhin zu [4]. Die stetige Verbesserung von diagnostischen sowie therapeutischen Optionen ist dementsprechend von großem Interesse. In der Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls ist die CT-Perfusion ein elementarer Bestandteil zur Darstellung eines Perfusionsdefizits. Durch die über die Zeit gemessene Anflutung von Kontrastmittel in verschiedene anatomische Gefäßterritorien können der relative cerebrale Blutfluss (rCBF), das relative cerebrale Blutvolumen (rCBV), die Zeit zur maximalen Flussgeschwindigkeit (Tmax) und die mittlere Gewebepfusionszeit (MTT) erfasst werden. Diese Parameter sind für die Therapieentscheidung bedeutend und geben gleichzeitig Aufschluss über den funktionellen zerebralen Gefäßstatus [16-19]. Die Frage nach Zusammenhängen zwischen der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls und diesen Perfusionsparametern ist zentraler Gegenstand dieser Arbeit.

Im Kern soll folgende Fragestellung untersucht werden:

Weisen die durch die CT-Perfusion generierten prätherapeutischen Daten Unterschiede in Patientenkollektiven mit verschiedenen Ätiologien für den ischämischen Schlaganfall auf?

## **2. Theoretische Grundlagen des ischämischen Schlaganfalls**

### **2.1 Epidemiologie und Ätiologie**

In Deutschland erleiden circa 270.000 Menschen jährlich einen Schlaganfall, was einer Inzidenz von 250 Fällen auf 100.000 Einwohner pro Jahr entspricht [4]. Eine Behinderung als Folge des Schlaganfalls betrifft circa 700.000 Menschen in Deutschland. Dabei ereignet sich der ischämische (ca. 85% der Fälle) wesentlich häufiger als der hämorrhagische Schlaganfall (ca. 15% der Fälle) [4].

Beim ischämischen Schlaganfall handelt es sich um eine polyätiologische Erkrankung [20]. Grundsätzlich kann eine Einteilung in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren getroffen werden. Letztere sind das Alter, das Geschlecht und die genetische Disposition. So verdoppelt sich das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ab dem 55. Lebensjahr mit jeder Dekade und bei Männern ist gegenüber Frauen ein erhöhtes Risiko von 24-30% für einen Schlaganfall beschrieben [21]. Bei den modifizierbaren Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie als Wichtigste zu nennen [22]. Des Weiteren sind lebensstilbedingte Risikofaktoren wie Nikotin- und Alkoholkonsum, Adipositas sowie Einnahme oraler Kontrazeptiva bekannt [4].

In der Einteilung der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls hat sich die TOAST-Klassifikation (Tab. 1) etabliert und bewährt sich auch gegen neuere Ansätze wie die ASCO- und CISS-Einteilung [3, 23].

Ätiologie	Definition
makroangiopathisch	Nachweis eines Verschlusses oder einer hochgradigen Stenose (>50%) eines hirnersorgenden Gefäßes.
mikroangiopathisch	Nachweis eines lakunären Syndroms ohne kortikale Beteiligung.
kardioembolisch	Nachweis einer kardialen Emboliequelle (Vorhofflimmern)
andere, bekannte Ätiologie	Nachweis einer anderen Ursache wie Vaskulopathien (z.B. ACI-Dissektion) oder hämatologische Ursache
unbekannte Ätiologie	kein eindeutiger Nachweis einer Ätiologie (=kryptogen)

**Tabelle 1: TOAST-Klassifikation der cerebralen Ischämie**

Durch die TOAST-Klassifikation erfolgt die Einteilung kausal nach Ätiologie [3].

In diesem Kontext ist die transitorische ischämische Attacke (TIA) abzugrenzen. Dabei handelt es sich um eine meist nur wenige Minuten andauernde ischämische Phase, die zu neurologischen Ausfällen (Dysfunktionen der Motorik und Sensibilität sowie der Sprache und des Sehens) führt. Als typisches Symptom ist hier die *Amaurosis fugax* als selbstlimitierende Sehverschlechterung zu nennen [24]. Verantwortlich dafür sind häufig Mikroembolien aus vorbestehenden atherosklerotischen Veränderungen der ACI. Nach einer TIA ist die Wahrscheinlichkeit für das Erleiden eines Schlaganfalls insbesondere in den ersten Tagen deutlich und in den nächsten 90 Tagen um bis zu 10% erhöht [25].

## 2.2 Physiologie und Pathophysiologie

### 2.2.1 Cerebrale Perfusion und Regulationsmechanismen

Das Gehirn hat in Ruhe einen Bedarf an Sauerstoff von etwa 3,35 ml/100 g Hirngewebe [4]. Dafür werden 15% des Herzzeitvolumens und 20% des gesamten Sauerstoffbedarfs des Körpers benötigt. Da intracerebral nahezu keine Speichermöglichkeiten für Glukose und Sauerstoff bestehen, ist die suffiziente Durchblutung entscheidend für die Organfunktion und somit verfügt das Gehirn nur über eine sehr geringe Ischämietoleranz. Binnen weniger Sekunden nach Unterbrechung der cerebralen Blutversorgung tritt Bewusstlosigkeit ein und nach wenigen Minuten setzt der Zelluntergang ein. Die Perfusion des Hirngewebes

wird über den cerebralen Perfusionsdruck (CPP) gesteuert. Dieser ergibt sich aus dem mittleren arteriellen Druck (MAP) abzüglich des intracerebralen Druckes (ICP). Durch den *Bayliss-Effekt* werden Blutdruckschwankungen zwischen 50-190 mmHg durch cerebrovaskuläre Vasokonstriktion und -dilatation ausgeglichen und die Perfusion somit konstant gehalten [4]. Als wichtiger autoregulatorischer Prozess im zerebrovaskulären System greift die Blutgaskonzentration in dieses System ein. So sorgt eine Hyperkapnie mit Werten über 60 mmHg für eine Vasodilatation und unterhalb von 25 mmHg für eine Vasokonstriktion [16].

### **2.2.2 Insuffizienz der Perfusion und Penumbra**

Die globale Hirnischämie entsteht auf dem Boden von Schockzuständen, Herz-Kreislauf-Versagen oder *Asphyxie*. Davon ist die fokale Ischämie durch Minderperfusion durch einen akuten Gefäßverschluss im Bereich der cerebralen Strombahn abzugrenzen [16]. Es wird bei einer Perfusion bis mindestens 60 ml/min/100 g Hirnparenchym die Ischämieschwelle definiert. Unterhalb diesen Schwellenwerts ist das Parenchym zwar unterversorgt, der basale Strukturstoffwechsel kann jedoch durch Funktionseinschränkungen im Sinne verlangsamer Zellaktivität bei basaler Stoffwechselaktivität erhalten werden. Diese Einschränkungen sind reversibel. Dies ist bis zu einer Absenkung der Perfusion auf circa 20 ml/min/100 g Hirnparenchym möglich. Sinkt die Perfusion unter einen Wert von weniger als 8 ml/min/100 g Hirnparenchym ist die Infarzierungsschwelle erreicht. Ab diesem Moment kommt es zu progredienten, irreversiblen Schäden. Für therapeutische Überlegungen im Hinblick auf infarktgefährdetes Gewebe, welches bei rechtzeitiger Rekanalisierung noch gerettet werden kann, spielt Gewebe mit einer Versorgung zwischen diesen Grenzwerten (zwischen 8 und 20 ml/min/100 g Hirngewebe) die entscheidende Rolle und wird als „*tissue at risk*“ oder *Penumbra* bezeichnet [4]. Die Kollateralversorgung des von einer Infarzierung bedrohten Gewebes um den Infarktkern herum (Gewebe mit Perfusion < 8ml/min/100 g Hirngewebe) ist für patientenindividuelle Unterschiede hinsichtlich einer erfolgreichen Reperfusion der *Penumbra* verantwortlich [26].

### 2.2.3 Mikroangiopathie

Die cerebrale Mikroangiopathie wird neben altersbedingten und anderen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie maßgeblich durch einen chronischen arteriellen Hypertonus hervorgerufen. Die permanente Druckerhöhung bewirkt in den Gefäßwänden der kleinen intracerebralen Arteriolen über die Ausbildung von Mikroatheromen eine als Lipohyalinose bezeichnete Zunahme der Wanddicke und konsekutiv eine Einengung des Lumens. Bei vollständigem Verschluss dieser kleinen *Arteriolen* kommt es typischerweise zu subkortikalen Infarkten mit einer Ausprägung von 1,5 cm. Diese Infarkte werden als Lakunen bezeichnet, bei multiplen lakunären Infarkten spricht man von einem *Status lacunaris*. Hier kann der Nachweis mittels CT oder MRT (Magnetresonanztomographie) erfolgen [16]. Bei Progress der Mikroangiopathie kann diese als Maximalvariante in eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie mit dementiellem Erscheinungsbild der Patienten übergehen [4].

### 2.2.4 Makroangiopathie

Die Makroangiopathie betrifft in westlichen Ländern insbesondere die extrakraniellen, hirnversorgenden Gefäße. Auch hier ist der chronische arterielle Hypertonus als Risikofaktor relevant, wobei zusätzlich auch andere pro-atherosklerotische Dispositionen wie unter anderem Nikotinkonsum und Hypercholesterinämie einen erheblichen Einfluss haben [4]. Insbesondere Gefäßgabelungen wie die Carotisbifurkation sind durch den Übergang von laminarem zu turbulenter Flussprofil für Schäden an der *Intima* prädestiniert. In der Folge kommt es im Rahmen chronischer Entzündungsprozesse zum Gefäßwandumbau mit der Ausbildung von lipidhaltigen Plaques an der *Intima*, die eine Stenosierung und Versteifung des Gefäßes begünstigen. Im schlimmsten Fall kommt es zur Plaqueruptur mit Verschleppung thromboembolischen Materials in die distalen Gefäßabschnitte und Gefäßverschluss in der Peripherie [16, 27]. Das entsprechende Korrelat bildet der Territorialinfarkt im Stromgebiet eines Gefäßes. Auf der anderen Seite kann durch die Ausbildung einer proximalen hochgradigen Stenose die Perfusion so sehr



eingeschränkt sein, dass das Gefäßterritorium nicht suffizient perfundiert wird. An den Grenzen der intrakraniellen großen Gefäße bilden sich dadurch Grenzzoneninfarkte aus. [4]

### **2.2.5 Kardiale Embolie**

Zu den häufigsten Ursachen für die Entstehung von kardialen Thromben und dadurch bedingt potenziell kardioembolischen Infarkten zählen die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Pathologien der Herzklappen (z.B. ein Mitralklappenvitium) oder Bewegungsdyskinesien des linken Ventrikels. Durch Flussveränderungen kommt es zur Bildung von Thromben im linken Ventrikel [16]. Mit Hilfe des „*CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score*“ kann in diesem Kontext das Jahresrisiko für die Ausprägung eines Schlaganfalls kalkuliert und in prophylaktische sowie therapeutische Überlegungen miteinbezogen werden [28]. Im Falle des Vorhofflimmerns ist die orale Antikoagulation Mittel der Wahl, um das Risiko der Entstehung kardialer Thromben zu senken [29]. Eine transösophageale Echokardiographie (TEE) kann diagnostisch hinzugezogen werden, um einen intrakardialen Thrombus beispielsweise im linken Herzohr zu detektieren. Eine transthorakale Echokardiographie (TTE) kann ebenso durchgeführt werden. Die TEE ist in diesem Fall der Goldstandard. Der Verschluss mittels Einbringen eines LAA (*left atrial appendage*) – *Okkluders* oder die Herzohrablation sind weitere therapeutische Optionen, wenn eine orale Antikoagulation nicht möglich ist [16].

### **2.2.6 Seltene Ätiologien**

Neben den bisher genannten Ätiologien sind im Folgenden noch weitere aber im Auftreten seltenere zu nennen.

#### *2.2.6.1 Paradoxe Embolie*

Hierbei handelt es sich um eine kombinierte Genese aus tiefer Beinvenenthrombose und persistierendem *Foramen ovale* oder einem Vorhofseptumdefekt. Thrombotisches

Material kann von dem venösen in das arterielle System, über den rechten in den linken Vorhof und dadurch in die hirnversorgenden Gefäße gelangen. Die Pathophysiologie entspricht der der Lungenarterienembolie [30].

#### 2.2.6.2 Vaskulopathien – Carotidisdissektion

Unter den Vaskulopathien zählt neben der Arteriosklerose die Dissektion der *Arteria carotis interna* (ACI) zu den häufigsten Ursachen des ischämischen Schlaganfalls. Sie tritt entweder spontan beziehungsweise traumatisch oder im Rahmen syndromaler Erkrankungen wie dem Ehlers-Danlos-Syndrom oder dem Marfan-Syndrom auf. Bei Letzteren handelt es sich um Erberkrankungen mit Schwäche von Bindegewebsstrukturen, die die Pathogenese der Dissektion begünstigt: definitionsgemäß ereignet sich eine intramurale Einblutung zwischen *Tunica intima* und *Tunica media* oder *Tunica media* und *Tunica adventitia*. Es kommt zur Ausbildung eines stenosierenden Hämatoms an der Stelle des Einrisses in die Gefäßwand und davon ausgehend zu einem thromboembolischen Ereignis durch Aktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade [16, 31].

### 2.3 Diagnostik

Die Symptomatik eines Schlaganfalls kann sich im klinischen Erscheinungsbild fulminant zeigen, sodass die Anamnese und klinische Untersuchung wegweisende Befunde liefern können. Entscheidend ist ein rasches Vorgehen mit Fokus auf charakteristische Befunde wie mimische Veränderungen, Bewegungseinschränkungen der Extremitäten oder Störungen der Sprachproduktion und des Sprachverständnisses. Mit der „*National Institutes of Health Stroke Scale*“ (NIHSS) ist darüber hinaus eine umfassende Einordnung und klinische Evaluation möglich. Zur weiteren Differenzierung des Befundes ist schnellstmöglich mittels cCT oder cMRT bildgebende Diagnostik anzustreben [2].

### 2.3.1 Erfassung der Symptome und Krankheitsfolgen

Zur genauen Erfassung der Befunde der ausführlichen neurologischen Untersuchung dienen verschiedene Scoring-Systeme und Basis-Assessments.

#### 2.3.1.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die NIHSS dient der strukturierten Erfassung der neurologischen Erstuntersuchung, kann aber auch für Verlaufseinschätzungen genutzt werden. In insgesamt elf Untersuchungskategorien werden bis zu 4 Punkte vergeben. Es ist eine Punktzahl von 0 bis maximal 42 Punkten möglich. Je höher die Punktzahl ausfällt, desto schwerwiegender ist das neurologische Defizit [32].

Item-Nummer	Item	Punkteskala	Erläuterung
1a	Vigilanz	0-3	0 = wach 1 = benommen 2 = somnolent 3 = komatös
1b	Orientierung	0-2	<i>Frage nach Monat und Alter</i> 0 = beide Antworten korrekt 1 = eine Antwort korrekt 2 = keine Antwort korrekt
1c	Befolgung von Aufforderungen	0-2	<i>Augen öffnen und Hand Schließen</i> 0 = beide Aufgaben korrekt erfüllt 1 = eine Aufgabe korrekt erfüllt 2 = keine Aufgabe korrekt erfüllt
2	Okulomotorik	0-2	0 = unauffällig 1 = partielle Blickparese 2 = komplette Blickparese
3	Gesichtsfeld	0-3	0 = unauffällig 1 = partielle Hemianopsie, unilateral 2 = komplette Hemianopsie, unilateral 3 = komplette Hemianopsie, bilateral
4	Facialisparese	0-3	0 = keine 1 = geringgradige Parese 2 = partielle Parese

			3 = komplette Parese
5a	Motorik, linker Arm	0-4	<i>Halteversuch</i> 0 = kein Absinken 1 = Absinken innerhalb von 10 s 2 = Anheben gegen Schwerkraft nicht vollständig möglich 3 = kein aktives Anheben möglich 4 = keine Bewegung
5b	Motorik, rechter Arm	0-4	<i>Halteversuch</i> 0 = kein Absinken 1 = Absinken innerhalb von 10 s 2 = Anheben gegen Schwerkraft nicht vollständig möglich 3 = kein aktives Anheben möglich 4 = keine Bewegung
6a	Motorik, linkes Bein	0-4	<i>Halteversuch</i> 0 = kein Absinken 1 = Absinken innerhalb von 5 s 2 = Anheben gegen Schwerkraft nicht vollständig möglich 3 = kein aktives Anheben möglich 4 = keine Bewegung
6b	Motorik, rechtes Bein	0-4	<i>Halteversuch</i> 0 = kein Absinken 1 = Absinken innerhalb von 5 s 2 = Anheben gegen Schwerkraft nicht vollständig möglich 3 = kein aktives Anheben möglich 4 = keine Bewegung
7	Ataxie	0-2	0 = keine 1 = in einer Extremität 2 = in zwei Extremitäten
8	Sensibilität	0-2	0 = erhalten 1 = leichte/moderate Sensibilitätsstörung 2 = schwere Sensibilitätsstörung
9	Aphasie	0-3	0 = keine 1 = leichte/moderate Aphasie 2 = schwere Aphasie 3 = globale Aphasie
10	Dysarthrie	0-2	0 = keine 1 = leichte/moderate Dysarthrie 2 = schwere Dysarthrie
11	Neglect	0-2	0 = kein

			1 = visueller, auditiver, taktiler, personenbezogener Neglect 2 = halbseitiger Neglect
<b>Gesamtpunktzahl: 0-42</b>			

**Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* [33]**

### 2.3.1.2 *modified Rankin Scale (mRS)*

Mit der *modified Rankin Scale (mRS)* wird der Grad der Einschränkung bei der Bewältigung des alltäglichen Lebens eines Patienten eingeschätzt. Die Skala umfasst Werte von 0 bis 6, wobei ein Wert von 0 einen asymptomatischen Patienten definiert. Mit zunehmendem Skalenwert steigt der Grad der Einschränkung. Ein Wert von 6 beschreibt den Tod des Patienten. Zwar ist beschrieben, dass die subjektive Einschätzung des Untersuchers zu einer erhöhten Interrater-Variabilität führen kann; dennoch ist der mRS aufgrund seiner vergleichsweise guten Reproduzierbarkeit etablierter Bestandteil der Assessments in der Schlaganfalldiagnostik und Kontrolle des 3-Monats-*Outcomes* nach Therapie [34].

Skalenwert	Beschreibung
0	Keine Symptomatik
1	Keine Einschränkungen: geringste Symptomatik ohne Einschränkung der alltägliche
2	Geringe Einschränkungen: weiterhin fähig, sich im Alltag ohne Assistenz zurechtzufinden
3	Moderate Einschränkungen: Assistenz zur Alltagstauglichkeit notwendig, kann sich selbstständig fortbewegen
4	Schwere Einschränkungen: benötigt dauerhafte Assistenz, kann sich nicht selbstständig fortbewegen
5	Schwerste Einschränkungen: bettlägerig, inkontinent, benötigt permanent professionelle pflegerische Versorgung
6	Tod

**Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der *modified Rankin Scale (mRS)***

Die mRS umfasst sieben Kategorien und gliedert sich aufsteigend von 0 bis 6. Mit zunehmendem Skalenwert wird der erhöhte Grad der Einschränkung des Patienten beschrieben.

### 2.3.1.3 Barthel-Index

Der Barthel-Index ist ein weit verbreitetes Assessment zur Einschätzung der Alltagsfähigkeit und Fähigkeit zur Selbstversorgung des Patienten und wird ebenso wie die bisher genannten sowohl in der Hospitalisationsphase als auch im weiteren Verlauf angewendet. Typischerweise wird er, im Gegensatz zu den zuvor Genannten, nicht durch das ärztliche, sondern durch das pflegerische Personal erhoben. Es handelt sich um ein Scoring-System mit 10 Kategorien (beispielsweise das eigene An- und Entkleiden oder die Fähigkeit zur eigenständigen Körperpflege), die einzeln mit 0, 5, 10 oder 15 Punkten bewertet werden (zur genauen Werteskalierung siehe Tabelle 4). Im Fall vollkommener Uneingeschränktheit des Patienten sind 100 Punkte möglich; im Falle schwerster Beeinträchtigung und Pflegebedürftigkeit 0 Punkte [35].

Tätigkeit	Punktzahl			
	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	Kategorie 4
Essen	10	5	0	0
Baden	5	0	0	0
Körperhygiene	5	0	0	0
Be- und Entkleiden	10	5	0	0
Stuhlkontinenz	10	5	0	0
Urinkontinenz	10	5	0	0
Toilettenbenutzung	10	5	0	0
Transfer Bett-Stuhl	15	10	5	0
Bewegung	15	10	5	0
Treppensteigen	10	5	0	0

**Tabelle 4: modifizierte, tabellarische Darstellung des Barthel-Index**

Die Kategorien definieren die jeweilige Tätigkeit wie folgt: 1=“unabhängig/kontinent“, 2=“teilweise hilfsbedürftig/teilweise inkontinent“, 3=“deutlich hilfsbedürftig/vollständig inkontinent“, 4=“deutlich eingeschränkt“

## 2.3.2 Bildgebende Verfahren

### 2.3.2.1 Computertomographie (CT)

Präsentiert sich ein Patient mit schlaganfalltypischen Symptomen, sollte schnellstmöglich hinsichtlich therapeutischer Optionen geklärt werden, ob es sich um ein ischämisches oder hämorrhagisches Geschehen handelt. Im Rahmen der Akutdiagnostik kommen verschiedene CT-Untersuchungen zum Einsatz. Ziel ist zunächst der Ausschluss einer

intrakraniellen Blutung, die sich computertomographisch zuverlässig detektieren lässt [4]. Gleichsam kann eine Infarktdemarkation ausgeschlossen werden. Befindet sich der Patient im Lysezeitfenster, kann auf diesem Wege die Indikation zur intravenösen Thrombolysetherapie gestellt werden. Durch die Computertomographie-Angiographie (CT-A) ist es möglich, die cerebralen Gefäße kontrastmittelgestützt darzustellen und als dreidimensionales Modell auszuwerten. Auf diese Weise können Aussagen über mögliche Stenosen und Gefäßverschlüsse getroffen werden. Durch die CT-Perfusion (CT-P) ist es darüber hinaus möglich, funktionelle Perfusionsparameter zu ermitteln. Dabei handelt es sich um das relative cerebrale Blutvolumen (rCBV), den relativen cerebralen Blutfluss (rCBF), die Zeit zur maximalen Flussgeschwindigkeit (Tmax) und die mittlere Transitzeit (MTT), der durchschnittlichen Zeit, um ein Hirnareal zu perfundieren. Die MTT errechnet sich aus folgender Formel:  $MTT = CBV/CBF$ . Anhand dieser dynamischen Aufnahme lässt sich ein etwaiges Perfusionsdefizit erkennen und ein entsprechendes Infarktareal abgrenzen. In der Regel werden diese drei Verfahren im Rahmen eines sogenannten „Stroke-Protokolls“ nacheinander durchgeführt. Bei beiden letztgenannten Verfahren wird jodhaltiges Kontrastmittel verwendet [4].

### *2.3.2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)*

Eine MRT stellt eine Alternative zur CT bei allen Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall dar. Es spielt jedoch eine große Rolle, dass die CT breiter verfügbar sowie schneller ist und die Möglichkeit einer besseren Überwachung instabiler Patienten bietet, weswegen die CT der MRT meist vorgezogen wird. Handelt es sich um einen Schlaganfall im unklaren Zeitfenster, kommt bevorzugt die MRT zu Einsatz. Zudem wird die MRT eingesetzt, um klinisch uneindeutige Fälle zu differenzieren [4].

## 2.4 Therapie

Für die notfallmäßige Versorgung eines Patienten mit Verdacht auf eine cerebrale Ischämie ist eine frühzeitige diagnostische Klärung essenziell. Das weitere Procedere sieht einen raschen Beginn der Therapie sowie den Transport in ein spezialisiertes Krankenhaus mit Aufnahme auf eine *Stroke Unit* für weitere therapeutische Schritte vor. Es stehen grundsätzlich zwei therapeutische Optionen zur Verfügung, die auch kombiniert werden können. Einerseits die körperrgewichtsadaptierte, intravenöse Thrombolyse-Therapie (IVT) mit rekombinantem Plasminogenaktivator (rt-PA), andererseits die mechanische Rekanalisation mittels endovaskulärer Katheterintervention, gegebenenfalls ergänzt durch eine intraarterielle Lysetherapie [4].

### 2.4.1 Die intravenöse Thrombolyse-Therapie

Grundsätzlich ist für die intravenöse Thrombolyse die Applikation in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach *Onset* der Symptomatik empfohlen. In Ausnahmefällen und nach eingehender weiterer Diagnostik hinsichtlich Kollateralversorgung und *Perfusionsmismatch* ist eine Lysetherapie auch im erweiterten Zeitfenster bis zu 9 Stunden leitliniengerecht [5]. Bei der Akutversorgung wird eine Zeitspanne von Aufnahme in die Klinik bis zum Beginn der Lyse innerhalb von 30-45 Minuten als Qualitätsmerkmal gefordert [36]. Es kommt vornehmlich rt-PA (Actilyse®) zum Einsatz. Dieses aktiviert die Fibrinolyse, die Auflösung des thrombotischen Materials, durch Spaltung von Plasminogen in aktives Plasmin. rt-PA wirkt dabei fibrinselektiv und dadurch vorwiegend lokal bei einer Halbwertszeit von 6 Minuten. Die Dosierung erfolgt körperrgewichtsadaptiert mit 0,9 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Es sind 90 mg als Maximaldosis festgelegt. 10% der Gesamtdosis werden als Bolus appliziert. Die restliche Dosis erhält der Patient über einen Perfusor über 60 Minuten. Ein peripherer Venenzugang mit mindestens 18 G sollte zur Gabe genutzt werden. Vor der Applikation sind absolute Kontraindikationen wie beispielsweise eine aktive Blutung oder die Einnahme einer oralen Antikoagulation auszuschließen. Hinsichtlich des arteriellen Blutdrucks während der Thrombolyse sollten



Werte von maximal 185/110 mmHg angestrebt werden, um das Risiko einer symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie zu senken [37].

#### **2.4.2 Die endovaskuläre mechanische Thrombektomie**

Der endovaskulären mechanischen Thrombektomie liegt der Ansatz zu Grunde, das Gefäß mit okklusivem, thrombotischem Material im Rahmen einer Katheterintervention exakt zu sondieren und anschließend den Thrombus über ein Aspirationsssystem beziehungsweise ein *Stent-Retriever-System* aus dem Gefäß zu entfernen. Die Intervention erfolgt unter stetiger angiographischer Kontrolle. Als zeitliche Vorgabe ist eine Zeitspanne bis zu 6 Stunden nach dem Onset bis zur Leistenpunktion, in Ausnahmefällen auch darüber hinaus (Mismatch, weitere Bildgebung) definiert. Die Leitlinie weist auf eine zeitlich maximale Ausdehnung bis zu 24 Stunden hin, wenngleich dieser Grenzwert als arbiträr bezeichnet wird [5, 38]. Entscheidend ist in diesem erweiterten Zeitfenster die durch Bildgebung und Klinik begründete Vermutung, dass eine Rettung von Risikogewebe noch möglich ist. In der Leitlinie wird empfohlen, eine Zeitspanne von 90 Minuten vom Eintreffen des Patienten in der Klinik bis zum Start der Thrombektomie nicht zu überschreiten [37]. Der Ablauf der Katheterintervention lässt sich exemplarisch folgendermaßen beschreiben: zunächst wird in Vollnarkose ein intraarterieller Zugang über die *Arteria femoralis communis* etabliert und hierüber ein Schleusensystem angeschlossen. Nach Applikation von 5.000 IE Heparin wird über die Schleuse ein Intermediär-Katheter eingebracht und unter Zuhilfenahme eines Führungsdrahtes der betroffene Gefäßabschnitt sondiert. Danach kommt ein sogenannter *Stent-Retriever* zum Einsatz. Dieser wird im Gefäß auf Höhe des Verschlusses eröffnet und schafft dadurch einen Flusskanal mit sofortiger Reperfusion des verschlossenen Gefäßes. Anschließend erfolgt die Retraktion des *Stent-Retrievers* unter Zuhilfenahme eines Aspirationskatheters, sodass der Thrombus geborgen werden kann. Im weiteren periinterventionellen Verlauf können zusätzlich eine intraarterielle Lyse oder eine Angioplastie erfolgen. Letztere wird durchgeführt, um das betroffene Gefäß im Falle einer Stenosierung wieder zu dilatieren. Zum Abschluss der Intervention erfolgt nach Entfernung des Schleusensystems eine manuelle Kompression sowie das Anlegen eines Druckverbandes; alternativ kann das Verschlussystem *Angio-Seal* verwendet werden [4,

39]. Zur Evaluation des Therapieerfolgs der endovaskulären mechanischen Thrombektomie ist die *TICI-Scale (thrombolysis in cerebral infarction scale)* weit verbreitet [40]. Es handelt sich um ein Einstufungssystem zum postinterventionellen Fluss und der zugrundeliegenden Reperfusion. Grad 0 steht dabei für ein vollständig okkludiertes Gefäß, während Grad 3 eine vollständige Perfusion durch das Gefäß beschreibt. Ab einer Einstufung als 2b gilt die Rekanalisation als erfolgreich [40].

<b>TICI</b>	<b>Perfusion nach Rekanalisation</b>
<b>0</b>	Keine Perfusion
<b>1</b>	Fluss distal des Verschlusses vorhanden, aber mit inkompletter Füllung
<b>2a</b>	Antegrader Fluss und <50% Perfusion des Territoriums
<b>2b</b>	Antegrader Fluss und >50% Perfusion des Territoriums
<b>2c</b>	Antegrader Fluss mit nahezu kompletter Perfusion des Territoriums, aber langsamem Fluss oder kleinen Embolien
<b>3</b>	Komplette Perfusion aller distalen Äste

**Tabelle 5: Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale (TICI) [41]**

Einteilung der Perfusion nach der Intervention. Gezeigt ist die nach Higashida modifizierte Unterteilung in Grad 2a, b und c.

## 2.5 Komplikationen

Nicht nur durch einen *ischämischen* Schlaganfall selbst, sondern auch durch dessen Therapie können zum Teil schwerwiegende Beeinträchtigungen und Komplikationen zurückbleiben. Insbesondere das Auftreten von Komplikationen durch die iv.-Thrombolyse oder die endovaskuläre Therapie sind hier zu nennen.

### 2.5.1 Komplikationen des ischämischen Schlaganfalls

Neben den neurologischen Ausfällen im Sinne der schlaganfalltypischen Symptome und auch den neuropsychologischen Störungen sind es die Frühkomplikationen, die diejenigen, die die Patientenversorgung auf der Stroke-Unit durchführen, vor Herausforderungen stellen. In der ersten Woche nach dem Schlaganfall treten bei circa zwei Drittel der Patienten Komplikationen auf. Diese umfassen am häufigsten Schmerzen, Hyperthermie und eine progrediente Schlaganfallsymptomatik [42]. Pathophysiologisch resultiert aus der cerebralen Ischämie eine Hypoxämie mit der Gefahr eines Hirnödems durch eine Parenchymschwellung. Die besondere Gefahr liegt bei großen territorialen Infarkten in der Ausprägung einer oberen oder unteren Einklemmung. Ohne zeitnahe neurochirurgische Hirndrucksenkung im Sinne einer dekompressiven Hemikraniektomie kann dieser Verlauf bei Kompression des Atemzentrums in der *Medulla oblongata* letal sein. Das neurologische Defizit kann sich ebenso durch eine Einblutung in das durch Ischämie geschädigte Hirnareal aggravieren. Risikofaktoren sind die i.v.-Thrombolyse sowie die therapeutische Antikoagulation. Als Komplikation einer Dysphagie ist eine durch Aspiration hervorgerufene nosokomiale Pneumonie zu nennen. Zur Prophylaxe erfolgen Anwendungen der Physiotherapie und Logopädie. Im Falle der Pneumonie bedarf es einer kalkulierten Antibiotikatherapie.

### **2.5.2 Komplikationen durch die i.v.-Thrombolyse-Therapie**

Die bedeutsamste Komplikation der i.v.-Thrombolyse besteht in der Gefahr einer Hämorrhagie, die durch die gesteigerte Blutungsneigung aufgrund der Vielzahl an systemisch wirksamen Fibrinabspaltprodukten bedingt ist.

### **2.5.3 Komplikationen durch die endovaskuläre mechanische Thrombektomie**

Die mechanische Thrombektomie birgt das Risiko für eine Blutungskomplikation, welche durch eine akzidentelle Gefäßperforation hervorgerufen wird. Je nach Lokalisation kann im Bereich der Leiste ein *Aneurysma spurium* resultieren, intrakraniell ist eine Subarachnoidal- oder eine Intracerebrale Blutung möglich. Ebenso wie bei der i.v. Thrombolyse besteht das Risiko einer Reperfusionshämorrhagie. Zudem bestehen Gefahren durch Verschleppung aberranter Thrombusanteile in andere Gefäßabschnitte und dort neu hervorgerufene Gefäßverschlüsse. In ähnlicher Weise birgt die Einbringung eines endovaskulären Stents ein thrombogenes Risiko.

## **2.6 Die Rolle des Kollateralstatus beim Ischämischen Schlaganfall**

Die cerebrale Gefäßversorgung verfügt durch ihre Anatomie über verschiedene Wege der Kollateralisation. Die wichtigsten sind physiologische Anastomosen zwischen extra- und intrakraniellen Gefäßen, der *Circulus arteriosus Willisii* und leptomeningeale Anastomosen. Aufgrund dieser Beschaffenheit kann bei intaktem Gefäßstatus ein Gefäßverschluss der extrakraniellen Hirngefäße länger toleriert beziehungsweise teilkompensiert werden [4]. Darauf aufbauend konnte bereits in mehreren Studien die Wichtigkeit der Kollateralisation sowohl für diagnostische als auch therapeutische Überlegungen gezeigt werden. Beispielsweise ist bei Vorhandensein eines guten präinterventionellen Kollateralnetzes das postinterventionelle Outcome einer mechanischen Thrombektomie besser [43, 44]. Zudem wird dem Assessment des Kollateralstatus durch die CT-A und indirekt durch die CT-P ein

hoher prognostischer Wert beigemessen, sowohl was das Outcome als auch das funktionelle Langzeitergebnis betrifft [45].

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Arbeitsschritte und Vorgehensweise

Abbildung 1 stellt die einzelnen Arbeitsschritte schematisch dar. Im Wesentlichen umfasste die Analyse zum einen die Auswertung der Baseline-Parameter und neurologischen Scores und zum anderen die Ergebnisse der CT-Perfusion.

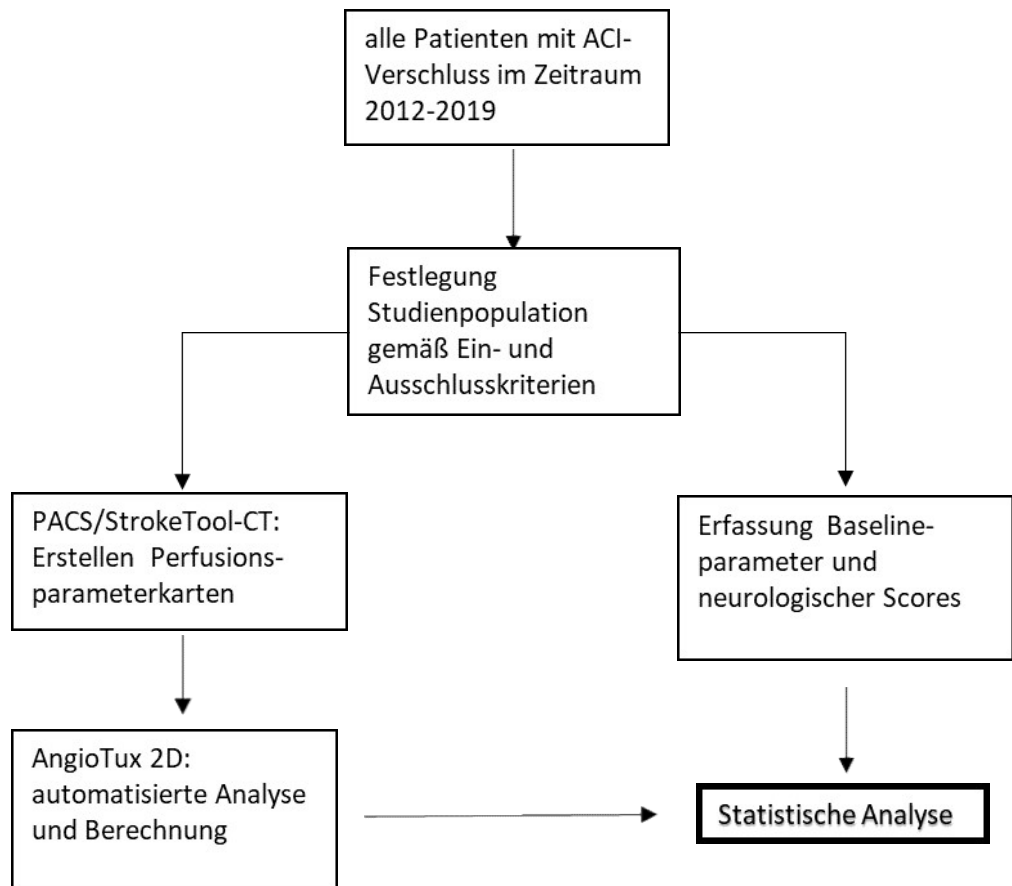


Abbildung 1: Schematische Vorgehensweise der Datenauswertung

#### 3.2 Patientenselektion

Es wurden über den Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2019 Patienten der Stroke-Unit des Universitätsklinikums Düsseldorf retrospektiv erfasst, welche einen Schlaganfall auf dem Boden eines ACI-Verschlusses erlitten haben. Die entsprechenden radiologischen

Daten wurden aus dem System PACS (Picture Archiving and Communication System; IDS7, Sectra, Linköping, Schweden) entnommen.

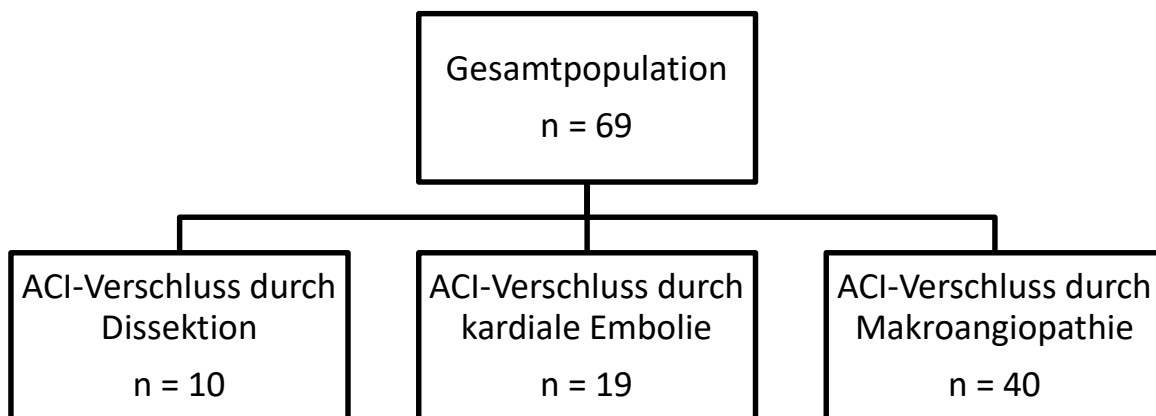
Folgende Einschlusskriterien waren dabei obligat:

- (1) isolierter und totaler Verschluss der ACI mit akutem neurologischem Defizit
- (2) ätiologische Sicherung des ACI-Verschlusses als bedingt durch:
  - Kardiale Embolie mit Verschluss der ACI
  - Dissektion der ACI
  - Makroangiopathie der ACI
- (3) vollständige Bildgebung im Rahmen des „*Stroke-Protokolls*“ bestehend aus nativer CCT, sowie CT-Angiographie und CT-Perfusion

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Kriterien definiert:

- vorbestehende oder als nicht akut klassifizierte ACI-Verschlüsse
- Gefäßverschlüsse der ACI, die radiologisch als subtotal oder partiell klassifiziert werden
- Befunde mit nicht-isoliertem Verschluss der ACI (beispielsweise Tandem-Verschlüsse mit zusätzlichem Verschluss eines Astes der *Arteria cerebri media*) oder Verschlüsse der Carotis-Gabel
- ACI-Verschlüsse ohne gesicherte Ätiologie
- Unvollständige Datensätze der Bildgebung

Nach Anwendung dieser Kriterien setzte sich die Studienpopulation wie in Abbildung 2 ersichtlich zusammen:



**Abbildung 2: Gruppen der Studienpopulation**

Es wurden sowohl Patienten, die initial über die Notaufnahme des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellig wurden, als auch Patienten, die nach Überweisung aus einer externen Klinik behandelt wurden, in die Studie miteingeschlossen. Ein positives Ethikvotum für diese Arbeit liegt vor (#4042). Ein schriftliches Einverständnis der Patienten zur wissenschaftlichen Untersuchung ihrer Daten war nicht einzuholen. Bei der weiteren Behandlung der Daten wurden die Patienten anonymisiert.

### **3.3 Bildgebungsprotokolle**

Im Rahmen der notfallmäßigen Bildgebung bei Verdacht auf ischämischen Schlaganfall erhielten die Patienten routinemäßig ein standardisiertes Bildgebungsprotokoll bestehend aus nativer CT, einer CT-Angiographie und einer CT-Perfusion. Die Untersuchungen erfolgten an Mehrzeilen-Spiral-Computertomographen (SOMATOM, Definition Flash, 128 Zeilen, und SOMATOM Definition AS mit sliding gantry, 64 Zeilen, Siemens, Erlangen, Deutschland).

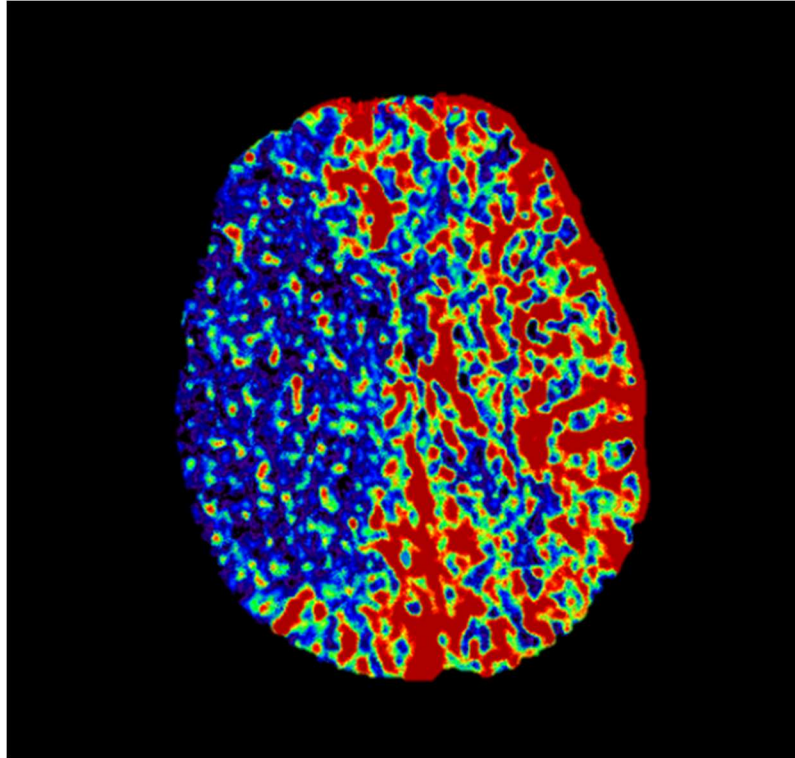
Für die Berechnungen mit den Programmen STROKETOOL-CT (Version 2.0, H.-J. Wittsack, DIS, Frechen, Deutschland) und Angiotux CT 2D (ECCET 2006/ Beck A., Aurich V., Langenfeld, Deutschland) wurde lediglich die CT-P benötigt.



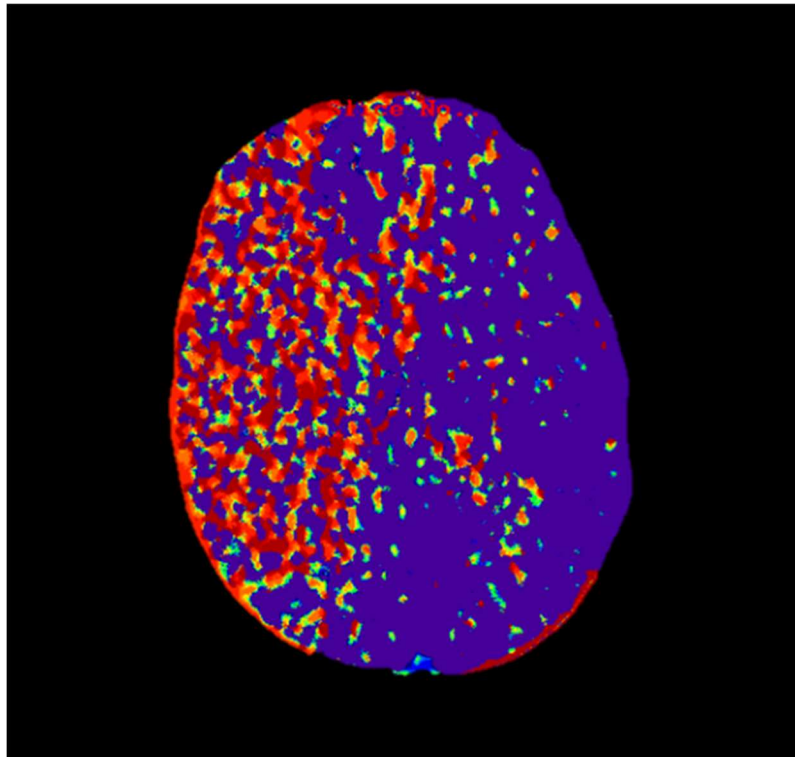
### 3.3 Datenauswertung der CT-Perfusion

#### 3.3.1 STROKETOOL-CT

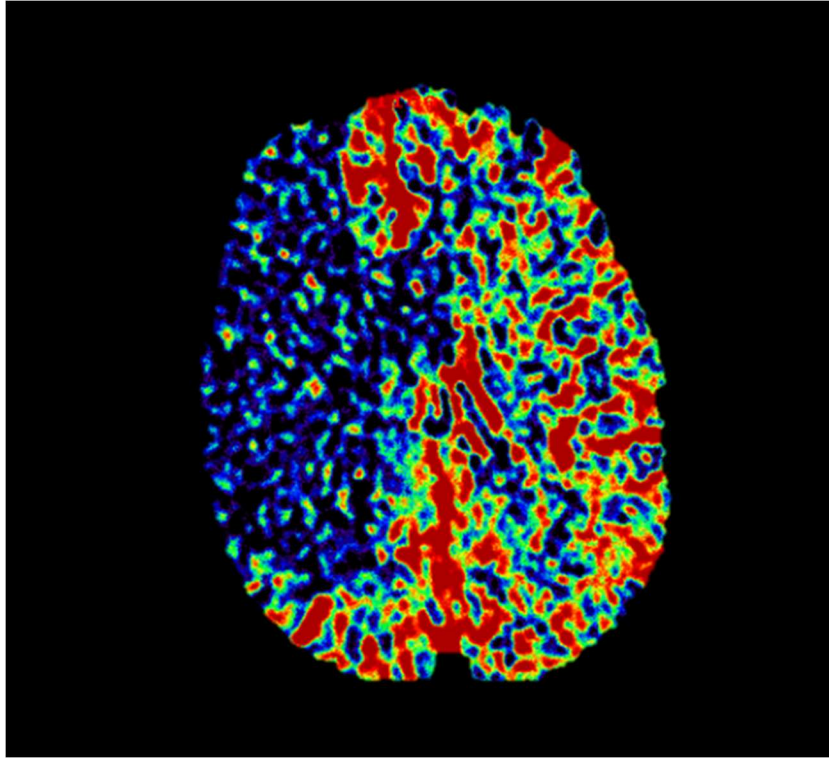
Nach Export aus dem PACS wurden durch Singulärwertzerlegung Parameterkarten der cerebralen Perfusionsparameter generiert. Dabei handelte es sich um den relativen cerebralen Blutfluss (rCBF), das relative cerebrale Blutvolumen (rCBV), die „*time to maximum*“ (die Zeit zur maximalen Kontrastmittelanflutung, Tmax) und die mittlere Transitzeit (MTT). Zunächst erfolgte mittels der Funktion „*Motion Correction*“ eine Korrektur etwaiger Bewegungsartefakte der CT-P-Aufnahme. Durch diesen Schritt wurde der Datensatz für die Berechnung der *Arterial Input Function* (AIF) vorbereitet. Im nächsten Schritt wurden nun manuell mit dem Cursor insgesamt 10 Äste der *Arteria cerebri media*, *Arteria cerebri anterior* und *Arteria cerebri posterior* markiert. Dabei stellte das Programm das jeweilige Flussprofil an der aktuellen Lokalisation des Cursors in einem Zeit-Intensitäts-Diagramm dar, sodass durch Berücksichtigung der Flusskurve gesichert war, dass es sich stets um arterielle Gefäße handelte. Auf Basis dieser Markierungen konnten abschließend mit der Funktion „*Calculate Perfusion*“ die vier Parameterkarten generiert werden. Den mathematischen Grundsatz der Berechnung bildete die Indikatorverdünnungstheorie [46].



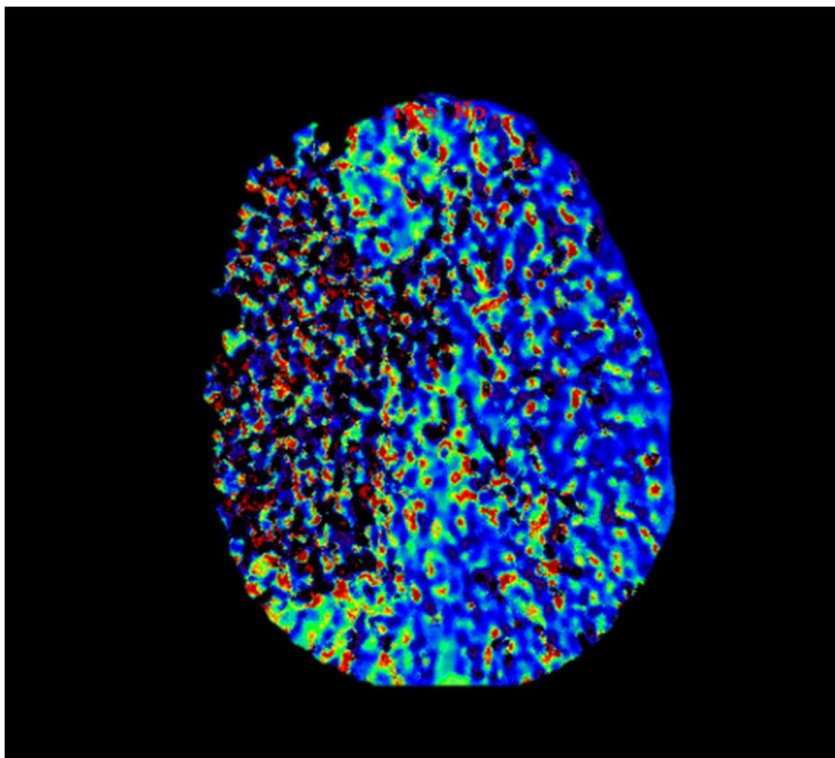
**Abbildung 3: Exemplarisches Ergebnis der Parameterkartenberechnung mit dem STROKETOOL-CT**  
Dargestellt ist die rCBF (cerebral blood flow).



**Abbildung 4: Exemplarisches Ergebnis der Parameterkartenberechnung mit dem STROKETOOL-CT**  
Dargestellt ist die Tmax (time to maximum).



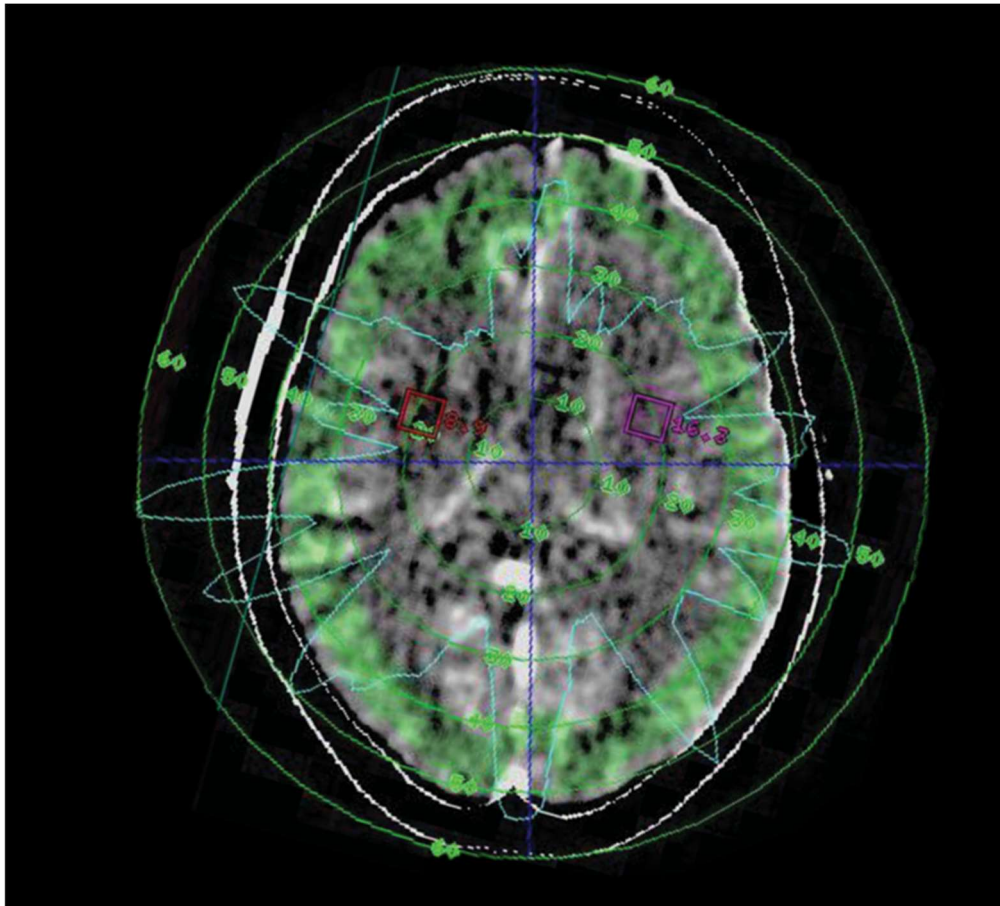
**Abbildung 5: Exemplarisches Ergebnis der Parameterkartenberechnung mit dem STROKETOOL-CT**  
Dargestellt ist die rCBV (cerebral blood volume).



**Abbildung 6: Exemplarisches Ergebnis der Parameterkartenberechnung mit dem STROKETOOL-CT**  
Dargestellt ist die MTT (mean transit time).

### 3.3.2 Angiotux 2D CT

Die mit dem STROKETOOL-CT erzeugten Perfusionsparameter wurden anschließend mit dem Programm Angiotux 2D CT bearbeitet. Ziel ist die Berechnung von Zahlenwerten aus den Perfusionsbildern. Zu diesem Zweck wurde im ersten Schritt die zu betrachtende Region (*region of interest*, ROI) festgelegt. Das Programm legte dabei ein circa 1 cm breites Band um die gesamte kortikale Zirkumferenz. Dabei wurden die *Falx cerebri* und der *Sinus sagittalis superior* ausgespart; zudem wurde ein Abstand von circa 2 mm zur Schädelkalotte belassen. Dadurch wurden lediglich kortikale Strukturen gemessen. Bei Bedarf konnte diese automatische Vorlage manuell korrigiert werden. Die Analyse über der definierten ROI erfolgte dann über die gesamte Kortezirkumferenz im Uhrzeigersinn in Schritten von 2° beginnend an der okzipitalen Medianlinie. Diese Lokalisation wurde als 0°-Punkt definiert. Von dort ergab sich die Winkelzuordnung wie folgt: 0°-30°: Stromgebiet der *Arteria cerebri posterior dextra*, 30°-50°: hintere Grenzzone, 50°-140°: Stromgebiet der *Arteria cerebri media dextra*, 140°-160°: vordere Grenzzone, 160°-180°: *Arteria cerebri anterior dextra*.



**Abbildung 7: Vollautomatisierte Analyse einer CBV-Parameterkarte im Programm Angiotux 2D CT [47]**

Die hellgrüne Markierung ist das vom Programm positionierte, entlang der Kortezirkumferenz verlaufende Analyseband. Der dünne hellblaue Graph stellt die ausgelesenen Werte des Perfusionsparameters CBV dar. Diese werden anschließend durch das Programm als Winkelplot ausgegeben und in Tabellenform zur weiteren Analyse zur Verfügung gestellt. Die grünen Ringe und die grünen Zahlenangaben sowie das blaue Kreuz dienen der Positionierung des Analysebandes. Die roten und lila Markierungen sind Messpunkte in den Basalganglien, deren Messergebnisse jedoch in dieser Arbeit nicht weiter ausgewertet wurden. [47]

Dadurch wurde von 0°-180° die rechte Hemisphäre abgebildet. In selbigen Schritten verhielt es sich weiter für die linke Hemisphäre. Als Resultat erhielt man dadurch winkel- und damit gefäßterritorienspezifische Messwerte für die einzelnen Perfusionsparameter in Form von 4 einzelnen Excel-Tabellen. Durch Bildung des Mittelwerts aus allen Messwerten einer Hemisphäre und anschließender Division des Mittelwerts der durch den Verschluss nicht betroffenen Hemisphäre durch die betroffene Hemisphäre erfolgte abschließend die Berechnung von *Perfusions-Ratios*. Es handelt sich dabei um einen Verhältniswert der

Gehirnperfusion, der eine Vergleichbarkeit der einzelnen Patienten ermöglicht. Dieses Prozedere wurde für jeden der vier Perfusionsparameter durchgeführt.

### **3.4 Erfassung des funktionellen Therapieergebnisses**

Zur Beurteilung des funktionellen Therapieergebnisses diente die Erfassung der neurologischen Scores aus der Patientenakte. Es wurden die Werte des NIHSS (als Differenzwert „*NIHSS Shift*“ = NIHSS postklinisch subtrahiert vom NIHSS präklinisch), des mRS (Unterteilung in favorisiertes Ergebnis (mRS = 1-2) und nicht-favorisiertes Ergebnis (mRS = 3-6) und des Barthel-Index bei Aufnahme und bei Entlassung dokumentiert. Zudem wurde aus den Arztbriefen und Interventionsberichten aufgenommen, welche jeweilige Therapieoption gewählt wurde (1. intravenöse Thrombolyse, 2. endovaskuläre Therapie, 3. Kombination aus 1. und 2., 4. keine Akuttherapie). Im Kontext der endovaskulären Therapie durch mechanische Thrombektomie erfolgte zusätzlich die Erfassung der TICI Scale.

### **3.5 Erfassung von Zeitpunkten**

Aus der Dokumentation der Intervention und der Ambulanzberichte konnten die klinischen Zeitpunkte bei Diagnostik und Therapie bestimmt werden. Es handelte sich um Angaben in Minuten folgender Zeitspannen: *onset-needle-time*, *onset-groin-time*, *door-needle-time*, *door-groin-time*. Das „*onset*“ wurde als Beginn der neurologischen Symptomatik und „*door*“ als Zeitpunkt der Aufnahme in der Klinik nach Auftreten des „*onset*“ definiert. Der Zeitpunkt „*needle*“ markierte die Verabreichung der i.v.-Lysetherapie. Entsprechend beschrieb die *onset-needle-time* die Zeitspanne vom Auftreten der Symptomatik bis zur Applikation der Lyse-Therapie bzw. die Zeitspanne von der Aufnahme in der Klinik bis zur Lyse-Therapie. Mit „*groin*“ wurde der Zeitpunkt der Leistenpunktion für die mechanische Thrombektomie bezeichnet. Somit umfasste die *onset-groin-time* die Zeitspanne von Beginn der Symptomatik bis zum Beginn der Intervention.

### **3.6 Erfassung von Nebenfaktoren**

Als Basisparameter hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren wurden folgende Angaben erfasst: Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Hypertriglyceridämie, Nikotinabusus, koronare Herzkrankheit sowie ein stattgehabter Schlaganfall in der Anamnese. Diese waren der Patientenakte und dem Arztbrief zu entnehmen.

### 3.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (Statistical Package for Social Science, Version 25, IBM, Armonk, New York) verwendet. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde dabei als signifikant definiert und ein p-Wert  $\leq 0,01$  als hochsignifikant.

Getrennt nach Ätiologie wurden zunächst die Basisparameter erfasst. Gruppenspezifisch wurden bei intervallskalierten Variablen die Mittelwerte inklusive des Minimums, Maximums und der Standardabweichung berechnet, bei nominal und ordinalskalierten Variablen wurden der Median und der Interquartilsabstand sowie der Prozentwert berechnet. Auf dieser Grundlage erfolgte die Berechnung von Korrelationen zwischen der Ätiologie des Schlaganfalles und diesen Basisparametern, um mögliche Einflussfaktoren zu detektieren. Die Stärke des vermuteten Zusammenhangs zwischen Ätiologie und *Outcome* wurde durch den Spearman's Korrelationskoeffizienten mit Ermittlung der Effektstärke angegeben. Die Berechnung erfolgte für den *NIHSS Shift*, den mRS bei Entlassung und dem favorisierten gegenüber dem nicht-favorisierten mRS (Skalenwerte von 0-2 bedeuteten ein gutes Ergebnis) als Korrelation einerseits für das gesamte Patientenkollektiv und andererseits für die drei nach Ätiologie getrennten Untergruppen.

Die aus den Perfusionsparameterkarten generierten Perfusions-Ratios (nicht betroffene geteilt durch betroffene Hemisphäre) wurden im Rahmen von Mittelwertsvergleichen mit der einfaktoriellen ANOVA (> 2 Mittelwertsvergleiche) und dem Bonferroni-post-hoc-Test bei unabhängigen Stichproben für die drei Ätiologien analysiert.

Es erfolgte die Berechnung von *Receiving-Operating-Characteristic-(ROC)-Kurven* und der *area-under-curve* (AUC) zur Analyse der Sensitivität und Spezifität der CT-Perfusionsparameter. Durch Anwendung des Youden's *J Index* ließ sich ein *Cut-off-Wert* bestimmen, an dem Sensitivität und Spezifität im günstigsten Verhältnis stehen.



## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 69 Patienten retrospektiv analysiert und in die Studie eingeschlossen. Bei 10 Patienten (14%) war dieser durch eine ACI-Dissektion, bei 19 Patienten (28%) durch eine kardiale Embolie der ACI und bei 40 Patienten (58%) durch eine Makroangiopathie der ACI bedingt. Von allen Patienten wurden einerseits die Baselinewerte erhoben und analysiert sowie andererseits die CT-Perfusion ausgewertet.

### 4.1 Baselinewerte

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der erfassten Baselinewerte. Diese werden im Folgenden erklärt.

	<i>Dissektion (n=10)</i>	<i>kardioembolisch (n=19)</i>	<i>makroangiopathisch (n=40)</i>	<i>total (n=69)</i>
<i>Alter, M, (SD, min-max) in Jahren</i>	54 ( $\pm 11$ , 28-66)	81 ( $\pm 11$ , 57-102)	69 ( $\pm 12$ , 48-93)	70, ( $\pm 14$ , 28-102)
<i>Männlich, n, (%)</i>	9 (90)	8 (42,1)	26 (65)	43 (62,3)
<i>Linke Hemisphäre, n, (%)</i>	8 (80)	9 (47,3)	18 (45)	35 (50,7)
<i>Arterielle Hypertonie, n, (%)</i>	5 (50)	15 (78,9)	36 (90)	56 (81,1)
<i>Diabetes mellitus, n, (%)</i>	0	7 (36,8)	8 (20)	15 (21,7)
<i>Vorhofflimmern, n, (%)</i>	0	18 (94,7)	3 (7,5)	21 (30,4)
<i>Hypertriglyceridämie, n, (%)</i>	5 (50)	11 (57,8)	38 (95)	54 (78,2)
<i>Nikotinabusus, n, (%)</i>	3 (30)	3 (15,7)	13 (32,5)	19 (27,5)
<i>Stattgehabter Apoplex, n, (%)</i>	1 (10)	2 (10,5)	4 (10)	7 (10,1)
<i>Koronare Herzkrankheit, n, (%)</i>	0	4 (21)	9 (22,5)	13 (18,8)
<i>door-needle-time, M, (SD, min-max) in Minuten</i>	48 ( $\pm 22$ , 28-71)	94 ( $\pm 28$ , 28-230)	49 ( $\pm 23$ , 18-92)	59 ( $\pm 48$ , 18-230)
<i>door-groin-time, M, (SD, min-max) in Minuten</i>	100 ( $\pm 21$ , 86-136)	58 ( $\pm 29$ , 30-88)	97 ( $\pm 31$ , 39-150)	90 ( $\pm 32$ , 30-150)
<i>onset-needle-time, M, (SD, min-max) in Minuten</i>	94 ( $\pm 17$ , 75-108)	120 ( $\pm 90$ , 64-224)	108 ( $\pm 44$ , 37-211)	108 ( $\pm 48$ , 37-224)

onset-groin-time, M, (SD, min-max) in Minuten	341 ( $\pm 200$ , 121-541)	212 ( $\pm 121$ , 108-378)	156 ( $\pm 83$ , 39-325)	220 ( $\pm 147$ , 39-541)
NIHSS Aufnahme, Md, (IQR)	7 (4-14)	6 (3-12)	4 (2-10)	5 (3-11)
NIHSS Entlassung, Md, (IQR)	4 (0-11)	5 (2-10)	2 (0-10)	2 (0-10)
Barthel Aufnahme, Md, (IQR)	43 (15-55)	38 (5-70)	45 (10-95)	40 (10-80)
Barthel Entlassung, Md, (IQR)	83 (55-100)	58 (15-80)	85 (20-100)	73 (30-100)
mRS Aufnahme, Md, (IQR)	4 (3-4)	5 (3-5)	3 (2-5)	4 (2-5)
mRS Entlassung, Md, (IQR)	2 (1-3)	4 (2-5)	2 (0-4)	2 (1-4)
Akuttherapie, n, (%)	6 (60)	6 (31,5)	17 (42,5)	29 (42)
keine	4 (40)	13 (68,4)	23 (57,5)	40 (57,9)
Kombination	5 (50)	2 (10,5)	6 (15)	13 (18,8)
i.v.-Thrombolyse	1 (10)	2 (10,5)	6 (15)	9 (13)
Endovaskuläre Therapie	0	2 (10,5)	5 (12,5)	7 (10,1)
TICI Scale, n, (%)				
0	1 (20)	1 (25)	0	2 (10)
1	0	0	1 (9)	1 (5)
2a	0	0	2 (18)	2 (10)
2b	1 (20)	1 (25)	4 (36)	6 (30)
2c	0	0	1 (9)	1 (5)
3	3 (50)	2 (50)	3 (27)	8 (40)
rCBF ratio, M, (SD, min-max)	0,73 ( $\pm 0,16$ , 0,57-0,95)	0,91 ( $\pm 0,30$ , 0,42-1,68)	0,81 ( $\pm 0,15$ , 0,40-1,13)	0,82 ( $\pm 0,21$ , 0,40-1,68)
rCBV ratio, M, (SD, min-max)	0,95 ( $\pm 0,22$ , 0,49-1,22)	1,02 ( $\pm 0,42$ , 0,42-2,34)	1,02 ( $\pm 0,20$ , 0,59-1,41)	1,01 ( $\pm 0,28$ , 0,42-2,34)
Tmax ratio, M, (SD, min-max)	2,47 ( $\pm 0,96$ , 1,44-4,10)	1,78 ( $\pm 0,88$ , 0,49-3,88)	2,14 ( $\pm 0,95$ , 0,97-4,85)	2,09 ( $\pm 0,95$ , 0,49-4,85)
MTT ratio, M, (SD, min-max)	1,24 ( $\pm 0,26$ , 0,75-1,76)	1,06 ( $\pm 0,15$ , 0,81-1,31)	1,28 ( $\pm 0,24$ , 0,81-1,76)	1,21 ( $\pm 0,24$ , 0,75-1,76)

**Tabelle 6: Übersicht über die Daten der Studienpopulation**

n: Anzahl, M: Mittelwert, Md: Median, SD: Standardabweichung, min: Minimum, max: Maximum, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin Scale, IQR: Interquartilsabstand, IVT: intravenöse Therapie (= i.v.-Thrombolyse), TICI: thrombolysis in cerebral infarction scale, rCBF: relativer cerebraler Blutfluss, rCBV: relatives cerebrales Blutvolumen, Tmax: time to maximum (= die Zeit zur maximalen Flussgeschwindigkeit), MTT: mean transit time (= mittlere Transitzeit).

Das mittlere Alter der Studienpopulation lag bei 70 Jahren. 62% der Patienten waren männlich. Bei 35 von 69 Patienten (51%) war die linke Hemisphäre betroffen. Im Median verbesserte sich der NIHSS von 5 bei Aufnahme zu 3 bei Entlassung, der mRS von 4 auf 2 und der Barthel-Index von 40 auf 73. Es erhielten 29 von 69 Patienten (42%) eine Akuttherapie. Davon 9 (13%) einzig die i.v.-Lyse-Therapie und 7 (10,1%) nur die mechanische Thrombektomie. 13 (19%) erhielten beide Therapien. Beim überwiegenden

Teil der Interventionen (15 von 20 Fällen, 75%) verblieb ein zufriedenstellendes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b: 6 (30%), TICI 2c: 1 (5%), TICI 3: 8 (40%)). Die mittleren Zeitpunkte lagen bei 59 Minuten (*door-needle-time*) und 90 Minuten (*door-groin-time*); beziehungsweise 108 Minuten (*onset-needle-time*) und 220 Minuten (*onset-groin-time*). Bei 56 Patienten (81%) waren arterielle Hypertonie und Hypertriglyceridämie (54 Patienten, 78%) die führenden kardiovaskulären Risikofaktoren des Patientenkollektivs. Bei 21 Patienten (30%) war ein Vorhofflimmern bekannt oder konnte im Rahmen des stationären Monitorings detektiert werden. In 19 Fällen (28%) lag ein Nikotinabusus vor. Diabetes mellitus war bei 15 Patienten (22%) vorbestehend. Bei 7 Patienten (10%) war ein Schlaganfall anamnestisch vorbekannt.

#### **4.1.1 Dissektion**

Die Subgruppe umfasste 10 Patienten. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 54 Jahren, wobei 9 Patienten (90%) männlich waren. In 8 Fällen (80%) war die linke Hemisphäre betroffen. 6 Patienten (60%) erhielten die Akuttherapie. Bis auf einen Fall bestand diese aus der Kombination aus IVT und mechanischer Thrombektomie (50%), ein Patient erhielt lediglich eine IVT. Dabei wurde in 4 Fällen eine TICI Scale von 2b (1 Fall) oder höher (3 Fälle TICI 3) erreicht (80%). Im Median verbesserte sich der Score der NIHSS von 7 bei Aufnahme zu 4 bei Entlassung, der Barthel-Index von 43 auf 83 und der mRS von 4 auf 2. Bei der Hälfte der Patienten (50%) war jeweils eine arterielle Hypertonie und eine Hypertriglyceridämie vorbestehend. 3 Patienten (30%) hatten einen Nikotinabusus in der Anamnese. Ein Patient (10%) hatte zuvor bereits einen Schlaganfall erlitten. Die mittleren Zeitpunkte betragen 48 Minuten (*door-needle-time*) und 100 Minuten (*door-groin-time*) beziehungsweise 94 Minuten (*onset-needle-time*) und 341 Minuten (*onset-groin-time*).

#### **4.1.2 Kardiale Embolie**

Die Subgruppe umfasste 19 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 81 Jahren. 8 von ihnen (42%) waren männlich. In 9 Fällen (47%) war die linke Hemisphäre betroffen. Der NIHSS besserte sich von 6 auf 5, der Barthel-Index von 38 auf 58 und der mRS von 5 auf 4.

Es wurden 6 Patienten (32%) akut behandelt: jeweils zwei erhielten entweder die i.v.-Thrombolyse (33%) oder eine mechanische Thrombektomie (33%) oder beide Therapien (33%). Der Rekanalisationstatus wurde in drei Fällen (75%) zufriedenstellend bewertet (TICI 2b: 2; TICI 3: 1). In einem Fall (25%) verlief die Intervention frustriert (TICI 0). Führender Risikofaktor war das Vorhofflimmern, was in 18 Fällen (95%) bekannt war beziehungsweise neu detektiert wurde. Im Fall des einen übrigen Patienten wird das Vorhofflimmern als wahrscheinliche Differentialdiagnose geführt. Zudem waren 15 Patienten (79%) mit Arterieller Hypertonie vorerkrankt, 11 (58%) mit Hyperlipidämie und 7 (37%) mit Diabetes mellitus. 3 Patienten (16%) waren Raucher und 2 (11%) hatten einen Schlaganfall in der Anamnese. 4 Patienten (21%) hatten zudem eine vorbestehende Koronare Herzkrankheit. Die *door-IVT-time* lag durchschnittlich bei 94 Minuten, die *door-groin-time* bei 58 Minuten. Vom *Onset* bis zur i.v.-Thrombolyse vergingen durchschnittlich 120 Minuten, vom *Onset* zum Beginn der Katheterintervention 212 Minuten.

#### **4.1.3 Makroangiopathie**

Die Subgruppe der Patienten mit makroangiopathisch bedingtem ACI-Verschluss umfasste 40 Patienten, die im Durchschnitt 69 Jahren alt waren. 26 von ihnen waren männlich (65%). In 18 Fällen (45%) war die linke Hemisphäre betroffen. Im Median verbesserte sich der NIHSS von 4 auf 2, der Barthel-Index von 45 auf 85 und der mRS von 3 auf 2. Insgesamt erhielten 17 Patienten (43%) eine Akuttherapie; davon 6 Patienten (15%) eine i.v.-Thrombolyse und 5 Patienten (13%) eine mechanische Thrombektomie. 6 Patienten (15%) erhielten die Kombination beider Therapien. In 8 Fällen (20%) konnte ein zufriedenstellender postinterventioneller Fluss festgestellt werden (TICI 2b: 4 Fälle (50%), TICI 2c: 1 Fall (13%), TICI 3: 3 Fälle (38%)). Die mittleren Zeitpunkte zur i.v.-Thrombolyse lagen bei 49 Minuten (*door-IVT-time*) und 108 Minuten (*onset-IVT-time*). Die durchschnittliche Dauer zum Beginn der Intervention betrug 97 Minuten (*door-groin-time*) und 156 Minuten (*onset-groin-time*). 36 Patienten (90%) hatten eine arterielle Hypertonie in der Anamnese und 38 (95%) eine Hyperlipidämie. 8 Patienten (20%) waren mit Diabetes mellitus vorerkrankt und 3 (8%) mit Vorhofflimmern. Bei 13 Patienten (33%) war ein Nikotinabusus vorbekannt und bei 4 Patienten (10%) bestand ein Zustand nach

stattgehabtem Apoplex. Eine Koronare Herzkrankheit war bei 9 Patienten (23%) vorbestehend.

## 4.2 Spearman-Korrelation zwischen Ätiologie und Outcome

### 4.2.1 Gesamte Studienpopulation

Die Berechnung der Korrelation zwischen Ätiologie und *Outcome* bezogen auf die gesamte Studienpopulation zeigte weder für den *mRS* bei Entlassung noch für den favorisierten *mRS* noch für den *NIHSS Shift* einen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 7).

<i>n = 69</i>	<i>Effektstärke (r)</i>	<i>Signifikanz (p)</i>
<i>mRS discharge</i>	-0,103	0,427
<i>mRS fav (0-2=good, 3-5=poor)</i>	0,079	0,541
<i>NIHSS Shift (admission-discharge)</i>	-0,149	0,246

**Tabelle 7: Spearman Korrelation zwischen Ätiologie und Outcome ohne eine Untergliederung nach Ätiologie**

*mRS* = modified Rankin Scale, *NIHSS* = National Institutes of Health Stroke Scale. Es wurde einerseits der *mRS* bei Entlassung per se und andererseits getrennt in gutes oder schlechtes Ergebnis als Variable getestet.

### 4.2.2 Dissektion

Die Korrelation zwischen dem Schlaganfall bedingt durch eine Dissektion der ACI und dem klinischen *Outcome* ergab keinen signifikanten Zusammenhang für eine der getesteten Variablen (Tabelle 8).

<i>n=10</i>	<i>Effektstärke (r)</i>	<i>Signifikanz (p)</i>
<i>mRS discharge</i>	-0,092	0,467
<i>mRS fav (0-2=good, 3-5=poor)</i>	0,060	0,646
<i>NIHSS Shift (admission-discharge)</i>	0,210	0,102

**Tabelle 8: Spearman Korrelation zwischen Ätiologie und Outcome der Patienten mit ACI-Dissektion**

*mRS* = modified Rankin Scale, *NIHSS* = National Institutes of Health Stroke Scale. Es wurde einerseits der *mRS* bei Entlassung per se und andererseits getrennt in gutes oder schlechtes Ergebnis als Variable getestet.

### 4.2.3 Kardiale Embolie

Die Korrelation zwischen dem Schlaganfall bedingt durch eine kardiale Embolie der ACI und dem klinischen *Outcome* ergab einen signifikanten Zusammenhang für den mRS bei Entlassung mit einer Effektstärke von 0,265. Der Schlaganfall durch einen kardioembolisch bedingten ACI-Verschluss war mit einem schlechteren *Outcome* assoziiert (Tabelle 9).

<i>n</i> = 19	Effektstärke ( <i>r</i> )	Signifikanz ( <i>p</i> )
<i>mRs discharge</i>	0,265	0,037
<i>mRs fav (0-2=good, 3-5=poor)</i>	-0,190	0,140
<i>NIHSS Shift (admission-discharge)</i>	-0,056	0,665

**Tabelle 9.: Spearman Korrelation zwischen Ätiologie und Outcome der Patienten mit kardialer Embolie der ACI**

mRS = modified Rankin Scale, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale. Es wurde einerseits der mRS bei Entlassung per se und andererseits getrennt in gutes oder schlechtes Ergebnis als Variable getestet.

### 4.2.4. Makroangiopathie

Die Korrelation zwischen dem Schlaganfall bedingt durch einen makroangiopathischen ACI-Verschluss und dem klinischen *Outcome* ergab keinen signifikanten Zusammenhang für eine der getesteten Variablen (Tabelle 10).

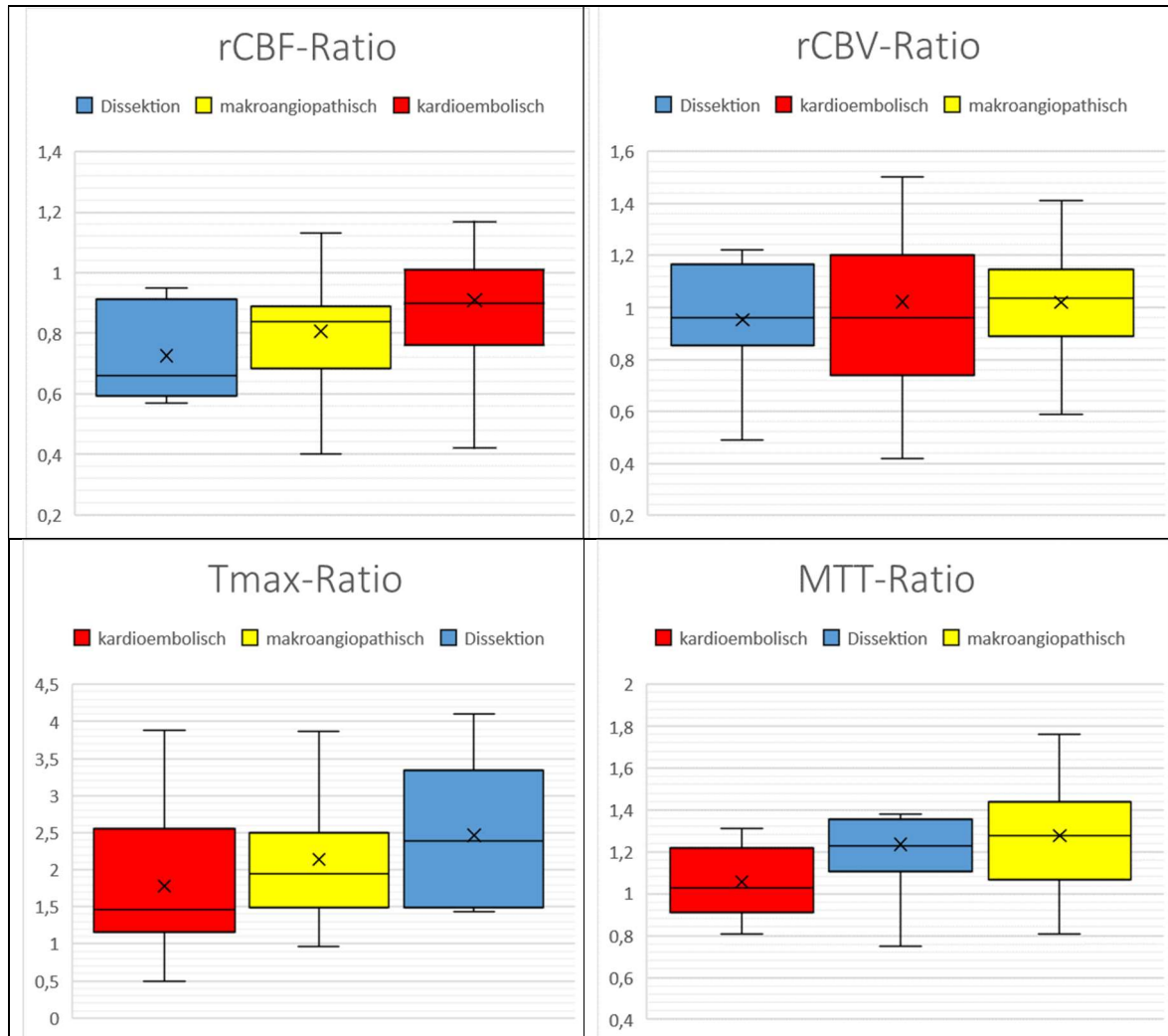
<i>n</i> = 40	Effektstärke ( <i>r</i> )	Signifikanz ( <i>p</i> )
<i>mRs discharge</i>	-0,158	0,220
<i>mRs fav (0-2=good, 3-5=poor)</i>	0,118	0,362
<i>NIHSS Shift (admission-discharge)</i>	-0,108	0,402

**Tabelle 10: Spearman Korrelation zwischen Ätiologie und Outcome der Patienten mit makroangiopathischem ACI-Verschluss**

mRS = modified Rankin Scale, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale. Es wurde einerseits der mRS bei Entlassung per se und andererseits getrennt in gutes oder schlechtes Ergebnis als Variable getestet.

### 4.3 Vergleich der Perfusionsparameter getrennt nach Ätiologie

Die in Tabelle 6 aufgeführten Perfusionsratios werden in Abbildung 9 illustriert.



**Abbildung 8: Perfusionsratios der CT-Perfusion**

rCBF: relativer cerebraler Blutfluss, rCBV: relatives cerebrales Blutvolumen, Tmax: time to maximum (=die Zeit zur maximalen Flussgeschwindigkeit), MTT: mittlere Transitzeit. Boxplot mit oberem und unterem Quartil. Innerhalb sind der Mittelwert und die Mittelwertlinie eingezeichnet. Der obere und untere Whisker markiert den größten und kleinsten Wert. Gruppengröße n=69; davon Dissektion: n=10, kardioembolisch: n=19, makroangiopathisch: n=40. Grundlage der Boxplots sind die für jeden Patienten berechneten Perfusionsratios (berechnet als Division aus nicht betroffener geteilt durch betroffene Hemisphäre). Jeder Boxplot steht dabei für alle Werte der Patienten einer nach Ätiologie unterteilten Gruppen.

Beim Vergleich der Mittelwerte der vier Perfusionsparameter der jeweiligen Gruppen, ließen sich zum Teil deutliche Unterschiede feststellen. Bei der Betrachtung der *rCBF-ratio* zeigte sich bei den Dissektionspatienten der deutlichste Unterschied mit 0,73. Auch die Werte beim kardioembolischen und makroangiopathischen Verschluss waren im Mittel

kleiner als 1. Die *Ratios* der CBV waren hingegen gleichmäßiger verteilt: in allen drei Gruppen lagen die Werte nahe 1 und sprechen für einen minimalen Perfusionsunterschied zwischen der nicht betroffenen und betroffenen Hemisphäre. Der deutlichste Unterschied zwischen den Hemisphären war bei der *Tmax-ratio* zu beobachten. Das Verhältnis bei den Verschlüssen durch Makroangiopathie und Dissektion war größer 2 und bei den kardioembolischen Verschlüssen 1,78. Bei der MTT zeigte sich das Verhältnis der beiden Hemisphären für die kardioembolischen Verschlüsse nahezu ausgeglichen (1,06); dagegen bestand bei den Verschlüssen durch Makroangiopathie (1,28) und Dissektion (1,24) ein deutlicherer Hemisphären übergreifender Unterschied. Wie auch die Boxplots illustrieren, waren die Ergebnisse durch eine breite Streuung gekennzeichnet.

#### 4.4 ANOVA und Bonferroni post-hoc Test

Die ANOVA zeigte, dass sich die zentrale Tendenz zwischen den Mittelwerten der vier Perfusionsparameter unterschied. Für die MTT ( $p=0,004$ ) und die Tmax ( $p=0,043$ ) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,004$ ).

<i>n=69</i>	<i>F-Statistik (2,66)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektstärke <math>n^2</math></i>
<i>Tmax</i>	<i>3,3</i>	<i>0,043</i>	<i>0,091</i>
<i>MTT</i>	<i>6,1</i>	<i>0,004</i>	<i>0,041</i>
<i>rCBF</i>	<i>1,4</i>	<i>0,250</i>	<i>0,023</i>
<i>rCBV</i>	<i>0,8</i>	<i>0,450</i>	<i>0,155</i>

**Tab. 11: Ergebnisse der ANOVA für die Perfusionsratios**

*n*: Anzahl, *rCBF*: relativer cerebraler Blutfluss, *rCBV*: relatives cerebrales Blutvolumen, *Tmax*: time to maximum (= die Zeit zur maximalen Flussgeschwindigkeit), *MTT*: mittlere Transitzeit.

Der Bonferroni post-hoc Test (Tabelle 12 und 13) wurde anschließend nur für die MTT und Tmax durchgeführt. Hier zeigte sich nur noch bei der MTT ein signifikanter Unterschied ( $p=0,003$ ) in den paarweisen Gruppenvergleichen zwischen makroangiopathischer und kardioembolischer Ätiologie.



<i>Tmax</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Konfidenzintervall</i>
<i>kardioembolisch-Dissektion</i>	0,073	-0,25	-0,52 – 0,02
<i>Dissektion-makroangiopathisch</i>	1,00	-0,09	-0,33 – 0,15
<i>kardioembolisch-makroangiopathisch</i>	0,116	0,16	-0,03 – 0,35

**Tabelle 12: Bonferroni post-hoc Test der Tmax im paarweisen Vergleich zweier Ätiologien**  
Es wurde die Nullhypothese geprüft, dass die Verteilung zwischen den Gruppen gleich ist.

<i>MTT</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Konfidenzintervall</i>
<i>kardioembolisch-Dissektion</i>	0,165	-0,12	-0,28 – 0,03
<i>Dissektion-makroangiopathisch</i>	1,00	0,03	-0,11 – 0,17
<i>kardioembolisch-makroangiopathisch</i>	0,003	0,15	0,05 – 0,26

**Tabelle 13: Bonferroni post-hoc Test der MTT im paarweisen Vergleich zweier Ätiologien**  
Es wurde die Nullhypothese geprüft, dass die Verteilung zwischen den Gruppen gleich ist.

## 4.5 ROC-Analyse

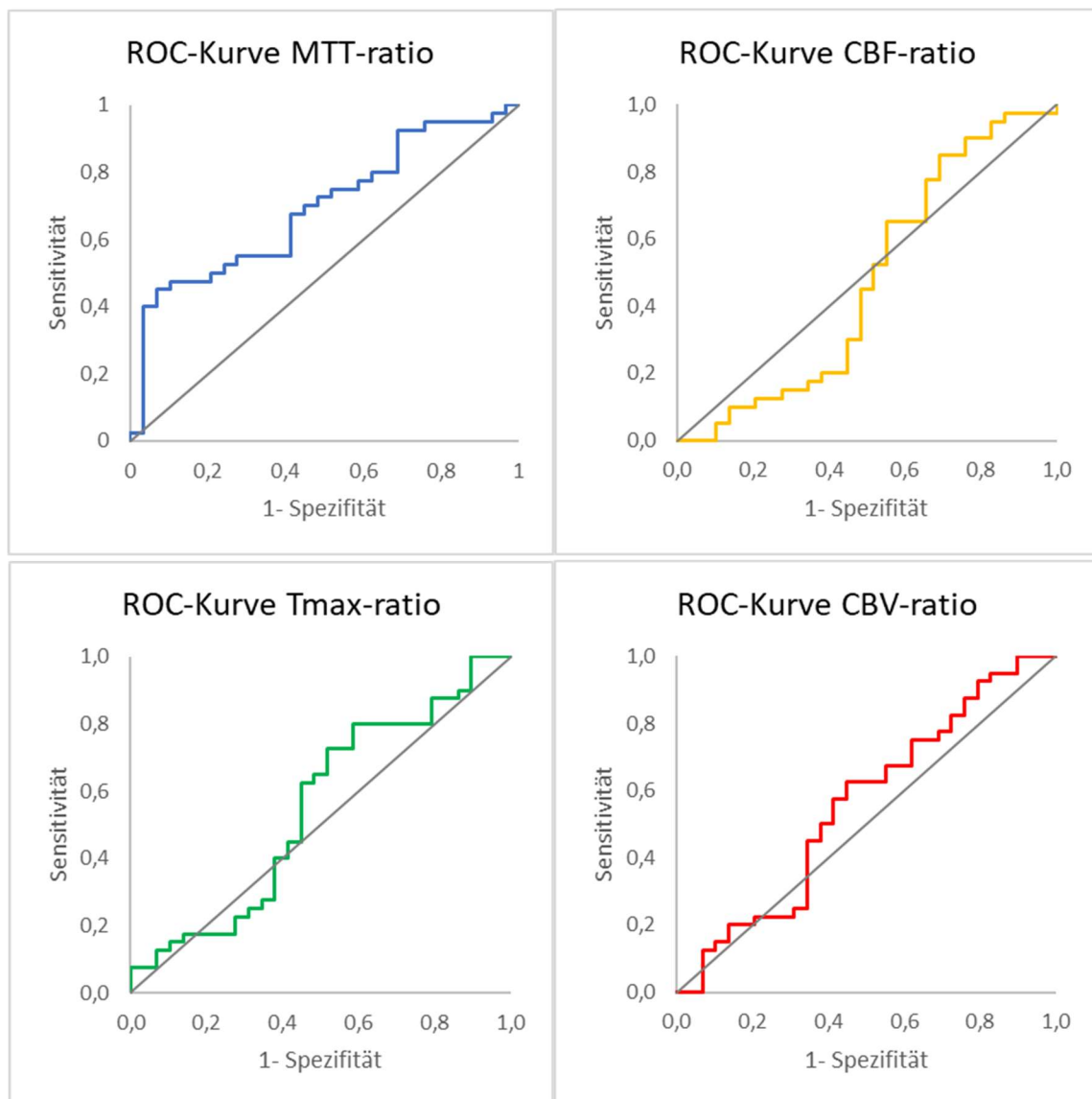
Die ROC-Analyse ergab für die *MTT-ratio* einen AUC von 0,692 ( $p = 0,003$ ,  $SD = 0,06$ , 95% KI = 0,57-0,82). Es wurde durch den Youden's J ein *Cut-off-Wert* von 1,1875 bestimmt. Hier zeigte sich eine Sensitivität 60% von und eine Spezifität von 58%.

Die ROC-Analyse ergab für die *CBF-ratio* einen AUC von 0,473 ( $p = 0,725$ ,  $SD = 0,07$ , 95% KI = 0,32-0,62). Es wurde durch den Youden's J ein *Cut-off-Wert* von 0,8383 bestimmt. Hier zeigte sich eine Sensitivität 50% von und eine Spezifität von 48%.

Die ROC-Analyse ergab für die *CBV-ratio* einen AUC von 0,557 ( $p = 0,432$ ,  $SD = 0,07$ , 95% KI = 0,42-0,69). Es wurde durch den Youden's J ein *Cut-off-Wert* von 0,9956 bestimmt. Hier zeigte sich eine Sensitivität 57% von und eine Spezifität von 45%.

Die ROC-Analyse ergab für die *Tmax-ratio* einen AUC von 0,548 ( $p = 0,509$ ,  $SD = 0,07$ , 95% KI = 0,41-0,69). Es wurde durch den Youden's J ein *Cut-off-Wert* von 1,81 bestimmt. Hier zeigte sich eine Sensitivität 57% von und eine Spezifität von 45%.

Es zeigte sich lediglich für die *MTT-ratio* ein signifikantes Ergebnis. Die Ergebnisse werden in Abbildung 9 illustriert.



**Abbildung 9: Receiver operating characteristics Analyse für die Mittelwerte der Perfusionsratios**  
 rCBF: relativer cerebraler Blutfluss, rCBV: relatives cerebrales Blutvolumen, Tmax: time to maximum (= die Zeit zur maximalen Flussgeschwindigkeit), MTT: mittlere Transitzeit.

## 4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Sowohl die Auswertungen der Baseline-Parameter als auch die der CT-Perfusion wiesen für die untersuchten Gruppen spezifische Beobachtungen aus. Einerseits unterschieden sich die Patientengruppen deutlich in ihrem klinischen Profil. Die Patienten mit kardioembolischem Verschluss waren gekennzeichnet durch ihr hohes Alter und das im übergeordneten Vergleich schlechteste Outcome. Die Patienten mit dissektionsbedingtem ACI-Verschluss waren dagegen deutlich jünger, hatten weniger Risikofaktoren in der Anamnese aber behielten dennoch ein ähnlich schlechtes *Outcome* nach erfolgter Therapie zurück. Hier hatten die Patienten mit makroangiopathischem Verschluss das beste Endergebnis bei gleichzeitig ausgeprägtem Risikofaktorprofil. Bei der statistischen Untersuchung der CT-Perfusion konnte von vier Parametern lediglich für einen ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Die Ergebnisse zeigten, dass anhand der MTT eine Unterscheidung zwischen kardioembolischen und makroangiopathischen ACI-Verschlüssen möglich war. Eine weitere Abgrenzung zum dissektionsbedingten ACI-Verschluss ging nicht aus den Daten hervor. Darüber hinaus ergab sich aus den Daten keine Differenzierbarkeit der weiteren CT-Perfusionsparameter rCBV, rCBF und Tmax.

## **5. Diskussion**

Die Diagnostik beim ischämischen Schlaganfall fußt auf verschiedenen Säulen und hat im Hinblick auf die Auswahl für eine rasche und zielgerichtete Therapie elementare Bedeutung für eine gute Patientenversorgung. Hierbei kommt der bildgebenden Diagnostik eine bedeutende Rolle zu [45, 48, 49]. Die bei verschiedenen zugrundeliegenden Ätiologien unterschiedlich gute Kollateralisation ist ein kritischer Faktor und gleichzeitig Chance für eine präzisere diagnostische Unterteilung in für eine spezifische Therapie prädestinierte Patientengruppen und somit Gegenstand aktueller Forschung [50, 51]. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Perfusionsbildgebung verschiedener nach Ätiologie getrennter Patientenkollektive und möglicher Zusammenhänge zwischen der CT-Perfusion und der Ätiologie. Es wurden 69 Patienten in die Studie eingeschlossen.

### **5.1 Baselineparameter und Outcome**

Es wurden bei den drei untersuchten Gruppen deutliche Altersunterschiede festgestellt. Während die Patienten mit ACI-Verschluss durch eine Carotis-Dissektion im Mittel 54 Jahre alt waren, war der Altersdurchschnitt bei den Patienten mit makroangiopathischem (69 Jahre) oder kardioembolischem (81 Jahre) ACI-Verschluss wesentlich höher. Dies ist in Anbetracht der Epidemiologie eine repräsentative Beobachtung [4, 52, 53]. Es besteht eine statistische Häufung der Prävalenz der Dissektion in der 5. Lebensdekade, während das für die kardiale Embolie verantwortliche Vorhofflimmern mit zunehmendem Alter häufiger beziehungsweise im hohen Alter wahrscheinlicher auftritt. Ein hohes Durchschnittsalter bei den Patienten mit kardioembolischem Verschluss ist also zu erwarten gewesen. Die für den makroangiopathischen ACI-Verschluss verantwortliche Arteriosklerose zeichnet sich in den meisten Fällen durch eine Multimorbidität (z.B. Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Adipositas, Bewegungsmangel) aus, durch die die Wahrscheinlichkeit einer kardiovaskulären Pathologie zwar mit zunehmendem Alter ansteigt, aber meist früher auftritt. Im Vergleich mit der Studienlage war das Durchschnittsalter auf einem repräsentativen Niveau [54].

Die Geschlechterverteilung bei den Subgruppen wies auch Unterschiede auf: 90% der Dissektionspatienten waren männlich. Bei einer Gefäßdissektion ist pathophysiologisch relevant, dass sie entweder im Rahmen eines Bagatelltraumas oder einer syndromalen Erkrankung mit Bindegewebsanomalie (z.B. Ehlers-Danlos oder Marfan-Syndrom) auftritt. Darüber hinaus sind Bewegungsmuster mit Hyperextension oder -rotation der Halswirbelsäule, die sich traumatisch oder spontan im Kontext der beruflichen Tätigkeit oder durch einen Unfall bedingt ereignen, beschrieben [52]. Insgesamt wird ein häufigeres Auftreten der Dissektion bei Männern beobachtet, was sich ebenso in unserer Arbeit bestätigte [55].

58% der Patienten mit kardioembolischem ACI-Verschluss waren Frauen. Dies ist gut mit der Beobachtung zu begründen, dass die Prävalenz des Vorhofflimmerns in der Altersklasse ab 75 Jahren bei Frauen höher ist als bei Männern; zumal das Durchschnittsalter wie eingangs beschrieben 81 Jahre betrug. Die Ursache dafür könnte in der höheren Lebenserwartung bei Frauen und dem somit größeren Lebenszeitrisiko der Entwicklung einer strukturellen Herzerkrankung liegen [53, 56].

Der Anteil männlicher Patienten in der Gruppe makroangiopathischer ACI-Verschlüsse lag bei 65%. Die Ätiologie der Arteriosklerose ist multifaktoriell und kann je nach Risikofaktorprofil und demographischen Unterschieden Schwankungen in der Geschlechterverteilung hervorrufen. So findet man in verschiedenen Studien im Kontext des makroangiopathischen ACI-Verschlusses eine unterschiedliche Geschlechterverteilung [57, 58].

In Ergänzung zu oben aufgeführten Abschnitten kann auf das Risikoprofil der Patienten eingegangen werden. Bei den Patienten mit Dissektion der ACI waren die Risikofaktoren gering ausgeprägt (lediglich 50% litten an einer Hyperlipidämie, 30% waren Raucher und ein Patient hatte einen Schlaganfall in der Anamnese). Einerseits wird dies in der Literatur als grundsätzlich nicht notwendige Kausalität zur Ausprägung einer Dissektion beschrieben; beziehungsweise werden kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht als ätiologisch relevant formuliert. Viel relevanter seien die traumatische oder spontane Genese bei Bindegewebsanomalien [59]. Andererseits lässt sich das geringere Risikoprofil auch maßgeblich durch das jüngere Alter erklären. So ist ein Vorhofflimmern, eine KHK oder ein stattgehabter Schlaganfall in diesem Alter unwahrscheinlicher. Auch in größer angelegten

Studien konnte dies beobachtet werden [60, 61]. Im Vergleich zu den Patienten mit Dissektion hatten die Patienten aus den anderen Gruppen ein wesentlich umfangreicheres Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen. Alle aufgeführten Risiken sind für die Arteriosklerose ätiologisch relevant. Hierzu zählen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie und Nikotinabusus. Ein stattgehabter Schlaganfall oder eine vorbekannte koronare Herzkrankheit können zusätzlich im Zusammenhang mit einer Makroangiopathie stehen [54]. Ähnlich verhielt es sich bei der Gruppe der kardioembolischen ACI-Verschlüsse. Die häufigste Ursache ist hier ein Vorhofflimmern, welches in ausnahmslos allen Fällen vorhanden ist bzw. als Ursache angenommen werden kann. Das Vorhandensein der anderen Risikofaktoren ist mit dem hohen Durchschnittsalter der Patienten zu erklären. Auch der Nikotinabusus der Gesamtpopulation entsprach der Datenlage in Deutschland [62].

Die Seitenverteilung der ACI-Verschlüsse wies Unterschiede zwischen den Subgruppen auf. Bei den *Dissektionen* war in 80% der Fälle die linke Hemisphäre betroffen. In den anderen Subgruppen waren die Hemisphären annähernd gleich repräsentiert. Der Mechanismus der Dissektion und der der Makroangiopathie lassen eine zufällige Lateralisierung erwarten. Die für die kardiale Embolie vorgegebene Anatomie mit dem Weg über den ersten Abgang des Aortenbogens in den *Truncus brachiocephalicus* und somit in die rechte Hemisphäre, lässt eine entsprechende Häufung rechtsseitiger ACI-Verschlüsse vermuten [63]. Eine entsprechende Datenlage konnte in unserem Fall nicht gesehen werden.

Bei Betrachtung der durchschnittlichen klinischen Zeitpunkte ab *Onset* der Beschwerden beziehungsweise Aufnahme in der ZNA fiel auf, dass die Zeitspannen in jeder Gruppe die Empfehlungen überschritten. Bei Betrachtung der Einzeldaten war hierfür unter anderem eine Verzerrung mit hohen Ausreißern mitverantwortlich, da die Minimalwerte in akzeptablen Zeitspannen lagen, jedoch die Maximalwerte weit außerhalb. So wick beispielsweise die *door-needle-time* von der idealen 30-minütigen Zeitspanne bei den Patienten mit Dissektion und Makroangiopathie zwar nur geringfügig ab, bei den Patienten mit kardialer Embolie war sie mit 94 Minuten stark verlängert. Bei allen drei Gruppen lagen die Minimalwerte jedoch unter 30 Minuten und gerade bei den Patienten mit kardialer Embolie gab es einen Ausreißer von 230 Minuten. Kamal et al. haben verschiedene Faktoren ermittelt, die eine Verlängerung der *door-needle-time* bedingen können [64].

Diese reichen von Zeitverlusten durch die Abklärung der Eignung für eine Thrombolyse (z.B. soziale/religiöse Kontraindikation, initiale Verweigerung durch Patienten), über medizinische Aspekte (kritische behandlungsbedürftige Komplikationen wie Hypertension, Hyperglykämie und Krampfanfälle oder Notfallmanagement) bis zu krankenhausspezifischen Aspekten (Verzögerungen in der Diagnostik, beim Ablauf oder mit dem Material). In Rahmen ihrer multizentrischen Arbeit mit über 55.000 Patienten konnte gezeigt werden, dass in ca. 68% der Fälle kein Grund für eine Verzögerung und in 28% lediglich ein Grund dokumentiert werden konnte [64]. Auch für eine Verzögerung vom *Onset* der Beschwerden bis zur Intervention konnten etliche Gründe gefunden werden. Zu den relevantesten zählen laut Pulvers et al.: Erstvorstellung beim niedergelassenen Hausarzt, Verlegungen aus anderen Kliniken, Patient im Einzelhaushalt lebend und diverse andere [65]. Insgesamt fand sich keine konkrete Datenlage für eine ursächliche Verzögerung bezogen auf eine bestimmte ätiologische Gruppe, sodass hier nicht weiter differenziert werden konnte.

Die Mehrzahl der Patienten (n=40) hatte keine Akuttherapie erhalten. Innerhalb der Subgruppen waren es 68% der kardioembolischen und 58% der makroangiopathischen Patienten. Bei den Patienten mit Dissektion wurden vergleichsweise wenige Patienten nicht akut therapiert (40%). Die Gründe gegen eine Akuttherapie waren entweder eine Präsentation außerhalb des Zeitfensters oder aufgrund anderer medizinischer Kontraindikationen. In groß angelegten Studien wurde gezeigt, dass in den meisten Fällen die Überschreitung des Zeitfensters beziehungsweise ein unklarer Zeitraum seit dem *Onset* ursächlich sind. Aber auch eine nur milde Symptomatik wird als Grund angeführt [66]. Hinsichtlich des vergleichsweise hohen Grades an Behandlungen in der Gruppe der Dissektionen bleibt zu diskutieren, inwiefern diese durchschnittlich jüngere und weniger vorerkrankte Gruppe prädestinierter für eine Akuttherapie war, oder, ob es sich um eine Verzerrung in einer kleinen (n=10) Subgruppe handelte. Es erschien zumindest denkbar, dass Patienten aus dieser Gruppe aufgrund des kleineren Vorerkrankungsprofils weniger Kontraindikationen für eine Akuttherapie aufwiesen.

Gesamt gesehen haben von allen akut-therapierten Patienten (n=29) 13 eine Kombination aus i.v.-Thrombolyse mit anschließender mechanischen Thrombektomie erhalten. Insgesamt wurde das in der S2K-Leitlinie geforderte Ziel einer 75%-Quote der erfolgreichen Rekanalisation mit einer *TICI-Scale* von 2b oder höher erreicht [37]. Von den verbliebenen 16 Patienten haben 9 lediglich eine *i.v.-Lyse* erhalten, 7 erhielten einzig eine mechanische Thrombektomie. Beide Behandlungsvarianten sind leitliniengerecht. Zum einen kann sich der Befund nach einer i.v.-Thrombolyse so positiv darstellen, dass die Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine mechanische Thrombektomie ausfällt. Zum anderen ist möglich, dass bereits in der initialen Bildgebung ein durch Plaques bedingter, nicht mehr sanierbarer Verschluss gesehen wurde, sodass eine Thrombektomie nicht mehr zu den therapeutischen Optionen zählte. Eine alleinige mechanische Thrombektomie ist nur im Falle einer Kontraindikation für eine i.v.-Thrombolyse und bei Verschluss einer großen Arterie im vorderen Kreislauf empfohlen [5, 67, 68]. In unserer Gruppe zeigte sich eine der Gruppengröße gemäße Verteilung von Fällen mit alleiniger i.v.-Thrombolyse oder Thrombektomie, sodass hier kein direkter Rückschluss auf gruppenspezifische Baselinewerte sinnvoll erschien.

Im Kontext der Kollateralisationsunterschiede müssen auch die Rekanalisationsergebnisse der mechanischen Thrombektomie diskutiert werden. Es zeigten sich hier über alle Subgruppen hinweg gleiche Erfolgsraten. Es konnte zwar in Vorläuferstudien gezeigt werden, dass eine gute Kollateralisation mit einem besseren postinterventionellen Ergebnis assoziiert ist [69]; jedoch ging aus unseren Daten nicht hervor, dass Patienten mit einem prätherapeutischen Vorteil durch eine bessere Kollateralisation auch ein besseres Ergebnis nach mechanischer Thrombektomie aufwiesen. Ein fraglicher Zusammenhang zwischen dem Kollateralstatus und dem funktionellen Outcome soll im nächsten Abschnitt beleuchtet werden.

Hier wurden der Barthel-Index, die NIHSS und der mRS bei Aufnahme und Entlassung erhoben. Bei Aufnahme insgesamt am schwersten betroffen waren die Patienten mit kardioembolischem ACI-Verschluss mit den schlechtesten Scores für Barthel und mRS sowie dem zweitschlechtesten NIHSS-Wert (NIHSS =6). Nur die Dissektionspatienten waren neurologisch schwerer betroffen (NIHSS = 7). Eine derartige Verteilung der Ergebnisse kann mit der Datenlage auf verschiedenen Ebenen begründet werden. Erstens sinkt mit



zunehmendem Alter die körperliche Belastbarkeit, eine entsprechend schweres Akutereignis wie ein Schlaganfall kann schlechter kompensiert werden [70, 71]. Zudem darf bei einem solchen Patientenkollektiv auch von *Confounding* durch die bestehenden Vorerkrankungen ausgegangen werden, da Barthel und mRS mit zunehmendem Alter schlechter ausfallen können. Zweitens konnte schon in Vorläuferarbeiten gezeigt werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen hohem Alter und einer gesteigerten Vulnerabilität des cerebralen Kollateralensystems besteht, wodurch ein schlechteres *Outcome* resultieren kann: es kommt zu einer altersbedingten Rarefizierung des Kollateralsystems [72, 73]. Auch in Anbetracht der klinischen Zeitpunkte ließen sich die unterschiedlichen Scores begründen. Hier wies die Gruppe der kardioembolischen ACI-Verschlüsse die größte Verzögerung auf, was nachweislich mit einem schlechteren *Outcome* assoziiert ist [64, 74]. Dass die Dissektionspatienten eine ähnlich starke neurologische Beeinträchtigung (ähnlich der kardioembolischen Subgruppe) hatten, könnte dadurch begründet sein, dass eine Dissektion mit einem schlechten Kollateralstatus assoziiert ist, wodurch der Schlaganfall mit einer ausgeprägteren Klinik einhergehen kann [75]. Allerdings besteht aufgrund der großen Inhomogenität der beiden Gruppen nur eine bedingte Vergleichbarkeit.

Bei Entlassung zeigt sich, dass die durchschnittlich ältere Subgruppe mit kardioembolisch bedingtem ACI-Verschluss im Vergleich zu den anderen Gruppen gemäß aller drei Befundskalen das schlechteste *Outcome* aufwies. Hier muss beachtet werden, dass fast 70% der Patienten keine Akuttherapie erhalten haben, was sicherlich einen erheblichen Beitrag zu diesem Resultat leistet; zumal in allen Subgruppen unabhängig von der Anzahl der therapierten Patienten ein gleichbleibendes Ergebnis in der Rekanalisation erreicht werden konnte. Im Übrigen gelten die anderen zuvor genannten Aspekte auch für die Scores bei Entlassung.

Die makroangiopathischen Patienten waren insgesamt initial am geringsten betroffen und hatten auch das beste *Outcome* im Vergleich gegenüber den anderen Gruppen. Hierfür kann eine bessere Kollateralversorgung verantwortlich gemacht werden. Wie verschiedene Arbeiten zeigen, haben Patienten mit vorbestehender ACI-Stenose ein besser ausgeprägtes Kollateralsystem und eine mildere Klinik beziehungsweise ein besseres *Outcome* im Falle eines Schlaganfalles [76-78].

Die Spearman Korrelation zeigte allein bei den kardioembolischen Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ätiologie und dem therapeutischen *Outcome*: ein kardioembolischer Schlaganfall war mit einem signifikant starken Zusammenhang mit einem schlechten *Outcome* in der mRS assoziiert; bei der NIHSS oder dem Barthel-Index fand sich dieser Zusammenhang nicht. Dieses Ergebnis ist gut mit den in Abschnitt 5.1 dargelegten Hypothesen zu begründen.

Bei der Betrachtung der Perfusionsratios lässt sich konstatieren, dass sich die errechneten Zahlen gemäß der pathophysiologischen Veränderungen verhielten: typischerweise zeigte sich in der betroffenen Hemisphäre ein erniedrigter CBF und CBV sowie ein eine erhöhte MTT und Tmax [79, 80]. Eine Limitation in der Aussagekraft stellt sicherlich die große Streubreite der Perfusionsratios innerhalb der Gruppen dar, welche sich nicht vollständig mit den Daten erklären ließ. Auffällig war, dass die Gruppe der Patienten mit kardioembolischem Verschluss bei allen vier Parametern keine große Diskrepanz zwischen betroffener und nicht betroffener Hemisphäre aufwies. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die altersbedingt in dieser Gruppe auftretende Rarefizierung des Kollateralsystems liefern [72, 73]. Diese These wird angesichts der höheren *MTT-ratio* bei kardioembolischen Patienten untermauert, da eine solche längere Durchschnittszeit bei der Durchblutung eines bestimmten Hirnareals durch das Fehlen eines suffizienten Kollateralnetzes aufgrund des schlagartigen embolischen Verschlusses bedingt sein kann [81].

## **5.2 Korrelation zwischen Perfusionsparametern und Ätiologie**

Aus den Berechnungen der ANOVA und dem Bonferroni post-hoc Test ging hervor, dass lediglich die MTT zur Differenzierung zwischen makroangiopathischem und kardioembolischem Schlaganfall nutzbar war. Für die weiteren Perfusionsparameter und Ätiologien wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden. Auch in der ROC-Analyse wurde nur die MTT als geeigneter Parameter identifiziert. Hier nahmen Sensitivität (60%) und Spezifität (58%) bei einer *MTT-ratio* von 1,1875 die höchsten Werte an ( $p = 0,003$ ), was im Sinne eines Testkriteriums als mittelmäßig gewertet werden muss.

Die Hypothese deutlicher Unterschiede in der cerebralen Perfusion aufgrund eines besseren oder schlechteren Kollateralstatus abhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie ist bereits ein viel untersuchtes Thema. Bisherige Ergebnisse konnten auch in unserer Arbeit bestätigt werden. Allerdings sind in der Literatur bisher nur die Makroangiopathie und die kardiale Embolie untersucht worden; die Dissektion wurde nicht berücksichtigt. Da der pathophysiologische Mechanismus bei letztgenannten im Sinne einer plötzlichen Veränderung der cerebralen Flussgeschwindigkeit in der Theorie einem kardioembolischen akuten Verschluss gleich ist, kann dennoch von einer bedingten Vergleichbarkeit ausgegangen werden. Guglielmi et al. konnte beispielsweise anhand der Auswertung von CT-Angiographien einen besser ausgeprägten Kollateralkreislauf bei Patienten mit makroangiopathischem Verschluss gegenüber Patienten mit kardioembolischem Verschluss nachweisen [11]. Das Studiendesign mit konkret nach Ätiologie getrennten Gruppen ist deckungsgleich zu dem unseren, lediglich wurde hier ein 4-Punkte-Skalensystem zur Graduierung der Kollateralkreisläufe verwendet. In ähnlicher Weise zeigten Hassler et al., dass eine mindestens zu 50% vorbestehende ACI-Stenose der ipsilateralen Seite mit einem besseren Kollateralstatus assoziiert ist [76]. In einer weiteren Übersichtsarbeit von Sinha et al. konnte diese Hypothese ebenso bestätigt werden [82].

Im Gegensatz zu dem in dieser Arbeit verfolgten Ansatz der Auswertung von CT-Perfusionsparametern wurde in den vorgenannten Arbeiten eine Score basierte Evaluation von Kollateralen genutzt. Die Besonderheit der Nutzung der CT-Perfusionsparameter liegt darin, dass es sich bei diesen um standardmäßig im Rahmen eines bildgebenden Stroke Protokolls erhobene Daten handelt. Aus unserer Sicht stellt dies im klinischen Alltag eine Vereinfachung des Arbeitsaufwandes dar. Die Auswertung mittels Kollateralscores ist zwar auch eine etablierte Methode, gleichwohl gewinnt die Perfusionsparameter gestützte Auswertung zunehmend an Bedeutung [83]. Unsere Arbeit und das Resultat einer Bestimmung beziehungsweise Differenzierung der Ätiologie durch die MTT ist gut mit den durch Kollateralscores erhobenen Daten vereinbar, wengleich eingeräumt werden muss, dass die restlichen Perfusionsparameter sich in diesem Studiendesign nicht als signifikant unterschiedlich erwiesen haben.

Während Kamalian et al. in einem ähnlichen Ansatz die MTT zwar als optimalen Parameter zur Detektion des „*tissue-at-risk*“ identifizierten, jedoch keine Rückschlüsse auf die

Ätiologie ziehen konnten [84], konnten Galinovic et al. nachweisen, dass ein Verhältniswert von rCBF und Tmax gute von schlechten Kollateralgefäßen trennen kann [85].

Insgesamt scheint ein relevanter Zusammenhang zwischen der Ätiologie des Schlaganfalls und dem Kollateralnetzwerk mit entsprechenden Korrelaten im Perfusionsmuster zu bestehen. Weitere Untersuchungen sind jedoch noch notwendig, um zu klären welche Parameter oder Parameterkombinationen am sinnvollsten in den diagnostischen Prozess miteinbezogen werden können.

Es sollte abschließend angemerkt werden, dass aufgrund der Anzahl der Studienpopulation, insbesondere hinsichtlich der Subgruppengröße, eine begrenzte statistische Aussagekraft bedacht werden sollte. Jedoch lassen sich Tendenzen feststellen, die als Grundlage weiterer Forschung dienen können.

### 5.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei der Analyse der CT-Perfusionsparameter zur Bestimmung der Prädiktivität der zugrundeliegenden Ätiologie beim ACI-Verschluss assoziierten Schlaganfall konnten in den einzelnen Untersuchungen verschiedene Zusammenhänge dargestellt werden.

Zur strukturierten Zusammenfassung wird die eingangs formulierte Frage beantwortet:

Weisen die durch die CT-Perfusion generierten prätherapeutischen Daten Unterschiede in Patientenkollektiven mit verschiedenen Ätiologien für den ischämischen Schlaganfall auf?

Während sich in den Baselinewerten zum Teil deutliche Unterschiede im Vergleich der Subgruppen und damit für die Subgruppen typische Beobachtungen beziehungsweise Charakteristika feststellen ließen, erwiesen sich die Perfusionsparameter nur bezüglich eines Parameters als signifikanter Indikator zur Abgrenzung zwischen zwei Ätiologien des Schlaganfalls: eine Differenzierung zwischen kardioembolischem und makroangiopathischem Schlaganfall war durch die Auswertung der MTT tendenziell möglich. Für die anderen drei Parameter zeigte sich zwar ein messbarer Unterschied, aber kein signifikanter Zusammenhang. Die Ergebnisse der statistischen Analyse waren unabhängig von der durchgeführten Therapie. Eine schon bei Auswertung der CT-Perfusion erfolgende Errechnung der Verhältniszahlen der Perfusionsparameter kann ein Hinweis für die Ätiologie sein. Für eine eindeutige Differenzierung müssen weitere Auswertungen, z.B. von Kollateral-Scores, die in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden, miteinbezogen werden. Es erscheint zumindest nicht unrealistisch, dass eine vollständige Differenzierung in Zukunft möglich sein könnte.

## 6. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Weiss, D., et al., *Diagnostic Value of Perfusion Parameters for Differentiation of Underlying Etiology in Internal Carotid Artery Occlusions*. Clinical Neuroradiology, 2023.
2. Hennerici, M.G. and R. Kern. *S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen*. 2017. In: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. [cited 2021 25.01]; Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
3. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
4. Hacke, W., *Neurologie*. 14., überarbeitete Auflage ed, ed. W. Hacke. 2016, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
5. Ringleb P., K.M., Jansen O., et al., *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022*, in: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 05.12.2022). 2022.
6. Liebeskind, D.S., et al., *Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis*. Ann Neurol, 2011. **69**(6): p. 963-74.
7. Bang, O.Y., M. Goyal, and D.S. Liebeskind, *Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies*. Stroke, 2015. **46**(11): p. 3302-9.
8. Broderick, J.P., et al., *Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke*. N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 893-903.
9. Kidwell, C.S., et al., *A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke*. N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 914-23.
10. Ciccone, A., et al., *Endovascular treatment for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 904-13.
11. Guglielmi, V., et al., *Collateral Circulation and Outcome in Atherosclerotic Versus Cardioembolic Cerebral Large Vessel Occlusion*. Stroke, 2019. **50**(12): p. 3360-3368.
12. Terpolilli, N.A., et al., *Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles*. Circ Res, 2012. **110**(5): p. 727-38.
13. Defazio, R.A., et al., *Albumin therapy enhances collateral perfusion after laser-induced middle cerebral artery branch occlusion: a laser speckle contrast flow study*. J Cereb Blood Flow Metab, 2012. **32**(11): p. 2012-22.
14. Yukami, T., et al., *Chronic Elevation of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Mediates the Impairment of Leptomeningeal Arteriogenesis in db/db Mice*. Stroke, 2015. **46**(6): p. 1657-63.
15. Parthasarathy, R., et al., *Acute ischemic stroke with tandem/terminal ICA occlusion - CT perfusion based case selection for mechanical recanalization*. Neurol India, 2015. **63**(3): p. 369-77.
16. Berlit, P., *Klinische Neurologie*. 4th ed. 2020 ed, ed. P. Berlit. 2020, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
17. van Seeters, T., et al., *The Prognostic Value of CT Angiography and CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke*. Cerebrovascular Diseases, 2015. **40**(5-6): p. 258-269.
18. Arenillas, J.F., et al., *Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in SWIFT PRIME*. J Cereb Blood Flow Metab, 2018. **38**(10): p. 1839-1847.
19. Miteff, F., et al., *The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke*. Brain, 2009. **132**(Pt 8): p. 2231-8.

20. Grau, A.J., et al., *Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank*. Stroke, 2001. **32**(11): p. 2559-66.
21. O'Donnell, M.J., et al., *Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study*. Lancet, 2016. **388**(10046): p. 761-75.
22. Balci, K., et al., *Ischemic stroke in young adults: risk factors, subtypes, and prognosis*. Neurologist, 2011. **17**(1): p. 16-20.
23. Chen, P.H., et al., *Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS*. CNS Neurosci Ther, 2012. **18**(6): p. 452-6.
24. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 2276-93.
25. Johnston, S.C., et al., *Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA*. Jama, 2000. **284**(22): p. 2901-6.
26. Rusanen, H., J.T. Saarinen, and N. Sillanpää, *Collateral Circulation Predicts the Size of the Infarct Core and the Proportion of Salvageable Penumbra in Hyperacute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis*. Cerebrovasc Dis, 2015. **40**(3-4): p. 182-90.
27. Rafieian-Kopaei, M., et al., *Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes*. Int J Prev Med, 2014. **5**(8): p. 927-46.
28. Lip, G.Y., et al., *Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation*. Chest, 2010. **137**(2): p. 263-72.
29. Berlit, P., *Therapielexikon Neurologie. Vol. 1*. 2005, Heidelberg: Springer. 1356.
30. Gazzaniga, A.B. and J.E. Dalen, *Paradoxical embolism: its pathophysiology and clinical recognition*. Ann Surg, 1970. **171**(1): p. 137-42.
31. Ringelstein, E. and R. Dittrich. *S1-Leitlinie Spontane Dissektionen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien*. 2016. In: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 25.01.2021).
32. Kwah, L.K. and J. Diong, *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*. J Physiother, 2014. **60**(1): p. 61.
33. Muir, K.W., et al., *Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis*. Stroke, 1996. **27**(10): p. 1817-20.
34. Broderick, J.P., O. Adeoye, and J. Elm, *Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials*. Stroke, 2017. **48**(7): p. 2007-2012.
35. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel, *FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX*. Md State Med J, 1965. **14**: p. 61-5.
36. Iglesias Mohedano, A.M., et al., *A new protocol reduces median door-to-needle time to the benchmark of 30 minutes in acute stroke treatment*. Neurologia (Engl Ed), 2021. **36**(7): p. 487-494.
37. Ringleb, P. and R. Veltkamp. *S2k-Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Rekanalisierende Therapie*. 2016. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 2016 [cited 2021 25.01]; Available from: <https://dgn.org/leitlinien/030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall-special/>.
38. Albers, G.W., et al., *Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging*. N Engl J Med, 2018. **378**(8): p. 708-718.

39. Weiss, D.A., *Systematische Analyse relevanter Parameter für das funktionelle Therapieergebnis nach intrakranieller Thrombektomie*, I.f.D.u.I.R. Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Editor. 2020, Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf.
40. Fugate, J.E., A.M. Klunder, and D.F. Kallmes, *What is meant by "TICI"?* AJNR. American journal of neuroradiology, 2013. **34**(9): p. 1792-1797.
41. Higashida, R.T. and A.J. Furlan, *Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke*. Stroke, 2003. **34**(8): p. e109-e137.
42. Jäger, M., *Ischämischer Schlaganfall*. focus neurogeriatrie, 2008. **2**(3): p. 31-33.
43. Leng, X., et al., *Impact of Collateral Status on Successful Revascularization in Endovascular Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cerebrovasc Dis, 2016. **41**(1-2): p. 27-34.
44. Leng, X., et al., *Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(5): p. 537-44.
45. Seeters, T., et al., *The Prognostic Value of CT Angiography and CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke*. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland), 2015. **40**: p. 258-269.
46. Turowski, B. and P. Schramm, *An Appeal to Standardize CT- and MR-Perfusion*. Clinical Neuroradiology, 2015. **25**(2): p. 205-210.
47. Sliwka, H., *Ein neuer Algorithmus zur automatisierten Erfassung irreversibel geschädigten ischämischen Hirnparenchyms*, I.f.D.u.I.R. Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Editor. 2018, Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf.
48. El-Koussy, M., et al., *Imaging of acute ischemic stroke*. Eur Neurol, 2014. **72**(5-6): p. 309-16.
49. González, R.G. and L.H. Schwamm, *Imaging acute ischemic stroke*. Handb Clin Neurol, 2016. **135**: p. 293-315.
50. Ginsberg, M.D., *The cerebral collateral circulation: Relevance to pathophysiology and treatment of stroke*. Neuropharmacology, 2018. **134**(Pt B): p. 280-292.
51. Lin, M.P. and D.S. Liebeskind, *Imaging of Ischemic Stroke*. Continuum (Minneap Minn), 2016. **22**(5, Neuroimaging): p. 1399-1423.
52. Schievink, W.I., *Spontaneous Dissection of the Carotid and Vertebral Arteries*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(12): p. 898-906.
53. Westerman, S. and N. Wenger, *Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes*. Curr Cardiol Rev, 2019. **15**(2): p. 136-144.
54. Visseren, F.L.J., et al., *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)*. European Heart Journal, 2021. **42**(34): p. 3227-3337.
55. Blum, C.A. and S. Yaghi, *Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome*. Arch Neurosci, 2015. **2**(4).
56. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2018. **137**(12): p. e67-e492.
57. Agacayak, K.S., R. Guler, and P. Sezgin Karatas, *Relation Between the Incidence of Carotid Artery Calcification and Systemic Diseases*. Clin Interv Aging, 2020. **15**: p. 821-826.
58. van den Beukel, T.C., et al., *Morphological Subtypes of Intracranial Internal Carotid Artery Arteriosclerosis and the Risk of Stroke*. Stroke, 2022. **53**(4): p. 1339-1347.
59. Patel, R.R., et al., *Cervical Carotid Artery Dissection: Current Review of Diagnosis and Treatment*. Cardiology in Review, 2012. **20**(3): p. 145-152.
60. Schlemm, L., et al., *Mechanical thrombectomy in patients with cervical artery dissection and stroke in the anterior or posterior circulation - a multicenter analysis from the German Stroke Registry*. Neurol Res Pract, 2021. **3**(1): p. 20.



61. Mohan, I.V., *Current optimal assessment and management of carotid and vertebral spontaneous and traumatic dissection*. *Angiology*, 2014. **65**(4): p. 274-83.
62. Zeiher, J., et al., *[Trends in smoking among adults in Germany : Evidence from seven population-based health surveys from 1991-2015]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2018. **61**(11): p. 1365-1376.
63. Park, K.Y., et al., *Right-side propensity of cardiogenic emboli in acute ischemic stroke with atrial fibrillation*. *Scand Cardiovasc J*, 2014. **48**(6): p. 335-8.
64. Kamal, N., et al., *Delays in Door-to-Needle Times and Their Impact on Treatment Time and Outcomes in Get With The Guidelines-Stroke*. *Stroke*, 2017. **48**(4): p. 946-954.
65. Pulvers, J.N. and J.D.G. Watson, *If Time Is Brain Where Is the Improvement in Prehospital Time after Stroke?* *Front Neurol*, 2017. **8**: p. 617.
66. Lee, B.Y., J.S. Oh, and S.M. Yoon, *Long-term Prognosis of Patients Who Contraindicated for Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke*. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2019. **21**(2): p. 77-85.
67. Mosconi, M.G. and M. Paciaroni, *Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future*. *Eur Neurol*, 2022. **85**(5): p. 349-366.
68. Sallustio, F., et al., *Effect of mechanical thrombectomy alone or in combination with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke*. *J Neurol*, 2018. **265**(12): p. 2875-2880.
69. Piedade, G.S., et al., *Cerebral Collateral Circulation: A Review in the Context of Ischemic Stroke and Mechanical Thrombectomy*. *World Neurosurg*, 2019. **122**: p. 33-42.
70. Marini, C., et al., *Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study*. *Neurology*, 2004. **62**(1): p. 77-81.
71. Proietti, M. and M. Cesari, *Frailty: What Is It?* *Adv Exp Med Biol*, 2020. **1216**: p. 1-7.
72. Moore, S.M., et al., *Cardiovascular risk factors cause premature rarefaction of the collateral circulation and greater ischemic tissue injury*. *Angiogenesis*, 2015. **18**(3): p. 265-81.
73. Faber, J.E., et al., *Aging causes collateral rarefaction and increased severity of ischemic injury in multiple tissues*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011. **31**(8): p. 1748-56.
74. Man, S., et al., *Association Between Thrombolytic Door-to-Needle Time and 1-Year Mortality and Readmission in Patients With Acute Ischemic Stroke*. *Jama*, 2020. **323**(21): p. 2170-2184.
75. Shrestha, S., et al., *Association of dissection features and primary collateral circulation with ischemic stroke in patients with spontaneous internal carotid artery dissection: Evaluated using vessel Wall-MRI and MRA*. *Br J Radiol*, 2022: p. 20210845.
76. Hassler, E., et al., *Relationship between stroke etiology and collateral status in anterior circulation large vessel occlusion*. *J Neurol*, 2020. **267**(11): p. 3362-3370.
77. Kimmel, E.R., et al., *Absence of Collaterals is Associated with Larger Infarct Volume and Worse Outcome in Patients with Large Vessel Occlusion and Mild Symptoms*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019. **28**(7): p. 1987-1992.
78. Pienimäki, J.P., et al., *Carotid Artery Stenosis Is Associated with Better Intracranial Collateral Circulation in Stroke Patients*. *Cerebrovasc Dis*, 2020. **49**(2): p. 200-205.
79. Mangla, R., et al., *CT perfusion in acute stroke: know the mimics, potential pitfalls, artifacts, and technical errors*. *Emerg Radiol*, 2014. **21**(1): p. 49-65.
80. Haussen, D.C., et al., *Automated CT Perfusion Prediction of Large Vessel Acute Stroke from Intracranial Atherosclerotic Disease*. *Interv Neurol*, 2018. **7**(6): p. 334-340.
81. Laslo, A.M., et al., *CT perfusion-derived mean transit time predicts early mortality and delayed vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(1): p. 79-85.
82. Sinha, A., et al., *Stroke Aetiology and Collateral Status in Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Reperfusion Therapy-A Meta-Analysis*. *Neurol Int*, 2021. **13**(4): p. 608-621.

83. Leiva-Salinas, C., B. Jiang, and M. Wintermark, *Computed Tomography, Computed Tomography Angiography, and Perfusion Computed Tomography Evaluation of Acute Ischemic Stroke*. *Neuroimaging Clin N Am*, 2018. **28**(4): p. 565-572.
84. Kamalian, S., et al., *CT perfusion mean transit time maps optimally distinguish benign oligemia from true "at-risk" ischemic penumbra, but thresholds vary by postprocessing technique*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012. **33**(3): p. 545-9.
85. Galinovic, I., et al., *The ratio between cerebral blood flow and Tmax predicts the quality of collaterals in acute ischemic stroke*. *PLoS One*, 2018. **13**(1): p. e0190811.

## **Danksagung**

Meinem Doktorvater Herr PD Dr. med. Michael Gliem, Oberarzt der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die ausgezeichnete Betreuung, die bereichernden Anregungen und die stetige Motivation.

Herrn Prof. Dr. med. Bernd Turowski, Leiter der Neuroradiologie des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die freundliche Mitbetreuung meiner Doktorarbeit.

Herrn Dr. med. Daniel Arvid Weiß, Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Neuroradiologie des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die konstruktive und freundschaftliche Begleitung meines Weges.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden, Kommilitonen und meiner Freundin für die andauernde Unterstützung, Aufmunterung und Geduld.