

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. B. Ringelstein -

Prädiktive Aussagekraft der CT-Angiographie
bei akutem Hirninfarkt

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Poeplau, Tobias Johannes
aus Rheine

2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmidt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Dziewas

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. G. Nabavi

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. B. Ringelstein -
Referent: Prof. Dr. med. R. Dziewas
Koreferent: Prof. Dr. med. D. G. Nabavi

ZUSAMMENFASSUNG

Prädiktive Aussagekraft der CT-Angiographie bei akutem Hirninfarkt
Poeplau, Tobias Johannes

Hintergrund und Ziel - In der vorliegenden Arbeit wurde die prädiktive Aussagekraft einer in der Akutphase eines cerebralen Insultes angefertigten computertomographischen Angiographie (CTA) der intrakraniellen Gefäße für das Auftreten eines späteren Infarktes und einer Behinderung nach drei Monaten analysiert.

Methodik - Hierzu wurden retrospektiv 151 Patienten betrachtet, die seit Einrichtung der Stroke Unit 1999 am Universitätsklinikum Münster bis Oktober 2002 mit den Symptomen eines cerebralen Insultes eingeliefert wurden. Das untersuchte Kollektiv bildeten diejenigen, die in der Akutphase eine CTA erhalten und an der Follow-Up-Befragung nach drei Monaten teilgenommen hatten. Die CTA-Bilder wurden bezüglich relevanter Pathologien begutachtet. Darüber hinaus wurde eine Follow-Up-Bildgebung 24 - 48 Stunden nach Aufnahme erstellt. Es wurde ein „Gefäßscore“ anhand des CTA-Befundes entwickelt, der auf der unterschiedlichen Wichtung asymptomatischer und symptomatischer Gefäßstenosen sowie Gefäßverschlüsse beruhte. Die statistische Datenanalyse erfolgte mittels Einzelfaktor- und multipler Regressionsanalyse.

Ergebnisse - Der Median des National Institute of Health Stroke Scale-Scores des betrachteten Kollektivs bei Aufnahme betrug 9,5. Bei 39% der Patienten konnte eine Gefäßpathologie ermittelt werden. 29% der Patienten wiesen einen Gefäßverschluss und 10% eine Gefäßstenose auf. Aus dem beobachteten Kollektiv erlitten 80% einen cerebralen Infarkt, wobei 98% der Patienten mit und jedoch auch 68% der Patienten ohne darstellbarer Gefäßpathologie einen cerebralen Infarkt erlitten hatten. Anhand der multiplen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von Geschlecht, Akuttherapie sowie zeitlicher Latenz zwischen Symptombeginn und CTA konnte lediglich ein NIHSS-Score >10 als unabhängiger prädiktiver Faktor für eine relevante Behinderung (Rankin ≥ 3) ermittelt werden. Dabei zeigte sich kein belegbarer Nutzen des für diese Untersuchung entwickelten Gefäßscores.

Schlussfolgerungen - Die CTA als allein stehende diagnostische Methode besitzt keine unabhängige prädiktive Aussagekraft für eine spätere Behinderung nach cerebralem Infarkt. Für die Prädiktion eines Infarktes ist der Nachweis einer Gefäßpathologie hingegen ein unabhängiger Prädiktor, so dass die CTA eingebunden in ein multimodales CT-basiertes Untersuchungsregime entscheidende Informationen zur Planung einer Lysetherapie beitragen kann.

In Zukunft müssen weiterführende Studien zeigen, ob mit CT-basierter Mismatch-Diagnostik (inklusive CTA) das Zeitfenster zur Verabreichung einer Lysetherapie erweitert werden kann und ob mittels CTA therapieentscheidende Informationen zur Risikostratifizierung und Therapieplanung für Patienten mit intrakranieller Atherosklerose vor Auftreten eines Schlaganfalls ermittelt werden können.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	4
2.1 Pathophysiologie des Schlaganfalls	4
2.2 Epidemiologie	10
2.3 Akutdiagnostik des Schlaganfalls	12
2.3.1 Basisdiagnostik	12
2.3.2 Computertomographie	14
2.3.3 Magnetresonanztomographie	16
2.4 Grundlagen der CT-Angiographie	19
2.5 Diagnostik zur Ätiologiekklärung	21
2.5.1 Elektrokardiogramm	21
2.5.2 Farbduplexsonographie	22
2.5.3 Labordiagnostik	23
3. Methodik	24
3.1. Patientenkollektiv	24
3.2. CT-Angiographie	26
3.3. Telefonische Nachbefragung	28
3.4. Gruppenbildung	31
3.5. Statistische Analyse	33
4. Ergebnisse	35
4.1 Ausgewählte soziobiographische und medizinische Charakteristika des Patientenkollektivs	35
4.2 Ergebnisse der telefonischen Nachbefragung	41
4.3 Auswertung der diagnostischen Ergebnisse der CTA	43
4.4 Aussagekraft der CT-Angiographie in Bezug auf das 3-Monats-Outcome	51
4.5 Regressionsanalyse	61

4.6 Analyse der Ergebnisse entwickelter Scoring-Systeme	64
5. Diskussion	67
5.1 Rationale der Arbeit	67
5.2 Darstellung der Hauptresultate im Literaturvergleich	69
5.2.1 Prädiktion eines Hirninfarktes	69
5.2.2 Prädiktion einer Behinderung im Follow-Up nach 3 Monaten	76
5.3 Schlussfolgerung	80
5.4 Limitierungen der Arbeit	83
5.5 Ausblick	86
6. Tabellenverzeichnis	90
7. Literaturverzeichnis	93
8. Lebenslauf	107
9. Danksagung	108
Anhang	I

1. Einleitung

Der cerebrale Infarkt ist hauptsächlich eine Erkrankung des älteren Menschen.⁷⁰ Neben der assoziierten Mortalität ist der Schlaganfall in Europa und der entwickelten Welt die wichtigste Ursache für eine bleibende Behinderung. Aufgrund der langfristigen und aufwendigen Folgen eines cerebralen Infarkts und der multiformen Komorbidität ist eine kausale Therapie der zentrale Aspekt der Schlaganfallforschung. In den vergangenen Jahren zeigte sich mit dem Einsatz thrombolytischer Substanzen die Möglichkeit einer solchen kausalen Therapie.^{53, 79, 118} Ferner wurde jedoch auch deutlich, dass bis heute enge zeitliche Begrenzungen für den Einsatz dieser Therapieform existieren. Der Anteil an gerettetem Hirngewebe ist umso größer, je schneller die Thrombolyse initiiert werden kann.⁵²

Eine Metaanalyse der Daten aus den Studien NINDS-rt-PA, ECASS I + II und ATLANTIS sowie die Ergebnisse der ECASS III-Studie konnten einen zeitabhängigen Vorteil der Lysetherapie zeigen.^{50, 51} Hieraus resultierte die Notwendigkeit einer zeitsparenden, effektiven Diagnostik, um die Indikation zur Gefäßrekanalisation mittels Lysetherapie stellen zu können. Eine Entscheidung für oder wider diese kausale Therapie basiert unter anderem auf der notwendigen cerebralen Bildgebung. Eine cerebrale Blutung muss zuvor sicher ausgeschlossen sein. Die kraniale Computertomographie (CCT) ohne Kontrastmittel ist in der Akutdiagnostik am weitesten verbreitet und kann in den meisten Kliniken um eine Gefäßdarstellung mittels computertomographischer Angiographie (CTA) erweitert werden.⁶⁷

Die CTA ist eine etablierte Methode, da sie im Vergleich zu anderen Bildgebungsmodalitäten verlässliche Informationen über den Zustand der zu betrachtenden Gefäßabschnitte liefert.^{25, 65, 112} Dabei ist insbesondere aufgrund der zeitlichen Limitierungen die schnelle Durchführbarkeit der CTA eine nicht zu vernachlässigende Eigenschaft.

Die Zusammenführung von Ergebnissen aus konventioneller CCT, der CTA und CT-gestützter Perfusionsdarstellung (CTP) konnte bereits Informationen über die Prognose von Schlaganfallpatienten liefern. In dieser Kombination sind Aussagen möglich, die sonst nur mittels einer Stroke-Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung möglich wären.^{35, 66, 85}

Des Weiteren wurde in vergangenen Studien etabliert, dass klinische Bewertungsskalen, wie beispielsweise die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), eine signifikante Aussagekraft für das Ausmaß des Infarktes besitzen und etwaige Änderungen des neurologischen Zustands anhand dieser Skala auch im weiteren Verlauf beurteilt werden können.

Ob jedoch eine auf dem Gefäßstatus basierende Entscheidung zu einer Verbesserung der Patientenauswahl für eine Lysetherapie führt, konnte bisher nicht bewiesen werden. In Folge der oben genannten Studien wurde die Diskussion eröffnet, ob eine thrombolytische Therapie auch ohne den konkreten Nachweis eines Gefäßverschlusses eingesetzt werden sollte. Diesbezüglich herrschten unterschiedliche Standpunkte vor.^{104, 126} Zum einen bestand die Ansicht, dass bei Patienten ohne nachgewiesenen Gefäßverschluss kein verbessertes Outcome durch eine Thrombolyse erzielt werden kann und diese stattdessen ein erhöhtes Blutungsrisiko bedingt.^{50, 51, 126} Zum anderen konnte bislang jedoch auch kein Beweis dafür erbracht werden, dass Patienten ohne Gefäßverschluss nicht von einer Thrombolyse profitieren. Dabei war zu berücksichtigen, dass auch ein gewisser Anteil an Patienten mit cerebralem Infarkt und unauffälliger CTA ein ungünstiges Outcome hatte.^{104, 114} Darüber hinaus war in der zulassungsrelevanten NINDS-rt-PA-Studie keine CTA enthalten.¹¹⁸

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, zu beurteilen, ob die CTA in der Akutphase eines cerebralen Insultes prädiktive Informationen zum Auftreten eines subsequenter Infarktes und zum Outcome liefern und somit die Therapieentscheidung für oder wider eine Thrombolyse zu unterstützen vermag. Hierzu wurde untersucht, inwieweit der festgestellte intrakranielle Gefäßstatus

eine Aussage über einen späteren Infarkt sowie über eine nach drei Monaten persistierende Behinderung zulässt.

Zudem wurde untersucht, ob anhand der Kombination aus demographischen Basisdaten wie Alter und Geschlecht sowie klinischer Bewertung mittels NIHSS bei Aufnahme des Patienten und cerebraler Gefäßbildgebung weitere signifikante, unabhängige, prädiktive Informationen zum Outcome der Patienten gewonnen werden könnten.

2. Grundlagen

2.1. Pathophysiologie des Schlaganfalls

Das klinische Syndrom des Schlaganfalls wird durch einen akuten Ausfall der Funktionsfähigkeit der Nervenzellen im zentralen Nervensystem (ZNS) ausgelöst. Dieser wird zumeist durch eine plötzliche Minderung der Durchblutung im ZNS verursacht. Bei Unterschreiten eines Schwellenwertes, der für den Energiestoffwechsel und das Membranpotential nötig ist, kommt es aufgrund einer Unterversorgung mit Sauerstoff und Glukose zum Untergang der Nervenzellen.⁶⁰ Diese Art des Schlaganfalls wird als Hirninfarkt bezeichnet. Die Schädigung tritt bei Nervenzellen innerhalb weniger Minuten auf.⁶ Der kritische Schwellenwert liegt bei einem cerebralen Blutfluss (CBF) von <8-12 ml/100 g/min., jedoch liegt eine relevante Minderdurchblutung bereits bei einem CBF von < 22 ml/100 g/min. vor.⁵⁶

Die Ischämiezone kann daher in zwei Bereiche aufgeteilt werden, die sich bezüglich der Irreversibilität der Zellschädigung ohne sofortige rekanalisierende Therapie unterscheiden: Im zentralen Bereich der Ischämie befindet sich der so genannte Infarktkern. Hier sind durch Unterschreiten des absoluten Schwellenwertes Energiestoffwechsel und Membranpotential der Nervenzellen zusammengebrochen, so dass innerhalb kürzester Zeit eine Nekrose entsteht.⁹ Ringförmig umschlossen ist dieser Infarktkern von einem Bereich, in dem es aufgrund der reduzierten Durchblutung zu biochemischen und elektrophysiologischen Veränderungen gekommen ist. Somit herrscht auch in diesem Bereich ein Funktionsausfall, beispielsweise eine Parese oder eine Aphasie. Im Gegensatz zum Infarktkern ist diese Zone jedoch nicht irreversibel geschädigt. Die funktionsgestörten Nervenzellen in diesem ringförmigen Bereich, der auch als Penumbra bezeichnet wird, sind noch längere Zeit überlebensfähig.⁶⁰ Jedoch ist es anhand von klinischen Kriterien nicht möglich, das Ausmaß von Infarktkern und Penumbra abzuschätzen.

Schlaganfälle können ebenfalls durch intrakranielle Blutungen oder weitere seltene Ursachen wie zum Beispiel Thrombosen der Hirnvenensinus hervorgerufen werden. In dieser Arbeit wurden jedoch ausschließlich cerebrale Ischämien betrachtet. Eine Klassifizierung der einzelnen Subtypen des ischämischen Hirninfarktes erfolgte anhand der Kriterien, die für das Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) festgelegt wurden.²

- 1.) Thromboembolien infolge einer Makroangiopathie
- 2.) Kardiale Embolien
- 3.) Cerebrale Mikroangiopathie
- 4.) Hirninfarkt durch andere gesicherte Ätiologien
- 5.) Hirninfarkt unklarer Ätiologie

Diese Einteilung dient im Rahmen von Studien der einfachen und praktischen Zuordnung eines Hirninfarktes zu seiner Ätiopathogenese, da dies Therapieentscheidungen beeinflusst und prognostische Hinweise auf die Letalität zulässt.²

- 1.) Thromboembolien infolge einer Makroangiopathie

Die arterio-arteriellen Embolien beruhen auf atherosklerotischen Veränderungen der großen hirnversorgenden Arterien im Rahmen einer so genannten Makroangiopathie. Sie ist eine der häufigsten Erkrankungen und innerhalb der Europäischen Union (EU) treten cerebrale Infarkte mit atherosklerotischer Genese mit einer Inzidenz von 15,3/100 000 Einwohner auf.⁷¹ Obwohl die endgültige Ätiopathogenese der Atherosklerose noch nicht abschließend geklärt ist, gibt es doch zahlreiche Risikofaktoren, die als gesichert gelten:^{43, 47}

- Fortgeschrittenes Alter
- Nikotinabusus
- Arterielle Hypertonie

- Erhöhtes LDL-Cholesterin im Serum
- Niedriges HDL-Cholesterin im Serum
- Diabetes mellitus
- Mangelnde Bewegung
- Adipositas

Der Prozess der Atherosklerose, der durch die klassischen Risikofaktoren ausgelöst und beschleunigt wird, beginnt nach aktueller Lehrmeinung mit einer endothelialen Dysfunktion, in dessen Verlauf es durch Lipidablagerungen sowohl zu Intima- als auch zu Mediaveränderungen kommt.⁹⁷ Durch atherosklerotische Veränderungen in den Gefäßen kommt es zu Lumeneinengungen, die durch Ulzerationen der Plaques zu Thrombenbildung mit kompletter Verlegung des Gefäßlumens führen können. Bei einem Stenosierungsgrad von >50% erleiden 15% der Patienten einen cerebralen Infarkt, die Inzidenz steigt bei einer 90%igen Stenose auf 40% an.¹²⁴ Im Falle einer atherosklerotischen Thrombenbildung können Teile dieser Thromben in weiter peripher gelegenen vaskulären Stromgebieten zusätzliche Gefäßverschlüsse verursachen.⁸¹

2.) Kardiale Embolien

Eine häufige Ursache für Hirninfarkte sind kardiale Embolien. Sie sind für circa 30% aller Hirninfarkte ursächlich verantwortlich.¹³ Die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern stellt den häufigsten Risikofaktor für eine kardiale Embolie dar. Hierbei entstehen infolge der hohen Flimmerfrequenz bei fehlender Kontraktion des linken Vorhofs intrakavitäre Thromben.⁸⁷ Wenn der Vorhofthrombus oder Teile davon in die hirnversorgenden Gefäße gespült wird, kommt es zu einem embolischen Gefäßverschluss.

Aufgrund des ähnlichen Risikoprofils treten Myokardinfarkt und Schlaganfall auch häufig vergesellschaftet auf.⁷⁸ Durch ausgedehnte Myokardinfarkte kann es zu einer reduzierten Ejektionsfraktion, Ventrikeldilatation, akinetischen Herzwandbereichen oder auch Aneurysmata der Herzwand kommen. In diesen

Bereichen kann es durch Stase des Blutflusses ebenfalls zur Bildung von Thromben kommen. Lösen sich nun diese Thromben komplett oder teilweise, kommt es zu embolischen Gefäßverschlüssen, die aufgrund der anatomischen Voraussetzungen und der Verteilung des Herzzeitvolumens bevorzugt das cerebrovaskuläre Stromgebiet betreffen können. In diesem Zusammenhang müssen auch eine Endokarditis sowie künstliche Herzklappen als mögliche Emboliequellen genannt werden. Im Rahmen einer infektiösen Endokarditis kann es in 22-50% der Fälle zu systemischen Embolien kommen, von denen bis zu 65% zu cerebralen Infarkten führen können.⁵⁵

3.) Cerebrale Mikroangiopathie

Mikroangiopathische Veränderungen der intracerebralen Arterien sind eine weitere Ursache für das Entstehen von ischämischen Hirninfarkten, wobei die Pathogenese noch nicht endgültig geklärt ist. Diesen Gefäßveränderungen, die die kleinen Gefäße befallen, liegt eine mikroangiopathische Hyalinose zugrunde.⁷ Diese Hyalinose zeigt sich durch Einlagerung von Hyalin in die Lamina media und eine Fibrose der Intima, welche zu einer Stenosierung des Gefäßlumens führen. Da hierbei vor allem die kleinen (Durchmesser: 0,5-0,05 mm), tief penetrierenden Arterien des Marklagers und des Hirnstammes betroffen sind, kommt es zur Ausbildung multipler kleiner Infarkte. Für die mikroangiopathischen Veränderungen wurden vor allem die Risikofaktoren arterielle Hypertonie⁹², Diabetes mellitus¹⁰⁸ und fortgeschrittenes Alter identifiziert. Die Mikroangiopathie führt nicht nur zu Insultereignissen, sondern fördert langfristig auch die Entwicklung einer so genannten vaskulären Demenz. Etwa 20-40% der Demenzerkrankten leiden an einer Demenz vaskulärer Genese.^{21, 22}

4.) Hirninfarkt durch andere gesicherte Ätiologien

Eine weitere Ursache für den Schlaganfall, insbesondere bei jungen Patienten (Alter <45 Lebensjahre), sind paradoxe Hirnembolien.²⁴ Bei gleichzeitigem

Auftreten venöser Thromben und offenem Foramen ovale (PFO), atrialem Septumdefekt (ASD) oder Ventrikelseptumdefekt kann es beim Ausführen pressorischer Manöver zu einer Verschleppung von Teilen dieser venösen Thromben in den arteriellen Blutkreislauf kommen. Diese führen konsekutiv zu embolischen Gefäßverschlüssen, insbesondere im Stromgebiet der hirnersorgenden Arterien.¹⁴

Ischämische Hirninfarkte können auch durch Gefäßdissektionen ausgelöst werden. Die Unterbrechung des Blutstromes in dem betroffenen Gefäß resultiert hierbei durch einen Einriss in die Gefäßintima. Die konsekutive Einblutung in die Gefäßwand verengt das wahre Lumen des Gefäßes und führt somit zu einem teilweisen oder vollständigen Verschluss der verletzten Arterie. Zudem bilden sich Appositionsthromben im Bereich der Dissektion, von denen sich okkludierende Embolien ablösen können. Daher ist die Mehrzahl der dissektionsinduzierten Hirninfarkte embolischer und nicht hämodynamischer Genese.⁴⁸ Ursächlich für dieses Geschehen können leichtere Traumata (beispielsweise Unfälle oder chiropraktische Manöver), Infektionen oder angeborene Erkrankungen mit Gefäßmissbildungen (beispielsweise Ehlers-Danlos-, Marfan-Syndrom oder Fibromuskuläre Dysplasie) sein.¹⁴ So fanden sich bei 12% bis 34% der Patienten mit Dissektionen triviale Traumata oder Halsmanipulationen mit einem zeitlichen Zusammenhang zum Symptombeginn der Dissektion.^{34, 99} Hierbei waren insbesondere jüngere Patienten betroffen.¹⁰⁷

Zu den seltenen Ursachen cerebraler Durchblutungsstörungen gehören darüber hinaus thrombophile Koagulopathien, die ebenfalls bevorzugt junge Patienten betreffen.¹⁴ Bei den Koagulopathien kommt es durch Störungen im Gerinnungssystem zur Bildung von Thromben im venösen wie im arteriellen Schenkel der Blutgefäße. Werden diese Thromben oder Teile davon in hirnzuführende Arterien verschleppt, resultieren daraus cerebrale embolische Gefäßverschlüsse. Die Koagulopathien werden in hereditäre und erworbene Koagulopathien unterteilt. Die häufigsten Vertreter der ersten Gruppe sind die aktivierte Protein C (APC)-Resistenz,⁴⁶ die Prothrombinmutation und der

Antithrombin III (AT III)-Mangel. Seltene Ursachen sind der Protein S- und C-Mangel.³¹ Die häufigste erworbene Gerinnungsstörung ist das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom.⁴⁶

Neben den genannten Ätiologien existieren noch weitere mögliche Ursachen für die Entstehung eines cerebralen Insultes, beispielsweise Autoimmunerkrankungen (Riesenzellarteriitiden, Panarteriitis nodosa, Wegener Granulomatose und Kollagenosen mit cerebraler Beteiligung), nichtentzündliche Vasopathien (Cerebral autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL) oder Neurofibromatose Typ 1) oder Stoffwechselerkrankungen (Mitochondropathien, Fabry-Krankheit). Diese Erkrankungen spielen für die Fragestellung dieser Arbeit jedoch keine relevante Rolle, so dass sie nicht weiter besprochen werden.¹³

5.) Hirninfarkt unklarer Ätiologie

Bei 20-40% der Patienten mit ischämischem Hirninfarkt ist keine eindeutige Bestimmung der Ätiopathogenese möglich, da entweder mehr als eine Ursache oder aber, trotz ausgiebiger Suche, keine Ursache identifiziert werden konnte oder die Diagnostik inkomplett war. Diese Patienten werden unter dieser Kategorie zusammengefasst.⁹³

2.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist nach der ischämischen Herzkrankheit und Krebserkrankungen mit 10,8% die dritthäufigste Todesursache in der EU.³⁷ Des Weiteren stellt der Schlaganfall die häufigste Ursache für Behinderungen im Erwachsenenalter dar. Die Inzidenz des cerebralen Infarktes wird nach aktuellen Zahlen mit 182/100 000 Einwohner angegeben.⁶⁹ Aufgrund der demographischen Entwicklung in der EU ist in Zukunft mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz zu rechnen. Mit jedem zusätzlichen Altersjahr steigt das Risiko für einen cerebralen Infarkt um 9% und fast drei Viertel aller Schlaganfälle geschehen ab einem Alter von 65 Jahren.⁸ Der Schlaganfall ist die zweithäufigste Ursache für eine Demenzerkrankung sowie eine häufige Ursache für eine Depression.^{91, 100} Innerhalb Europas bestehen deutliche Unterschiede in Bezug auf Inzidenz und Prävalenz. Dies ist auf eine unterschiedliche Ausprägung der Risikofaktoren, besonders der arteriellen Hypertonie, in den einzelnen EU-Mitgliedsstaaten zurückzuführen.¹⁸

Im europäischen Vergleich der EROS (European Registries of Stroke) liegt Deutschland daher mit einer auf die europäische Bevölkerung bezogenen Inzidenz von 136 pro 100 000 Einwohner vor Großbritannien (124 pro 100 000 Einwohner) und Frankreich (101 pro 100 000 Einwohner), jedoch hinter Polen (184 pro 100 000 Einwohner).^{26, 129}

Europaweit stellt das Erlangener Schlaganfallregister die umfassendste Untersuchung bezüglich der Ursachen eines Schlaganfalls dar. Hier wurde gezeigt, dass die häufigste Ursache cerebraler ischämischer Infarkte kardiogene Embolien waren (27% der ischämischen Infarkte). Die zweithäufigste Ursache waren Mikroangiopathien (23% der ischämischen Infarkte), an dritter Stelle folgte die Atherosklerose (14% der ischämischen Infarkte).

Die Letalität des Schlaganfalls wurde im Beobachtungszeitraum von 1994 bis 1996 im Erlanger Schlaganfallregister ebenfalls erfasst. Ischämische Infarkte wiesen eine deutlich geringere Letalität als intracerebrale Blutungen auf. 11,5% der Patienten mit ischämischem Hirninfarkt verstarben im ersten Monat, nach drei Monaten waren es 20,1% und nach zwölf Monaten 29,9%. Die höchste Letalität innerhalb eines Jahres wiesen jene Patienten auf, die einen kardioembolisch bedingten Infarkt erlitten hatten, gefolgt von der Patientengruppe mit einem Infarkt atherosklerotischer Genese.⁶⁸

Unter Berücksichtigung der Ausprägung des Schlaganfalls bleiben zwischen 32% und 96% der Patienten nach Entlassung aus der stationären Rehabilitation in ihrer täglichen Lebensführung abhängig von der Unterstützung durch Hilfspersonen.⁶³ Durch die Einführung der thrombolytischen Therapie in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls konnte der Anteil der an dieser Erkrankung verstorbenen oder durch sie behinderten Patienten reduziert werden. Dieser therapeutische Erfolg ist jedoch zeitabhängig und bedingt eine effektive Ausnutzung der Prähospitalphase sowie speziell ausgestattete und „trainierte“ Einrichtungen, die so genannten Stroke Units.^{28, 51}

Gerade die epidemiologische und ökonomische Bedeutung des Schlaganfalls als Ursache einer erworbenen lebenslangen Behinderung und die damit verbundenen Kosten weisen im Hinblick auf die demographische Entwicklung in Europa auf die Notwendigkeit einer effektiven Diagnostik und Therapie hin.

2.3 Akutdiagnostik des Schlaganfalls

2.3.1 Basisdiagnostik

Jeder Patient, der mit der Verdachtsdiagnose Schlaganfall in die Klinik transportiert wird, muss nach zügiger Diagnostik einer adäquaten Therapie zugeführt werden. Durch zeitliche Verzögerungen bei der Einleitung von Diagnostik und Therapie kann sich das ischämische Infarktareal vergrößern und das Zeitfenster zur Rettung des Neuronengewebes in der Penumbra schließen.

58

Bereits während des Transports in die Klinik sollte, neben der Sicherung der Vitalparameter (Atmung, Herz- und Kreislauffunktion, Blutdruck und –zucker) eine schnelle Diagnostik mit den zur Verfügung stehenden Mitteln eingeleitet werden. Anhand der orientierenden Diagnostik durch den Rettungsdienst kann in der Klinik viel Zeit gespart werden.⁴⁹

In der Klinik stehen Anamnese und körperliche Untersuchung an erster Stelle, um die zuvor gewonnenen Informationen zu überprüfen und etwaige Veränderung am Zustand des Patienten schnell zu erkennen. Um den Schweregrad und die Prognose des Schlaganfalls einschätzen zu können, ist die NIHSS ein verlässliches und leicht einsetzbares Instrument.¹ Die NIHSS wurde im Rahmen von Studien zur Schlaganfallbehandlung des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) entwickelt, um schnell und verlässlich die große Bandbreite der unterschiedlichen Symptome eines cerebralen Insultes beurteilen und dessen Schweregrad einschätzen zu können. Geprüft werden dabei der Bewusstseinsstatus, das Befolgen von Anweisungen, motorische und sensorische Defizite, auch im Bereich der akustischen und optischen Wahrnehmung, sowie Sprech- und Sprachstörungen, Sprachqualität und der Neglect.²³ Verwendet wurde die NIHSS in den großen Studien zur Schlaganfalltherapie in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und der EU, wie die NINDS rt-PA Stroke Study, ECASS I und II, sowie PROACT II.^{44, 52, 53, 90}

Im Vordergrund der apparativen Diagnostik, die im Krankenhaus zur Verfügung steht, sollten jene Maßnahmen stehen, die für unmittelbare Therapieentscheidungen Konsequenzen haben:

- Kranielle Computertomographie (CCT)
- oder
- Kranielle Magnetresonanztomographie

Im Folgenden soll auf die diagnostischen Maßnahmen, die zur einer schnellen Therapieentscheidung führen, näher eingegangen werden.

2.3.2 Computertomographie

In der Akutdiagnostik steht zunächst die Frage im Vordergrund, ob die neurologische Ausfallsymptomatik hämorrhagischer oder ischämischer Genese ist. Hierzu lässt sich durch die CT-gestützte Diagnostik eine schnelle Aussage treffen. Da in dieser Arbeit ausschließlich ischämische Insulte betrachtet wurden, soll im Folgenden die Bedeutung der mittels CCT gewonnenen Ergebnisse im Falle des ischämischen Schlaganfalls beschrieben werden. Wenige Minuten nach Einsetzen der Symptomatik zeigt die CCT keine Veränderungen in der Darstellung des Hirnparenchyms. Aber bereits in den ersten Stunden nach einem Hirninfarkt fallen in der CT diskrete Veränderungen der Röntgenabsorption auf, die Zeichen einer Funktionsstörung des Hirngewebes sind, welche durch die Mangelversorgung ausgelöst wurde. Hierzu gehören die hypodense Darstellung des Nucleus lentiformis und der Inselrinde, das Verwischen der Mark-Rinden-Grenze und der Verlust der Gyrierung des Kortex. Dies wird verursacht durch den vermehrten Wassergehalt in den geschädigten Gewebeabschnitten mit konsekutiver Schwellung.¹²⁰ Die beiden wichtigsten Frühzeichen im Rahmen der Feststellung von Größe und Ausdehnung des ischämischen Areals sind der Verlust der Gyrierung und das Verwischen der Mark-Rinden-Grenze.⁸⁴

Das „hyperdense Arteria cerebri media“-Zeichen tritt bei ca. 20% – 50% aller Patienten mit einem akuten Schlaganfall auf und weist meist auf einen besonders schweren Schlaganfall hin.^{11, 110} Dieses Frühzeichen des ischämischen Insultes ist der radiologische Hinweis auf ein Blutgerinnsel in der betroffenen Arteria cerebri media.

Die Ausdehnung des Infarktareals bestimmt unter anderem, zusammen mit der zeitlichen Komponente des Symptombeginns, die Entscheidung über eine Lysetherapie.¹²⁷

In der Akutdiagnostik zeigen sich bei der CT jedoch auch Probleme. Bei den Patienten der ECASS-II-Studie wurde festgestellt, dass 42,6% der Patienten eine unauffällige CT-Untersuchung bei Aufnahme hatten und der Infarkt sich erst in der Verlaufs-CT zeigte.^{17, 53} Ein ebenfalls bestehendes Problem der CT-

Diagnostik sind die Artefakte, die im Bereich der Felsenbeine entstehen. Hierdurch entgehen kleinere, jedoch klinisch relevante Hirnstamminfarkte nicht nur der akuten Diagnostik, sondern auch der Kontrollbildgebung.¹²⁰

In der Akutdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls wird im Rahmen der CT-Diagnostik auch die CT-Perfusionsuntersuchung (CTP) des Schädels eingesetzt. Nach Injektion eines definierten Bolus Kontrastmittel (KM) erfolgt hierbei mittels Spiral-CT die Detektion der Passage des Bolus durch zuvor definierte Schnittebenen des Gehirns. Mit der CTP können der CBF, das cerebrale Blutvolumen (CBV) und die Zeit bis zum Kontrastmittelpeak (TTP) untersucht werden.¹⁰³ Mit Hilfe der CTP kann die endgültige Ausdehnung des Infarktareals schon in der akuten Phase (weniger als 6 h nach Symptombeginn) gut darstellt und damit besser beurteilt werden als in der nativen CCT.⁷² Nachteile der CTP sind die Tatsache, dass mit der derzeitigen Technologie nur zwei Schichten mit dem einzig möglichen KM-Bolus untersucht werden und darüber hinaus nur semiquantitative Informationen über den CBF gewonnen werden können.¹⁰⁴

Des Weiteren ist die CTA ein fester Bestandteil der erweiterten Akutdiagnostik des akuten cerebralen Insultes. Da die CTA die Grundlage dieser Untersuchung darstellt, erfolgt eine detaillierte Betrachtung in einem separaten Abschnitt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Kombination aus den verschiedenen zuvor beschriebenen Modalitäten der CT die Möglichkeit bietet, detaillierte Aussagen über Hirnparenchym, Gefäßstatus und Hämodynamik zu erhalten. Daher könnten diese Modalitäten zu einem diagnostischen Algorithmus zusammengefasst werden.⁸⁵

2.3.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls ein weiteres wichtiges diagnostisches Mittel, das gerade in der Frühphase eines Insultes im Vergleich zu der konventionellen CT bessere Informationen liefert. Der wichtigste Nachteil soll jedoch auch hier zu Beginn genannt werden: Die MRT ist europaweit in der Notfallsituation bisher nur unzureichend verfügbar.

In der Akutdiagnostik werden mehrere MR-Untersuchungssequenzen zu einem Untersuchungsprotokoll zusammengefasst. Ein solches Protokoll umfasst

- schnelle TSE (Turbo-Spin Echo)- und FLAIR (Fluid attenuated Inversion Recovery) -T₂-Sequenzen
- diffusions- und perfusionsgewichtete EPI-Sequenzen (DWI, PWI)
- MR-Angiographie (des Circulus Willisii) ^{6, 120}

Die schnellen TSE- und FLAIR-T₂-Sequenzen dienen der zügigen Untersuchung des Gehirns, da der Zeitfaktor in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls eine zentrale Rolle spielt.

Bei der MRT messen die Detektoren die Relaxationszeit der im Gewebe befindlichen Protonen. Das Magnetfeld des Magnetresonanztomographen richtet die Spins aller im Magnetfeld befindlichen Protonen in eine Richtung aus. Die Zeit, in der die einzelnen Protonen ihren ursprünglichen Spin wieder einnehmen, wird als Relaxationszeit gemessen. ¹²⁰

Das durch eine Ischämie in einem bestimmten Hirnareal entstehende Ödem verändert die Relaxationszeiten und führt so bereits kurz nach Beginn der Ischämie zu einer morphologischen Veränderung, die in der Bildgebung sichtbar ist. ⁶

Besonderes Augenmerk sollte auf die diffusions- und perfusionsgewichteten (DWI, PWI) Sequenzen gelegt werden. In diesen lässt sich das ischämische Areal bereits in der Akutphase mit einer höheren Sensitivität abgrenzen, als es in der nativen CCT der Fall ist. ⁶

Mittels der DWI-Sequenzen ist es möglich, eine Ischämie schon zwei Minuten nach Beginn anhand eines hyperintensiven Areals darzustellen. Dieses entsteht, da infolge der Ischämie die Diffusionseigenschaften des Wassers im Gehirn verändert sind.²⁷ Die in der DWI als Hyperintensität auftretenden Hirnareale gelten als weitgehend irreversibel geschädigt.⁸⁴

Die DWI ist in der Lage, mit hoher Sensitivität frühe Läsionen, die sich im Verlauf zu großen Infarkten entwickeln, zu entdecken und somit eine frühzeitige Therapieentscheidung zu ermöglichen.⁴

Des Weiteren ist die DWI in der Lage, bei der Differenzierung der Infarktätiologie zu helfen. Treten multiple bihemisphärische Läsionen auf, so spricht dies für eine proximale Ursache wie kardiale Embolien oder Atherosklerose der Arteria carotis. Läsionen, die sich auf eine Hemisphäre beschränken oder sogar nur im Posteriorstromgebiet auftreten, legen den Verdacht auf eine arterio-arterielle Embolie als Ursache nahe.⁹⁸

Mit Hilfe der PWI-gewichteten-MRT-Sequenzen können jene Bereiche sichtbar gemacht werden, in denen die Blutversorgung reduziert ist. Die Darstellung dieses minderperfundierten Gewebes geschieht zumeist über die Messung der TTP eines injizierten Gadolinium Bolus. Hierzu wird nach Injektion einer definierten Menge Gadoliniums mittels des Bolustracking-Verfahrens die Verteilung des Kontrastmittels intravasal verfolgt. Der Zeitraum von der Injektion bis zur maximalen Konzentration im Untersuchungsgebiet wird als TTP bezeichnet. Die TTP ist im Bereich der Minderperfusion verlängert.

Der Vergleich zwischen DWI- und PWI-Sequenzen dient der Detektion der so genannten Penumbra, dem infarktgefährdeten Gewebe. Ziel der akuten Therapie des Schlaganfalls ist es, eine irreversible Schädigung des Nervengewebes in diesem Areal zu verhindern. Dargestellt wird die Penumbra aufgrund der relativen Minderperfusion anhand des Missverhältnisses zwischen der Ausdehnung des geschädigten Gewebes in beiden Sequenzen. Von der akuten Thrombolyse profitieren vor allem jene Patienten, bei denen ein solches Missverhältnis festgestellt wurde.⁶¹

Im Rahmen der auf MR basierenden Bildgebung soll abschließend die MR-Angiographie (MRA) genannt werden. Hierbei wird der magnetische

Unterschied zwischen dem sich bewegenden Medium Blut gegenüber dem unbeweglichem Medium Gewebe gemessen. So können die perfundierten Gefäße dargestellt werden.

Leider neigt die MRA dazu, den Grad der Stenosierung zu überschätzen, besonders bei hochgradigen Stenosen. Daher sollte die MRA noch nicht als alleiniges diagnostisches Mittel zur Beurteilung einer akuten cerebralen Ischämie eingesetzt werden.⁸⁰

Im Bereich der Ursachenforschung des Schlaganfalls, die im weiteren klinischen Verlauf stattfindet, kommt der MRA dagegen eine weitaus höhere Bedeutung zu.¹²⁰

2.4 Grundlagen der CT–Angiographie

Die CTA ist eine CT-gestützte Untersuchung, die mit Hilfe von röntgenopakem Kontrastmittel ausschließlich Gefäße darstellt. In der Schlaganfalldiagnostik wird die CTA zur Darstellung der extra- und intrakraniellen Gefäße eingesetzt.

Der Einsatz der CTA wurde erst durch die Einführung der Spiral-CT-Geräte der so genannten dritten Generation, in den 90er Jahren möglich.¹⁰¹ In einem solchen Spiral-CT-Gerät drehen sich Strahlenquelle und Detektoren kontinuierlich. Aufgrund der ständigen Bilderfassung durch die Multi-Detektorreihen-Technik ist es möglich, in der so genannten „arteriellen Phase“ die Gefäße darzustellen. Mit dieser Technik ist es darüber hinaus möglich, die Gefäßarchitektur in der multiplanaren Dünnschichtdarstellung zu beurteilen.⁹⁴

Die Untersuchung sollte sowohl die extra- als auch die intrakraniellen Gefäße, wie die A. carotis interna (ACI) beidseits, die A. vertebralis (AV) beidseits, die A. basilaris (AB) sowie den Circulus Willisii mit den bilateral abgehenden intrakraniellen Gefäßen A. cerebri anterior (ACA), A. cerebri media (ACM), A. cerebri posterior (ACP) und die das Kleinhirn versorgenden Arterien beinhalten. Die Darstellung der Gefäße geschieht mit Hilfe der intravenösen Infusion von röntgendichtem, jodhaltigem Kontrastmittel. Die Gefäßdarstellung in der „arteriellen Phase“ erfolgt 25 – 30 Sekunden nach Injektion.⁸⁴

Der Verschluss eines Gefäßes ist eine der pathologischen Auffälligkeiten, die in der CTA dargestellt werden können. Ein solcher Verschluss imponiert bildmorphologisch als plötzlicher Abbruch der Gefäßkontrastierung. Eine Stenose stellt sich in der CTA als Verjüngung des mit Kontrastmittel gefüllten Gefäßlumens dar. Im Gegensatz zur MRA, bei der technisch bedingt eine Überschätzung des Stenosegrades häufig beobachtet wird, stellt bei der CTA das mit Kontrastmittel gefüllte Lumen den wahren Durchmesser des Gefäßes dar. Somit kann zuverlässig der Grad der Stenosierung ermittelt werden, so dass mit der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) vergleichbare Ergebnisse erreicht werden.^{59, 66, 113}

Im Falle eines von Kontrastmittel umspülten Thrombus stellt sich dieser als Aussparung im kontrastmittelgefüllten Lumen des Gefäßes dar. Des Weiteren

kann eine verschmälerte Gefäßdarstellung auf eine Normvariante, insbesondere der Aa. vertebrales, hindeuten.

Im Vergleich zur DSA erzielt die CTA ausgezeichnete Ergebnisse in der Detektion cerebraler Gefäßverschlüsse als Ursache einer akuten cerebralen Ischämie (86%¹²⁶ – 100%¹²¹). Ähnlich gute Ergebnisse ergeben sich beim Vergleich der Resultate der CTA mit denen der MRA.¹¹²

Die Ergebnisse, die mit Hilfe der CTA gewonnen werden, können entscheidende Informationen zur Einleitung einer eventuellen Thrombolysetherapie geben.¹²¹

Da für die erfolgreiche Durchführung einer intravenösen Thrombolysetherapie im Falle eines Verschlusses der A. cerebri media lediglich ein viereinhalbstündiges Zeitfenster zur Verfügung steht, ist ein schneller Abschluss der Diagnostik vor Einleitung der Therapie von enormer Bedeutung. Die CTA benötigt nur 35 Sekunden zur Durchführung und weitere 5 Minuten zu Nachbearbeitung.⁶⁶ Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, bereits unmittelbar die Quellbilder zu begutachten und damit eine schnelle Therapieentscheidung zu treffen.

Weitere Vorteile der CTA gegenüber anderen Möglichkeiten zur diagnostischen Gefäßdarstellung sind, neben der Schnelligkeit der Durchführung der Untersuchung, die flächendeckende Verfügbarkeit von CT-Geräten, ihre Einsatzmöglichkeit 24 Stunden am Tag sowie die geringere Invasivität im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden, wie beispielsweise der DSA.

Auch ökonomische Faktoren spielen weltweit eine Rolle in der medizinischen Diagnostik. Mit den deutlich geringeren Kosten einer CT-Untersuchung im Vergleich zur MR-Diagnostik ist ihre größere Verbreitung zu erklären.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die CTA, eingebunden in einen multimodalen Ansatz zur CT-gesteuerten Beurteilung eines akuten Schlaganfalls, in der Lage ist, Informationen über Lokalisation und Ätiologie des Insultes zu liefern.⁶⁶

2.5 Diagnostik zur Ätiologiekklärung

2.5.1 Elektrokardiogramm

Mit Hilfe des Elektrokardiogramms (EKG) lassen sich rasch bedeutende Informationen sammeln. Häufig treten Herzrhythmusstörungen als Ursache oder Folge eines Schlaganfalls auf. Vorhofflimmern kann als wahrscheinliche Ursache für die Entstehung eines embolischen Verschlusses angesehen werden. Maßnahmen, die die Behandlung der Akuterkrankung verzögern, sollten in der Akutphase des Schlaganfalls jedoch unterlassen werden, es sei denn, sie dienen der Prophylaxe oder Therapie akut lebensbedrohlicher Zustände (beispielsweise Intubation bei respiratorischer Insuffizienz oder Aspirationsgefahr oder Defibrillation bei kardialen Rhythmusstörungen).⁴⁹

2.5.2 Farbduplexsonographie

Die Duplexsonographie spielt, neben der Diagnostik von atheromatösen Plaques in extra- und intrakraniellen Gefäßen, auch eine Rolle in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls. Besonders die transkraniale Dopplersonographie (TCD) kann über die transtemporalen und -nuchalen Schallfenster Perfusionsdefizite der intrakraniellen Gefäße während des akuten Schlaganfalls feststellen. In der Qualität steht die TCD, in der Hand eines erfahrenen Untersuchers, der MRA und dem Spiral-CT nicht nach.⁵⁷ Daher gehört die dopplersonographische Untersuchung der extra- und intrakraniellen Gefäße zur Akutdiagnostik des Schlaganfalls.¹²

Zur besseren Darstellung der intrakraniellen Gefäße bietet sich die Anwendung von Echokontrastmitteln an. Bei erschwerter Schalleitung durch die Schädelkalotte können schwache Signale durch den Einsatz solcher Echokontrastmittel verstärkt werden. Hierdurch wird die Darstellung der intrakraniellen Gefäße verbessert.¹²

Echokontrastmittel bestehen aus lungengängigen Mikrobubbles, die intravenös injiziert werden. Sie führen zu einer verstärkten Reflektion der Ultraschallwellen während ihrer Passage durch den mit dem Ultraschallkopf untersuchten Gefäßabschnitt.³²

Die Dopplersonographie mit Echokontrastmitteln kann auch auf dem Gebiet der Ermittlung der Ätiopathogenese des Schlaganfalls hilfreich sein. Werden Mikrobubbles in den intrakraniellen Gefäßen – spontan oder nach einem Valsalva-Manöver – nachgewiesen, so kann ein paradoxer Embolieweg aufgedeckt werden.

2.5.3 Labordiagnostik

Mittels Labordiagnostik sollen zum einen Faktoren festgestellt werden, die zu Symptomen führen, die denen eines Schlaganfalls ähnlich sind. Zum anderen sollen anhand von Bluttests Zustände aufgedeckt werden, die die Akutsituation des Schlaganfallpatienten negativ beeinflussen.¹

Eine zentrale Rolle spielt dabei die Bestimmung des Blutzuckerspiegels. Dieser sollte daher, neben der notfallmäßigen Bestimmung am Auffindungsort, auch nach stationärer Aufnahme regelmäßig in kurzen Abständen kontrolliert werden.⁴⁹ Hypoglykämien können mit ähnlichen Symptomen wie ein schwerer Hirninfarkt auffallen und sind daher konsequent zu therapieren. Aufgrund des schlechteren Outcomes bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hyperglykämie ist der Blutzuckerspiegel in der Akutphase des Schlaganfalls auf Werte <180 mg/dl einzustellen.^{1, 49}

Da Elektrolytentgleisungen ebenfalls neurologische Symptomatiken auslösen können, ist in der Akutphase auch die Menge an Natrium, Kalium und Kalzium im Serum festzustellen.

Weiterführende Labordiagnostik dient der Ursachenforschung des Schlaganfalls und gehört somit nicht zur Akutdiagnostik. Hier zu nennen ist die Stratifizierung von Risikofaktoren. Dazu dient die Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyzeriden im Serum. Des Weiteren sollten ein Blutbild, Nieren-, Leber- und Pankreasfunktionswerte, Entzündungswerte, CK und HbA1c bestimmt werden. Besonders bei jungen Patienten und abhängig von der Klinik sollten darüber hinaus Vaskulitisparameter, Protein C und S sowie APC-Resistenz und Autoantikörper ermittelt werden.

3. Methodik

3.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit setzte sich aus denjenigen Patienten zusammen, die während eines Beobachtungszeitraums von drei Jahren zwischen September 1999 und Oktober 2002 auf der Stroke Unit des Universitätsklinikums Münster (UKM) behandelt wurden und die vorgegebenen Einschlusskriterien erfüllten. Basierend auf der Durchsicht der jeweiligen Arztbriefe wurde eine Liste der einzuschließenden Patienten erstellt. Es wurden sämtliche Patienten in die Studie aufgenommen, die aufgrund der klinischen Verdachtsdiagnose eines ischämischen Hirninsultes eine CCT und eine CTA der intrakraniellen Gefäße in der Akutsituation erhalten hatten. Um detaillierte Informationen über die durchgeführte kraniale CTA und deren Ergebnisse zu erhalten, stellte das Institut für Klinische Radiologie (IKR) des UKM die Originalbefunde der Untersuchungen zur Verfügung. Die Auswertung dieser Befunde diente der vorliegenden Arbeit als Grundlage.

Für jeden Patienten wurde im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung ein Score nach der NIHSS anhand des klinischen Schweregrades erhoben. Die NIHSS ist eine in 13 Teilbereiche unterteilte Skala, anhand derer der Schweregrad eines cerebralen Insultes in standardisierter Weise eingeschätzt werden kann. Das Ergebnis kann ohne großen zeitlichen Aufwand durch den aufnehmenden Arzt erhoben werden. Als Zeitpunkt für die Feststellung des Scores eignet sich die akute Aufnahmesituation. Die Struktur der NIHSS erlaubt zudem Verlaufskontrollen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes sowie bei Entlassung und zur Nachbeobachtung. Des Weiteren lässt sich anhand des NIHSS-Scores bei Aufnahme eine prädiktive Aussage für den späteren Zustand des Patienten treffen.²³ In der vorliegenden Untersuchung wurde die prädiktive Aussagekraft des NIHSS-Scores in Zusammenhang mit den Ergebnissen der Schnittbilddiagnostik betrachtet und auf eine unabhängige prädiktive Aussagekraft untersucht. Eine detaillierte Darstellung der NIHSS ist als Anhang 2 an diese Arbeit angefügt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Latenz zwischen Beginn der Symptomatik und Eintreffen der Patienten im Krankenhaus bestimmt und als Aufnahmelatenz in die

Datenbank aufgenommen. Bei Patienten, die symptomatisch erwachten, sich nicht äußern konnten oder bei denen kein Augenzeuge zu Beginn der Symptomatik anwesend war, wurde das Zeitintervall seit dem letzten gesicherten symptomfreien Zeitpunkt aufgezeichnet. Diese zeitliche Latenz hat zentrale Bedeutung für eine mögliche Thrombolysetherapie. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Aufnahmelatenz in Zusammenschau mit den Ergebnissen der Schnittbilddiagnostik einen prognostischen Einfluss hatte.

Patienten mit einer in der initialen Diagnostik ermittelten Indikation für eine Lysetherapie erhielten diese nach Ausschluss von Kontraindikationen. Als Indikation zur Lyse wurde ein ischämischer cerebraler Insult angesehen, der innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn diagnostiziert wurde. Zur Lysetherapie wurde recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) verabreicht. Die Angaben des Herstellers dienten als Maßgabe für die Kontraindikationen für die Gabe von Alteplase, wie beispielsweise erworbene oder angeborene erhöhte Blutungsrisiken, Blutungen, Schädigungen des ZNS, passagere oder massive neurologische Symptomatiken sowie schwere Entzündungen, Malignome und metabolische Entgleisungen. Eine weitere Kontraindikation stellte das Überschreiten des Zeitfensters dar.¹⁵

Vom Studienkollektiv ausgeschlossen wurden Patienten, die eine intracerebrale Hämorrhagie, eine Sinusvenenthrombose mit oder ohne Stauungsinfarkt, eine subarachnoidale, subdurale oder epidurale Hämorrhagie erlitten hatten. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, deren initiale CCT auf cerebrale Metastasen oder entzündliche Erkrankungen hinwies.

Die Diagnose ischämischer Hirninfarkt wurde mittels Kontrollbildgebung mit CT oder MRT gesichert, welche 24 bis 72 Stunden nach dem Ereignis erfolgte. Auch Patienten, bei denen in der Kontrollbildgebung kein Infarkt nachgewiesen werden konnte, verblieben im Studienkollektiv, wenn nicht eine der oben erwähnten Erkrankungen für die klinischen Symptome verantwortlich war. Insgesamt erhielten im Beobachtungszeitraum 252 von 897 behandelten Patienten eine intrakranielle arterielle CTA aufgrund der Verdachtsdiagnose eines ischämischen Hirninfarkts.

3.2. CT-Angiographie

Sämtliche Patienten mit der Verdachtsdiagnose ischämischer Hirninsult wurden durch das IKR des UKM untersucht. Im Laufe dieser Zeit wurden drei verschiedene Computertomographen eingesetzt.

Zum einen wurde der Sensation 16 der Firma Siemens, Erlangen, D, EU verwendet, der mit einer Spannung von 130 kV und einer Stromstärke von 120 mA arbeitete. Die Detektoren benötigten eine Rotationszeit von 0,5 sec zur Aufnahme einer Schicht. Die Untersuchung wurde von kaudal nach kranial durchgeführt, wobei der Tischvorschub 6,8 mm pro Rotation betrug. Die rekonstruierte Schichtdicke betrug 1 mm. Die gewonnenen Daten wurden mit Wizard- beziehungsweise Leonardo-Workstations (Siemens, Erlangen, D, EU) rekonstruiert, wobei in der Maximum-Intensitäts-Projektions-(MIP)-Rekonstruktion die Dicke einer Schicht in axialer, koronarer und sagittaler Ebene 5 mm betrug. Der Sensation 16 der Firma Siemens, Erlangen, D, EU war seit Oktober 2002 in Benutzung.

Zur Darstellung der Gefäße in der Angiographie wurde das jodhaltige Kontrastmittel Ultravist 300® der Firma Schering, Berlin, D, EU mit einer Konzentration von 300 mg Jodid/ml eingesetzt. Es wurden pro Untersuchung 80 ml verbraucht bei einer Flussrate von 4 ml/sek.

Ab November 1999 wurde der Volume Zoom der Firma Siemens, Erlangen, D, EU eingesetzt. Dieser arbeitete mit einer Spannung von 120 kV und einer Stromstärke von 110 mA. Die Rotationsdauer der Detektoren betrug ebenfalls 0,5 sec, bei einer kaudo-kranialen Untersuchungsrichtung mit einem Tischvorschub von 6,8 mm pro Rotation. Die rekonstruierte Schichtdicke betrug 1,25 mm. Auch hier wurden Wizard-beziehungsweise Leonardo-Workstations (Siemens, Erlangen, D, EU) mit MIP-Rekonstruktionen eingesetzt, deren Schichtdicke in axialer, koronarer und sagittaler Ebene ebenfalls 5 mm betrug.

Als Kontrastmittel kam beim Volume Zoom ebenfalls das Ultravist 300® der Firma Schering, Berlin, D, EU zum Einsatz, wobei hier jedoch mit 100 ml die Kontrastmittelmenge größer war. Die Flussrate betrug hier 3 ml/sek.

Ebenfalls eingesetzt wurde der Tomoscan AV der Firma Philips, Eindhoven, NL, EU. Die Rotationszeit der Detektoren betrug hier 1 sec, wobei eine Schicht eine Dicke von 1 mm hatte. Der Tomoscan AV arbeitete mit einer Spannung von 100 kV und einer Stromstärke von 225 mA. Bei einem Tischvorschub von 2 mm pro Rotation wurde die Untersuchung von kaudal nach kranial angefertigt. Die MIP-Rekonstruktion in axialer, koronarer und sagittaler Ebene fand an einer Easy-Vision-Workstation der Firma Phillips, Eindhoven, NL, EU statt. Die dabei erreichte Schichtdicke betrug 3 mm.

Als Kontrastmittel wurde hier ebenfalls das Ultravist 300® von Schering, Berlin, D, EU eingesetzt. Pro Untersuchung wurden bei einer Flussrate von 3 ml/sek. 100 ml Kontrastmittel verbraucht. Der Tomoscan AV wurde bis August 2002 im IKR genutzt.

Die technischen Details der eingesetzten Geräte werden in Anhang 3 dargestellt.

Nach Anfertigung der Untersuchung und der technischen Verarbeitung der Bilder wurden diese durch einen erfahrenen Radiologen des IKR des UKM befundet. Hierbei wurden neben der Beurteilung der Nativ-CCT im Rahmen der CTA auch die intrakraniellen Stromgebiete der ACA, ACM, ACP und AB begutachtet. Im Bereich der ACM wurde eine Differenzierung in M1- und M2-Segment vorgenommen. Bei der Beschreibung der Morphologie wurde eine Unterteilung in Normalbefund, Stenosierung (Lumenreduktion 50-99%) oder Verschluss gewählt. Im Falle multipler Pathologien in einem Gefäßsegment lag stets die proximalste Pathologie der weiteren Betrachtung zugrunde.

3.3. Telefonische Nachbefragung

Grundlage für die Beschreibung des Outcomes der Patienten war die telefonische Nachbefragung, die gemäß internationalen Standards drei Monate nach Erleiden des cerebralen Infarktes erfolgte. Die Nachbefragung aller Patienten wurde seit der Eröffnung der Stroke Unit am UKM kontinuierlich durchgeführt.

Die Gespräche erfolgten soweit möglich mit dem Patienten selbst. In den Fällen, in denen dies nicht möglich war, wurde das Gespräch mit Angehörigen, Hausärzten, weiterbehandelnden Ärzten oder Pflegepersonal von ambulanten oder stationären Pflegeeinrichtungen geführt.

Dem telefonischen Interview lag ein standardisierter Fragebogen zugrunde, der dieser Arbeit als Anhang 1 angefügt ist.

Sämtliche Patienten hatten vor Beginn der Nachbefragung zumindest mündlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie bekundet.

Im Telefoninterview wurden zunächst die persönlichen Daten jedes Patienten erneut kontrolliert.

Anschließend wurde nach erneut aufgetretenen Symptomen eines Insultes oder der erneuten Diagnose eines cerebralen Infarktes gefragt, gefolgt von der Frage nach weiteren Erkrankungen, die nach dem stationären Aufenthalt im UKM aufgetreten waren.

Des Weiteren galt es, den aktuellen Grad der Behinderung anhand des in der folgenden Tabelle gezeigten Barthel-Index zu bestimmen.

Barthel-Index:

	unmöglich	mit Hilfe	alleine
Nahrungsaufnahme	0	5	10
Baden/Duschen	0	0	5
Körperpflege	0	0	5
An-/Auskleiden	0	5	10
Stuhlkontrolle [- (+) +]	0	5	10
Harnkontrolle [- (+) +]	0	5	10
Toilettenbenutzung	0	5	10
Transfer Bett-Stuhl	0	5/10*	15
Treppensteigen	0	5	10
Gehen in Ebene	0	5/10**	15

*5= massive Hilfe, 10 = leichte Hilfe

**5= Rollstuhl allein, 10 = Gehen mit Hilfe

Tab. 1.: Fragenkatalog zur Feststellung des Barthel Index

Um den Barthel-Index der Patienten zu bestimmen, wurde abschließend die Punktzahl aus jeder Spalte summiert. Dieses Ergebnis stellte die erreichte Punktzahl des Barthel-Index dar. Die maximale Punkteanzahl, die ein Patient erreichen konnte, betrug 100.

Als nächstes wurde das aktuelle modified Rankin Scale-Score mittels der dargestellten Skala erhoben.

Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Asymptomatisch	0
Leichte Symptome, ohne signifikante Behinderung. In der Lage, alle üblichen Aufgaben und Aktivitäten zu erfüllen.	1
Leichte Behinderung. Nicht in der Lage, alle vorherigen Aktivitäten fortzuführen, aber möglich, sich ohne Hilfe selbst zu versorgen.	2
Behinderung. Benötigt etwas Hilfe, jedoch in der Lage, selbstständig zu gehen.	3
Starke Behinderung. Nicht in der Lage, selbstständig zu gehen und benötigt viel Hilfe.	4
Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent und ständige pflegerische Aufmerksamkeit notwendig.	5
Tot	6

Tab 2.: Klassifikationen der modifizierten Rankin-Skala ^{16, 95}

Für die weiteren Untersuchungen wurde ein mRS-Ergebnis von ≥ 3 als hilfebedürftig angesehen und die mRS wurde zur Beurteilung der Hilfebedürftigkeit des Patienten im Rahmen der statistischen Untersuchung dieser Arbeit genutzt.

3.5. Gruppenbildung

Ziel der Arbeit war es, den prognostischen Einfluss des CTA-Ergebnisses aus der Akutphase eines neurologischen Defizits auf einen späteren Hirninfarkt und den Grad der Behinderung nach drei Monaten zu untersuchen. Hierzu wurde das betrachtete Patientenkollektiv retrospektiv in zwei Gruppen unterteilt. Einerseits wurden sämtliche Patienten in einer Gruppe zusammengefasst, die eine CTA innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Symptome erhalten hatten und von denen vollständige Daten aus der Nachbefragung nach drei Monaten vorlagen. Diese Gruppe wird im Weiteren als „Zielgruppe“ bezeichnet.

Zum Vergleich wurden alle weiteren Patienten des Gesamtkollektivs, die nicht die Einschlusskriterien erfüllten, in einer zweiten Gruppe zusammengefasst. Diese wurde als „Vergleichsgruppe“ bezeichnet.

Zunächst wurden demographische Unterschiede zwischen Gesamtkollektiv, Zielgruppe und Vergleichsgruppe bezüglich der klinischen Parameter bestimmt, um festzustellen, ob die Zielgruppe gegenüber dem Gesamtkollektiv einen Selektionsfehler enthielt. Die Parameter Alter, Geschlecht, klinischer Schweregrad der Erkrankung gemäß NIHSS und mRS, Infarktinzidenz, systolischer Blutdruck und Blutzucker wurden verglichen. Der Vergleich der Aufnahmelatenz sowie der Durchführung einer Thrombolyse war aus Definitionsgründen nicht sinnvoll.

Für diese Arbeit wurden zudem drei verschiedene Gefäß-Scoring-Systeme für eine Subanalyse entwickelt. Untersucht werden sollte, ob anhand eines Punktesummenscores und unterschiedlicher Wichtungen von symptomatischen Gefäßpathologien eine prädiktive Aussage über das Auftreten eines Infarktes und dessen Outcome erfolgen konnte.

Bei der Erstellung der Scoring-Systeme wurde der Gefäßstatus anhand dreier Gruppen klassifiziert und mit Punkten versehen: (1) normaler Gefäßzustand, (2) Stenose (50-99% Lumeneinengung) und (3) Verschluss. Um die besondere Bedeutung der symptomauslösenden Pathologie zu beleuchten, wurde dieser Wert mit dem Faktor 2 multipliziert. Damit wurde diesem Wert eine besondere Gewichtung verliehen.

Folgende Modelle für einen Gefäßscore wurden entwickelt:

Gefäßzustand	Modell 1	Modell 2	Modell 3
	Punkte	Punkte	Punkte
Normal	0	0	0
Stenose	1	1	1
Verschluss	2	3	4

Tab. 3: Übersicht der Gefäßscore-Modelle

Die Punkte des Scores wurden im Rahmen der Untersuchung auf die berücksichtigten Gefäßabschnitte verteilt. Zu diesen Gefäßgebieten gehörten die ACI, ACM, ACA, ACP, AV beider Seiten und die AB. Die Summe der Scores der einzelnen Gefäßabschnitte wurde für die statistische Auswertung genutzt.

3.6. Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte unter Zuhilfenahme des Programms SPSS für Windows (Statistical Package for the Social Sciences), Version 11.5.1 der Firma SPSS, Inc., Chicago, Ill., USA.

Die Zielgruppe wurde für die weiterführende statistische Betrachtung der Daten zunächst einer Einzelfaktoranalyse unterzogen. Verschiedene CTA-Befunde sowie demographische und klinische Parameter wurden untersucht und jeweils in einer Vier-Felder-Tafel betrachtet. Hier wurden neben dem Gefäßzustand auch die Art der Gefäßpathologie und die Lokalisation innerhalb der einzelnen Gefäßgebiete untersucht. Darüber hinaus wurden Alter, Geschlecht, NIHSS-Score, mRS-Score bei Aufnahme, Aufnahmelatenz sowie systolischer Blutdruck und Blutzucker bei Aufnahme im Zusammenhang mit Infarktinzidenz und mRS-Score im Follow-Up analysiert. Die Dichotomisierung erfolgte für das NIHSS- und mRS-Score bei Aufnahme anhand des Medians, beim Alter anhand des Mittelwertes des betrachteten Kollektivs. Zur Dichotomisierung von systolischem Blutdruck und Blutzucker wurden die von den Fachgesellschaften angegebenen Grenzwerte gewählt.

Dichotome Variablen wie Geschlecht oder pathologischer CTA-Befund ja/nein wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede untersucht, da es sich um unabhängige Stichproben beziehungsweise Gruppen handelte. Das angegebene Signifikanzniveau bezieht sich auf den Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Bei der Untersuchung von Parametern, deren Verteilung nicht bekannt war, wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt.

Für die verschiedenen pathologischen Befunde der CTA und die weiteren untersuchten Parameter wurden zudem positive und negative prädiktive Werte zur Vorhersage eines Infarktes oder einer Behinderung errechnet. Ebenso wurden Sensitivität und Spezifität für die genannten Parameter analysiert.

Die verschiedenen Parameter der CTA-Auswertung wurden mittels multipler logistischer Regressionsanalyse bezüglich der unabhängigen Vorhersagekraft für

das Auftreten eines Infarktes oder für das Resultieren einer Behinderung nach drei Monaten geprüft. Hierzu wurden für mehrere verschiedene Faktoren Modelle erstellt. Für die Parameter „Pathologie in intrakranieller CTA“, „Pathologie der MCA in intrakranieller CTA“ und „ACI oder M1-Segment-Verschluss in intrakranieller CTA“ wurde in der multiplen Regressionsanalyse die prädiktive Aussagekraft für das Auftreten eines Infarktes oder einer Behinderung mit einem mRS ≥ 3 errechnet. Als unabhängige Variablen wurden die Parameter Pathologie in der CTA, Alter (dichotomisiert nach Mittelwertbildung) und klinischer Schweregrad (nach NIHSS) bei Aufnahme (dichotomisiert nach Medianbildung) angesehen. Geschlecht, Durchführung einer Lysetherapie, und Aufnahmelatenz (dichotomisiert in $</\geq 3$ h) wurden als abhängige Einflussgrößen angesehen.

Wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,05 war, wurde das Ergebnis als statistisch signifikant angesehen. Im Falle, dass $p < 0,01$ war, wurden die Ergebnisse als statistisch sehr signifikant und bei Werten von $p < 0,001$ als statistisch hoch signifikant bezeichnet.

4. Ergebnisse

4.1 Ausgewählte soziobiographische und medizinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden im Zeitraum von September 1999 bis Oktober 2002 auf der Stroke Unit der Klinik und Poliklinik für Neurologie des UKM 252 Patienten aufgenommen, die Symptome eines Schlaganfalls aufwiesen und die im Rahmen ihrer Aufnahmediagnostik eine CTA der intrakraniellen Arterien erhielten.

Die Patienten wurden drei Monate nach ihrer stationären Aufnahme telefonisch bezüglich ihres Gesundheitszustandes befragt. Von den 252 Patienten nahmen 185 Patienten (73,4%) an der telefonischen Nachbefragung teil. Die übrigen 67 Patienten (26,6%) wurden telefonisch nicht erreicht oder verweigerten die Teilnahme an der Nachbefragung. Gründe hierfür waren zum einen das Fehlen eines Telefons beziehungsweise die Angabe falscher Kontaktdaten (15%). Bei 26,9% der nicht erreichten Patienten war die telefonischer Unerreichbarkeit Grund für die fehlenden Follow-Up-Daten. In einem Fall (1,5%) lehnte der Patient die Befragung aktiv ab. 21 Patienten (8,3%) waren zum Zeitpunkt der Nachbefragung bereits verstorben.

Für die Untersuchung, die dieser Arbeit zugrunde liegt, wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe bestand aus den Patienten, die innerhalb von weniger als 12 Stunden nach Beginn der Symptome mittels CTA der intrakraniellen Arterien untersucht wurden und die an der telefonischen Nachbefragung teilnahmen („Zielgruppe“). Die zweite Gruppe beinhaltete diejenigen Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen („Vergleichsgruppe“). Den oben genannten Kriterien entsprachen 151 von 252 Patienten (59,9%). Den genannten Kriterien genügten 101 Patienten (40,1%) nicht, wobei 48 Patienten (19%) nicht innerhalb von 12 Stunden das UKM erreichten.

Die Berechnung des Durchschnittsalters sowie die Verteilung auf die Altersklassen ergaben folgende Werte:

	Gesamtkollektiv (n=252)	Zielgruppe (n=151)	Vergleichsgruppe (n=101)	p-Wert
Durchschnittsalter (in Jahren)	65,1	66,6	62,9	p=0,201
Standardabweichung (in Jahren)	14,8	13,0	16,9	
Spanne (in Jahren)	18 – 95	31 – 95	18 – 90	
< 65 Jahre.	106 (42,1%)	57 (37,7%)	49 (48,5%)	p=0,09
≥ 65 Jahre.	146 (57,9%)	94 (62,3%)	52 (51,5%)	

Tab. 4: Übersicht der Altersverteilung

Die Analyse des Durchschnittsalters des gesamten Patientenkollektivs der Studie zeigte, dass es zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied gab (U-Test, $p=0,201$). Beim Vergleich der Verteilung auf die beiden Altersgruppen fiel ebenfalls kein signifikanter Unterschied auf (Chi-Quadrat, $p=0,09$).

Die Geschlechterverteilung ergab folgendes Bild:

	Gesamtkollektiv (n=252)	Zielgruppe (n=151)	Vergleichsgruppe (n=101)	p-Wert
	n (%)			
Weiblich	106 (42,1%)	60 (39,7%)	46 (45,5%)	p=0,360
Männlich	146 (57,9%)	91 (60,3%)	55 (54,5%)	

Tab. 5: Übersicht der Geschlechterverteilung

Hinsichtlich der Verteilung der Geschlechter ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen Patienten (Chi-Quadrat, $p=0,360$).

Die Berechnung des NIHSS-Scores zeigte folgende Ergebnisse:

	Gesamtkollektiv (n=252)	Zielgruppe (n=151)	Vergleichsgruppe (n=101)	p-Wert
Median	7,00	9,50	5,00	p=0,001
Interquartilsrange	6,51	6,68	5,86	
Spanne	0 – 32	0 – 32	0 - 21	
NIHSS	n (%)			
< 10	148 (60,7%)	75 (50,0%)	73 (77,7%)	p=0,0001
≥ 10	96 (39,3%)	75 (50,0%)	21 (22,3%)	

Tab. 6: Übersicht der Verteilung des NIHSS-Scores

Der Vergleich der Mediane des NIHSS-Scores bei Aufnahme ergab einen signifikant höheren Wert in der Zielgruppe (**U-Test, $p=0,001$**). Auch zeigte die Auswertung, dass in der Zielgruppe eine hoch signifikant größere Anzahl von Patienten mit einem NIHSS-Score von ≥ 10 zu finden war (**Chi-Quadrat, $p=0,0001$**).

Die Berechnung des mRS-Scores bei Aufnahme der Patienten auf die Stroke Unit erbrachte folgende Ergebnisse:

	Gesamtkollektiv (n=252)	Zielgruppe (n=151)	Vergleichsgruppe (n=101)	p-Wert
Median	4,00	4,00	4,00	p=0,0069
Interquartilsrange	1,65	1,54	1,75	
Spanne *	0 – 5	0 – 5	0 – 5	
mRS	n (%)			
0	20 (7,9%)	7 (4,6%)	13 (12,9%)	p=0,038
1	24 (9,5%)	12 (7,9%)	12 (11,9%)	
2	27 (10,7%)	18 (11,9%)	9 (8,9%)	
3	31 (12,3%)	16 (10,6%)	15 (14,9%)	
4	59 (23,4%)	34 (22,5%)	25 (24,8%)	
5	91 (36,1%)	64 (42,4%)	27 (26,7%)	
6 *	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
mRS-Gruppen	n (%)			
0-2	71 (28,2%)	37 (24,5%)	34 (33,7%)	
≥3	181 (71,8%)	114 (75,5%)	67 (66,3%)	

* Patienten mit dem mRS-Score 6 (= Tod) wurden nicht aufgenommen

Tab. 7: Übersicht der Verteilung des mRS-Scores (bei Aufnahme)

Die Analyse der Mediane des mRS-Scores bei Aufnahme ergab einen signifikanten Unterschied (**U-Test, p=0,0069**) mit einer signifikant höheren Anzahl an Patienten mit einem höheren mRS-Score in der Zielgruppe. Da die mRS bereits Gruppen enthält, wurde die Verteilung auf diese Gruppen ebenfalls untersucht. Dabei wurde eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit einem Score ≥ 3 in der Zielgruppe festgestellt (**Chi-Quadrat, p=0,038**).

Der Vergleich des Auftretens eines cerebralen Infarktes im Gesamtkollektiv sowie den beiden Teilgruppen erbrachte folgende Resultate:

	Gesamtkollektiv (n=252)	Zielgruppe (n=151)	Vergleichsgruppe (n=101)	p-Wert
	n (%)			
Infarkt	196 (77,8%)	121 (80,1%)	75 (74,3%)	p=0,272
Kein Infarkt	56 (22,2%)	30 (19,9%)	26 (25,7%)	

Tab. 8: Übersicht der Infarktverteilung

Bezüglich des Auftretens eines Infarktes ergab sich zwischen den Patienten der Ziel- und Vergleichsgruppe kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat, p=0,272).

Die Verteilung von Gefäßpathologien im Gesamtkollektiv sowie den Untergruppen zeigte folgendes Ergebnis:

Gefäßstatus gemäß CTA	Gesamtkollektiv (n=252)	Zielgruppe (n=151)	Vergleichsgruppe (n=101)	p-Wert
	n (%)			
pathologisch	92 (36,5%)	59 (39,1%)	33 (32,7%)	p=0,212
unauffällig	160 (63,5%)	92 (60,9%)	68 (67,3%)	

Tab. 9: Übersicht der Verteilung der Gefäßpathologien

Für das Auftreten einer Gefäßpathologie ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat, p=0,212).

Die Verteilung der Blutdruck- und Blutzuckerwerte bei Aufnahme gestaltete sich folgendermaßen:

	Gesamtkollektiv (n=252)	Zielgruppe (n=151)	Vergleichsgruppe (n=101)	p-Wert
Systolischer Blutdruck (mmHg)				
Median	160,0	160,0	160,0	p=1,0
Interquartilsrange	28,0	29,1	26,3	
Spanne	80 – 240	80 – 221	105 – 240	
Blutzucker (mg/dl)				
Median	120,0	117,5	120,5	p=0,617
Standardabweichung	49,8	48,1	52,4	
Spanne	65 – 370	73 – 370	65 – 333	

Tab. 10: Übersicht systolischer Blutdruck- und Blutzuckerwerte bei Aufnahme

Beim Vergleich der Mediane der systolischen Blutdruckwerte bei Aufnahme ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der beiden Gruppen (U-Test, $p=1,0$). Gleiches traf auch für den Vergleich der Mediane der Blutzuckerwerte bei Aufnahme zu (U-Test, $p=0,617$).

4.2 Ergebnisse der telefonischen Nachbefragung

Die Zielgruppe zeichnete sich nicht nur durch die Latenz von unter 12 Stunden zwischen Symptombeginn und durchgeführter CTA des Schädels aus, sondern auch durch die Teilnahme an der telefonischen Nachbefragung drei Monaten nach Erleiden des akuten Infarktes.

Es wurden die folgenden für die Untersuchung relevanten Parameter für den Grad der Behinderung zum Zeitpunkt der Nachbefragung im Rahmen des standardisierten Follow-Up-Telefonats ermittelt:

- Barthel Index
- mRS-Score

Bezüglich des Barthel-Indexes zum Zeitpunkt der telefonischen Nachbefragung ergab sich folgendes Bild:

	Gesamtkollektiv (n=185)	Zielgruppe (n=151)	Vergleichsgruppe (n=34)	p-Wert
3-Monats-Barthel-Index				
Mittelwert	100,0	100,0	100,0	p=0,800
Standardabweichung	30,26	30,20	30,94	
Spanne	0 – 100	0 - 100	10 – 100	

Tab. 11: Barthel-Index im Follow-Up.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (U-Test, p=0,800) zwischen der Zielgruppe und der Vergleichsgruppe.

Die Verteilung des mRS-Scores zeigte folgende Ergebnisse:

	Gesamtkollektiv (n=185)	Zielgruppe (n=151)	Vergleichsgruppe (n=34)	p-Wert
3-Monats-mRS-Score				
Median	2,00	2,00	2,00	p=0,976
Standardabweichung	2,03	2,03	2,05	
Spanne	0 – 6	0 – 6	0 – 6	

Tab. 12: mRS-Score im Follow-Up

Auch bezüglich des mRS-Scores konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden zu vergleichenden Gruppen ermittelt werden (U-Test, p=0,976).

4.3 Auswertung der diagnostischen Ergebnisse der CTA

Pathologie im Gefäßabschnitt	Anzahl	
	Verschluss	Stenose
Arteria carotis interna (ACI)	10	2
Arteria cerebri anterior (ACA)	3	1
Arteria cerebri media (ACM)	35	13
Arteria cerebri posterior (ACP)	2	5
Arteria basilaris (AB)	2	6

Tab. 13: Übersicht festgestellter Gefäßpathologien

In der oben stehenden Tabelle zeigte sich, dass der größte Anteil an detektierten Gefäßverschlüssen den intrakraniellen Abschnitt der ACI und die ACM betraf. In Bezug auf die festgestellten Stenosen zeigt sich, dass auch hier der größte Anteil im Bereich des Media-Stromgebietes zu finden war.

Gefäßstatus gemäß CTA	Infarkt								
	Ja		Nein						
	n (%)		n (%)		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
unauffällig	63	68,5%	29	31,5%	0,48	0,97	0,98	0,32	p<0,0001
pathologisch	58	98,3%	1	1,7%					

Tab. 14: Übersicht der Korrelation des Auftretens von Gefäßpathologien in der CTA mit der Infarktinzidenz (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Die Korrelation des Auftretens von Gefäßpathologien mit dem Auftreten eines Infarktes zeigte, dass ein hoch signifikanter Anteil derjenigen Patienten mit einer Gefäßpathologie auch einen cerebralen Infarkt erlitten hatte (**Chi-Quadrat, p<0,0001**). Es zeigte sich ein hoher positiv prädiktiver Wert für das Auftreten eines Infarktes bei Nachweis einer Gefäßpathologie in der CTA. Als

weniger stichhaltig erwies sich die Aussagekraft bei fehlender Gefäßpathologie, ersichtlich am niedrigen negativ prädiktiven Wert.

Die Wahrscheinlichkeit eines Infarktes bei Nachweis von mindestens einer Gefäßpathologie in der CTA betrug 98%. Der fehlende Nachweis einer Gefäßpathologie schloss jedoch keinen Infarkt sicher aus, da die Wahrscheinlichkeit, trotz unauffälliger CTA einen Infarkt zu erleiden, bei 68% lag.

Es wurde untersucht, ob der Aussagewert der Gefäßdiagnostik abhängig von der Art der Pathologie war. Hierzu wurde die Gruppe aller Pathologien in die Klassen „Stenosen“ und „Verschluss“ unterteilt. Diese wurden mit dem Auftreten eines Infarktes in der Kontrollbildgebung verglichen.

Pathologie (Klassen) gemäß CTA	Infarkt								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)		n (%)						
Verschluss	43	97,7%	1	2,3%	0,41	0,97	0,97	0,32	p<0,001
Stenose	15	100%	0	0%	0,19	1,0	1,0	0,32	p=0,011
Keine	63	68,5%	29	31,5%					

Tab. 15: Darstellung der Infarktinzidenz in Zusammenhang mit der Art der intrakraniellen Gefäßpathologie (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Für das Auftreten eines Infarktes bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang (**Chi-Quadrat, p<0,001**) mit der Diagnose eines intrakraniellen Gefäßverschlusses in der CTA. Auch die Diagnose einer Stenose korrelierte signifikant mit dem Auftreten eines Infarktes (**Chi-Quadrat, p=0,011**).

Das Fehlen einer Gefäßpathologie konnte einen Infarkt allerdings nicht ausschließen.

Des Weiteren wurde die prädiktive Aussagekraft der CTA für einzelne Gefäßterritorien untersucht. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle ausführlich dargestellt:

Pathologie im Gefäßabschnitt gemäß CTA	Infarkt								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)		n (%)						
ACI	11	91,7%	1	8,3%	0,09	0,97	0,92	0,21	p=0,297
ACA	4	100%	0	0%	0,03	1	1	0,2	p=0,313
ACM	48	100%	0	0%	0,4	1	1	0,29	p<0,0001
ACM + ACI	39	97,5%	1	2,5%	0,32	0,97	0,98	0,26	p=0,001
M1	36	100%	0	0%	0,3	1	1	0,26	p=0,001
M2	15	100%	0	0%	0,12	1	1	0,22	p=0,042
ACP	7	100%	0	0%	0,06	1	1	0,21	p=0,177
AB	8	100%	0	0%	0,07	1	1	0,21	p=0,148

Tab. 16: Übersicht der Infarktinzidenz in Zusammenhang mit Gefäßpathologien einzelner Gefäßabschnitte (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Eine Gefäßpathologie der ACI (Chi-Quadrat, p=0,297) deutete ebenso wie eine Pathologie der ACA (Chi-Quadrat, p=0,313) nicht signifikant auf das Auftreten eines Schlaganfalls hin.

Bei Betrachtung des gesamten Media-Stromabschnittes zeigte sich, dass eine dort lokalisierte Gefäßpathologie hoch signifikant (**Chi-Quadrat, p<0,0001**) auf einen Infarkt hindeutete. Dies galt auch für Gefäßpathologien der ACM und ACI (**Chi-Quadrat, p=0,001**).

Im Rahmen der Analyse wurde darüber hinaus der Media-Stromabschnitt in die zwei Bereich M1 und M2 unterteilt und getrennt betrachtet. Für den Bereich M1 ergab sich ein signifikanter Hinweis, dass eine dort gelegene Gefäßanomalie auf einen Infarkt hindeutete (**Chi-Quadrat, p=0,001**). Für den M2-Abschnitt

erreichte die Assoziation zwischen einer Gefäßpathologie in diesem Abschnitt und einem späteren Infarkt ein grenzwertiges Signifikanzniveau (**Chi-Quadrat, p=0,042**).

Für das Stromgebiet der A. cerebri posterior wurde ebenfalls analysiert, inwieweit eine Gefäßpathologie das Auftreten eines Infarktes bedingte. Es wurde kein signifikanter Hinweis dafür gefunden (Chi-Quadrat, p=0,177). Ebenso nicht signifikant war das Ergebnis für den Gefäßabschnitt der A. basilaris (Chi-Quadrat, p=0,148). Beide Ergebnisse waren jedoch aufgrund der geringen absoluten Zahlen nur eingeschränkt verwertbar.

Zusammenfassend kann zur Aussagekraft der akut durchgeführten CTA festgestellt werden, dass eine Gefäßpathologie zuverlässig das Auftreten eines Infarktes vorhersagt, sichtbar sowohl an der hohen Spezifität von detektierten Gefäßpathologien in sämtlichen Gefäßabschnitten, als auch an den positiv prädiktiven Werten im Fall einer festgestellten Gefäßpathologie in sämtlichen untersuchten Gefäßabschnitten. Umgekehrt ließ sich jedoch das Auftreten eines Infarktes bei Fehlen einer Pathologie in der CTA nicht ausschließen.

Neben den einzelnen Gefäßabschnitten wurde auch betrachtet, ob bestimmte Parameter, die bei Aufnahme erhoben worden waren, in Zusammenschau mit einer durchgeführten CTA eine Aussage über das Auftreten eines Infarktes zuließen.

Hierzu wurden in dichotomisierter Form betrachtet:

- Alter bei Schlaganfall (\geq / $<$ 65 Jahre)
- Geschlecht
- NIHSS-Score bei Aufnahme
- mRS-Score bei Aufnahme
- Systolischer Blutdruck bei Aufnahme
- Blutzucker bei Aufnahme

Die Dichotomisierung erfolgte anhand der Mediane des Kollektivs. Hierbei zeigten sich folgende Ergebnisse:

Alter bei Infarkt (Jahre)	Infarkt								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
≥65	78	83,0%	16	17,0%	0,65	0,47	0,83	0,25	p=0,260
<65	43	75,4%	14	24,6%					

Tab. 17: Auftreten eines Infarktes in Zusammenhang mit dem Alter (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Die Verteilung auf die beiden Altersgruppen zeigte für das Auftreten eines Infarktes keinen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat, $p=0,260$). Daher ließ sich anhand des Alters kein zuverlässiger Hinweis für das Auftreten eines Infarktes ableiten.

Eine Korrelation des Auftretens eines Infarktes mit dem Geschlecht der Patienten ergab folgendes Bild:

Geschlecht	Infarkt								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
Männlich	74	81,3%	17	18,7%	0,61	0,43	0,81	0,22	p=0,653
Weiblich	47	78,3%	13	21,7%					

Tab. 18: Auftreten eines Infarktes im Zusammenhang mit dem Geschlecht (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Hier konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Chi-Quadrat, $p=0,653$).

Bei Betrachtung des NIHSS-Scores bei Aufnahme in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Infarktes zeigten sich folgende Ergebnisse:

Aufnahme NIHSS- Score	Infarkt								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
≥ 10	54	90,0%	6	10,0%	0,51	0,8	0,9	0,32	p=0,002
< 10	51	68,0%	24	32,0%					

Tab. 19: Auftreten eines Infarktes in Zusammenhang mit dem NIHSS-Score bei Aufnahme (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Für ein NIHSS-Score bei Aufnahme von ≥ 10 bestand ein signifikanter Hinweis für das Auftreten eines Infarktes (**Chi-Quadrat, p=0,002**).

Aufnahme mRS-Score	Infarkt								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
≥ 3	97	85,1%	17	14,9%	0,8	0,43	0,85	0,35	p=0,007
< 3	24	64,9%	13	35,1%					

Tab. 20: Auftreten eines Infarktes in Zusammenhang mit dem mRS-Score bei Aufnahme (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Auch bei Untersuchung des mRS-Scores bei Aufnahme zeigte sich für ein mRS-Score von ≥ 3 eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Infarktes als bei einem mRS-Score < 3 , also ohne manifeste Behinderung (**Chi-Quadrat, p=0,007**). Vergleicht man die beiden klinischen Beurteilungssysteme NIHSS und mRS miteinander, zeigte sich jedoch eine höhere prädiktive Aussagekraft der NIHSS.

Die Betrachtung der Latenzzeit zeigte folgende Ergebnisse:

Aufnahme-Latenz (≥/ < 3h)	Infarkt								
	Ja		Nein						
	n (%)		n (%)		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
≥ 3 h	35	71,4%	14	28,6%	0,29	0,53	0,71	0,16	p=0,063
< 3 h	86	84,3%	16	15,7%					

Tab. 21: Infarktinzidenz in Zusammenhang mit Aufnahme-Latenz (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Die zeitliche Latenz zwischen Symptombeginn und stationärer Aufnahme ergab keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Infarktes (Chi-Quadrat, $p=0,063$).

Als nächstes wurde untersucht, ob eine Assoziation des systolischen Blutdrucks sowie des Blutzucker im Serum mit dem Auftreten eines Infarktes bestand.

Systolischer Blutdruck bei Aufnahme (Klassen)	Infarkt								
	Ja		Nein						
	n (%)		n (%)		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
≥ 140 mmHg	100	82,0%	22	18,0%	0,84	0,24	0,82	0,27	p=0,400
< 140 mmHg	19	73,1%	7	26,9%					
≥ 160 mmHg	72	78,3%	20	21,7%	0,61	0,31	0,78	0,16	p=0,300
< 160 mmHg	47	83,9%	9	16,1%					

Tab. 22: Infarktinzidenz in Abhängigkeit von systolischem Blutdruck bei Aufnahme (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Sowohl für den von der World Health Organisation (WHO) festgelegten Hypertoniegrenzwert von 140 mmHg systolisch ¹²⁵ (Chi-Quadrat, $p=0,400$) als

auch für den Median-Blutdruck des Kollektives von 160 mmHg systolisch (Chi-Quadrat, $p=0,300$) zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Höhe des systolischen Blutdrucks auf das Auftreten eines cerebralen Infarktes. Somit lässt der systolische Blutdruck bei Aufnahme keine signifikante Prädiktion für das Auftreten eines Infarktes zu.

Auf ähnliche Weise wurde auch die prädiktive Aussagekraft des Blutzuckers im Serum bei Aufnahme betrachtet.

Blutzucker bei Aufnahme (Klassen)	Infarkt								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)		n (%)						
≥ 110 mg/dl	71	79,8%	18	20,2%	0,62	0,33	0,80	0,17	$p=0,634$
< 110 mg/dl	44	83,0%	9	17,0%					
≥ 140 mg/dl	37	78,7%	10	21,3%	0,32	0,62	0,79	0,18	$p=0,629$
< 140 mg/dl	78	82,1%	17	17,9%					

Tab. 23: Infarktinzidenz in Abhängigkeit von Blutzucker im Serum bei Aufnahme (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Bei Betrachtung der Infarktinzidenz in Zusammenhang mit den Blutzuckerwerten, die bei Aufnahme gemessen worden waren, zeigte sich sowohl für den Grenzwert zur Hyperglykämie (110 mg/dl) (Chi-Quadrat, $p=0,634$) als auch für den medianen Blutzuckerwert des Kollektivs (Chi-Quadrat, $p=0,629$) keine signifikant höhere Infarktinzidenz in den Gruppen mit den höheren Blutzuckerwerten im Vergleich zu denjenigen Patientengruppen mit niedrigeren Blutzuckerwerten.

4.4 Aussagekraft der CT-Angiographie in Bezug auf das 3-Monats-Outcome

Das besondere Augenmerk dieser Untersuchung galt den Ergebnissen der CTA und deren Korrelation mit dem Outcome in der Follow-Up Befragung nach drei Monaten.

Hierbei wurde ebenfalls ausschließlich das Kollektiv derjenigen Patienten (n=151) betrachtet, die den folgenden Einschlusskriterien genügten:

- Latenz zwischen Symptombeginn und Einlieferung <12 Stunden
- In der Akutphase durchgeführte CTA
- Teilnahme an der telefonischen Follow-Up-Befragung

Zunächst sollte untersucht werden, inwieweit eine nicht weiter spezifizierte Gefäßpathologie im intrakraniellen Stromgebiet Einfluss auf das Auftreten einer Behinderung (mRS-Score ≥ 3) nach drei Monaten hatte:

Intrakranielle Pathologie gemäß CTA	mRS-Score (≥ 3) im Follow-Up								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
Ja	40	67,8%	19	32,2%	0,58	0,77	0,68	0,68	p<0,0001
Nein	29	31,5%	63	68,5%					

Tab. 24: Auftreten einer Behinderung abhängig in Abhängigkeit von einer intrakraniellen Gefäßpathologie (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Bei einer in der akuten Aufnahmesituation mittels CTA diagnostizierten Gefäßpathologie war die Inzidenz einer Behinderung signifikant erhöht (**Chi-Quadrat, p<0,0001**).

Im Folgenden wurde das Auftreten einer Behinderung mit einem mRS-Score von ≥ 3 in Abhängigkeit vom Fehlen oder Auftreten eines Gefäßverschlusses oder einer -stenose dargestellt.

Pathologie (Klassen) gemäß CTA	mRS-Score (≥ 3) im Follow-Up								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)		n (%)						
Verschluss	34	77,3%	10	22,7%	0,54	0,86	0,77	0,69	p<0,0001
Stenose	6	40,0%	9	60,0%					
Keine	29	31,5%	63	68,5%	0,17	0,88	0,4	0,69	p=0,516

Tab. 25: Auftreten einer Behinderung in Abhängigkeit von einer Pathologie (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Es zeigt sich ein hoch signifikant höherer Anteil an Patienten mit signifikanter Behinderung im Falle eines akuten Verschlussnachweises in der CTA (**Chi-Quadrat, p<0,0001**), wohingegen die Feststellung einer Stenose keine signifikante Aussage über eine spätere Behinderung zuließ (Chi-Quadrat, p=0,516). Zudem deutete das Auftreten eines Verschlusses mit einem hohen prädiktiven Wert auf eine spätere Behinderung hin.

Als nächstes wurde das Alter bei Infarkt mit dem Auftreten einer Behinderung korreliert.

Alter bei Infarkt (Jahre)	mRS-Score (≥ 3) im Follow-Up								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)		n (%)						
≥ 65	51	54,3%	43	45,7%	0,74	0,47	0,54	0,68	p=0,007
<65	18	31,6%	39	68,4%					

Tab. 26: Auftreten einer Behinderung in Abhängigkeit des Alters bei Infarkt (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Bei Betrachtung des Alters der Patienten zeigte sich, dass ein Alter von 65 Jahren und älter signifikant mit einem erhöhten Auftreten einer Behinderung assoziiert war (**Chi-Quadrat, p=0,007**), jedoch ließen sich keine prädiktiven Aussagen treffen.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob bestimmte Parameter, die bei der Aufnahme der Patienten auf der Stroke Unit erhoben wurden, eine Aussage über das Auftreten einer Behinderung drei Monate nach dem Schlaganfall zuließen.

Zunächst wurde untersucht, ob bei Aufnahme ein mRS-Score, der eine signifikante Behinderung (mRS-Score ≥ 3) anzeigte einen Hinweis auf eine spätere schwere Behinderung zu geben vermochte.

mRS-Score bei Aufnahme	mRS-Score (≥ 3) im Follow-Up								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)		n (%)						
≥ 3	66	57,9%	48	42,1%	0,96	0,42	0,58	0,92	p<0,0001
< 3	3	8,1%	34	91,9%					

Tab. 27: Auftreten einer Behinderung in Abhängigkeit des mRS-Scores bei Aufnahme (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Die Erhebung des mRS-Scores bei Aufnahme ergab, dass eine manifeste Behinderung bei Aufnahme hoch signifikant mit einer später persistierenden signifikanten Behinderung vergesellschaftet war (**Chi-Quadrat, p<0,0001**).

Anschließend wurde betrachtet, ob eine Zuordnung der Patienten in zwei NIHSS-Score-Klassen (≥ 10 und < 10) bei Aufnahme mit dem Auftreten einer Behinderung nach drei Monate assoziiert war.

NIHSS-Score (Klassen)	mRS-Score (≥ 3) im Follow-Up								
	Ja		Nein						
	n (%)		n (%)		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
≥ 10	47	78,3%	13	21,7%	0,75	0,82	0,78	0,79	p<0,001
< 10	16	21,3%	59	78,7%					

Tab. 28: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit des NIHSS-Scores bei Aufnahme (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Hier zeigte sich ebenfalls ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen schwerem Infarkt (NIHSS-Score ≥ 10) und späterer manifester Behinderung (**Chi-Quadrat, p<0,001**). Auch die prädiktiven Werte waren hoch, so dass eine zuverlässige Aussage über das Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten anhand des initial erhobenen NIHSS-Scores möglich war.

Weitere Werte, die bei Aufnahme erhoben wurden, waren Blutdruck und Blutzuckerspiegel. Im Folgenden sollte betrachtet werden, ob die jeweiligen Werte eine Aussage über eine spätere Behinderung zuließen.

Zunächst wurde betrachtet, ob die Feststellung hypertensiver systolischer Blutdruckwerte bei Aufnahme mit dem Auftreten einer Behinderung in Zusammenhang stand.

Systolischer Blutdruck bei Aufnahme (Klassen)	mRS-Score (≥3) im Follow-Up								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)		n (%)						
≥ 140 mmHg	60	49,2%	62	50,8%	0,87	0,22	0,49	0,65	p=0,176
< 140 mmHg	9	34,6%	17	65,4%					

Tab. 29: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit von hypertensiven Blutdruckwerten bei Aufnahme (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen normotensiven oder hypertensiven Blutdruckwerten und der Wahrscheinlichkeit einer Behinderung (mRS-Score ≥3) konnte nicht nachgewiesen werden (Chi-Quadrat, p=0,176).

Bei genauerer Betrachtung hypertensiver Blutdruckwerte bei Aufnahme zeigten sich folgende Ergebnisse im Rahmen einer Signifikanzanalyse.

Systolischer Blutdruck bei Aufnahme (Klassen)	mRS-Score (≥3) im Follow-Up								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	P-Wert
	n (%)		n (%)						
> 200 mmHg	16	23,3%	53	76,7%	0,23	0,91	0,7	0,58	p=0,016
> 180 mmHg	31	44,9%	38	55,1%	0,45	0,76	0,62	0,61	p=0,007
> 160 mmHg	46	66,7%	23	33,3%	0,67	0,42	0,5	0,59	p=0,291

Tab. 30: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit der systolischen Blutdruckwerte bei Aufnahme (Klassen) (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Bei systolischen Blutdruckwerten von über 180 mm Hg (**Chi-Quadrat, p=0,007**) und über 200 mmHg (**Chi-Quadrat, p=0,016**) war die Anzahl derjenigen Patienten, bei denen eine Behinderung persistierte, signifikant erhöht

gegenüber jener Gruppe, deren systolische Blutdruckwerte mit >160 mmHg zwar hypertensiv entgleist waren, jedoch die 180 mmHg nicht erreichten. Besonders deutlich wurde dies anhand der bei höheren Blutdruckwerten zunehmenden PPV.

Im Weiteren wurde betrachtet, ob Hyperglykämien bei Aufnahme eine Aussage zum Auftreten einer späteren Behinderung zuließen.

Aufnahme Blutzucker (Klassen)	mRS-Score (≥3) im Follow-Up								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
≥ 110 mg/dl	44	49,4%	45	50,6%	0,66	0,4	0,49	0,57	p=0,485
< 110 mg/dl	23	43,4%	30	56,6%					

Tab. 31: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit des Blutzuckers bei Aufnahme (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Es ließ sich für das Auftreten einer Behinderung kein statistischer Zusammenhang mit dem Bestehen einer Hyperglykämie bei Aufnahme nachweisen (Chi-Quadrat, p=0,485).

Bei Betrachtung des medianen Blutzuckerwertes bei Aufnahme zeigten sich folgende Ergebnisse.

Aufnahme Blutzucker (Klassen)	mRS-Score (≥3) im Follow-Up								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
≥ 140 mg/dl	23	48,9%	24	51,1%	0,34	0,68	0,49	0,54	p=0,768
< 140 mg/dl	44	46,3%	51	53,7%					

Tab. 32: Auftreten einer Behinderung in Abhängigkeit des medianen Blutzuckerspiegel bei Aufnahme (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Auch für den Median des Blutzuckerwertes bei stationärer Aufnahme konnte kein statistischer Zusammenhang mit dem Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten ermittelt werden (Chi-Quadrat, $p=0,768$).

Analog zu der Analyse des systolischen Blutdruckwertes bei Aufnahme wurde darüber hinaus eine deutliche Hyperglykämie ($BZ \geq 200$ mg/dl) betrachtet:

Aufnahme Blutzucker (Klassen)	mRS-Score (≥ 3) im Follow-Up								
	Ja		Nein						
	n (%)		n (%)		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
≥ 200 mg/dl	9	81,8%	2	18,2%	0,13	0,97	0,82	0,56	p=0,017
<200 mg/dl	58	44,3%	73	55,7%					

Tab. 33: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten, abhängig von einem stark erhöhten Blutzuckerspiegel (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Bei Patienten mit Blutzuckerwerten von über 200 mg/dl zeigte sich eine um 84% höhere Wahrscheinlichkeit, nach drei Monaten behindert zu sein, als bei denjenigen Patienten der Gruppe mit niedrigeren Blutzuckerwerten (**Chi-Quadrat, $p=0,017$**).

Eine genauere Betrachtung der Latenz vom Beginn der Symptome bis zur Einlieferung ins Krankenhaus sollte zeigen, ob eine Latenz von über drei Stunden einen Einfluss auf eine spätere Behinderung haben könnte.

Aufnahme Latenz	mRS-Score (≥3) im Follow-Up								
	Ja		Nein						
	n (%)		n (%)		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
≥ 3 h	18	36,7%	31	63,3%	0,26	0,62	0,37	0,5	p=0,126
< 3 h	51	50,0%	51	50,0%					

Tab. 34: Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit der Aufnahme-Latenz (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Aufnahme-Latenz zwischen Symptombeginn und Krankenhausaufnahme (Chi-Quadrat, $p=0,126$). Somit war eine Latenz von 3 – 12 Stunden nicht mit dem gehäuftem Auftreten einer Behinderung korreliert.

Im Folgenden wurde betrachtet, inwieweit pathologische Veränderungen in einzelnen Gefäßabschnitten Einfluss auf das Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten hatten.

Pathologie im Gefäßgebiet gemäß CTA	mRS-Score (≥3) im Follow-Up								
	Ja		Nein						
	n (%)		n (%)		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
ACM + ACI	30	75,0%	10	25,0%	0,51	0,86	0,75	0,69	p<0,0001
ACM Verschluss	28	80,0%	7	20,0%	0,5	0,9	0,8	0,69	p<0,0001
ACM Stenose	5	38,5%	8	61,5%	0,15	0,88	0,38	0,69	p=0,767
M1	27	75,0%	9	25,0%	0,49	0,87	0,75	0,69	p<0,0001
M2	9	60,0%	6	40,0%	0,24	0,91	0,6	0,69	p=0,028
AB	5	62,5%	3	37,5%	0,15	0,95	0,62	0,69	p=0,68

Tab. 35: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Pathologie in den angegebenen Gefäßabschnitten (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Bei Betrachtung der einzelnen Gefäßabschnitte fiel ein hoch signifikant häufigeres Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten im Falle einer Pathologie in fast allen untersuchten Gefäßabschnitten auf (**Chi-Quadrat, p<0,0001**). Im Bereich des M2-Segmentes sprach eine Pathologie jedoch lediglich signifikant für die erhöhte Inzidenz einer Behinderung. Eine Ausnahme stellten die Pathologien im Bereich der Arteria basilaris dar (Chi-Quadrat, p=0,68). Hier lag keine signifikante Assoziation mit einem mRS-Score ≥3 nach drei Monaten vor, wobei die Fallzahl sehr gering war.

Bei der genaueren Beleuchtung der Art der Gefäßpathologie im Bereich der ACM zeigte sich nur für einen Verschluss ein hoch signifikanter Hinweis auf eine Behinderung. Eine Gefäßstenose dagegen war nicht mit einer späteren Behinderung assoziiert (Chi-Quadrat, p=0,767).

Die Berechnung der prädiktiven Werte ergab eine hohe positive Prädiktion für Pathologien im Bereich von ACI und ACM, im M1-Segment sowie für einen Verschluss der ACM. Alle weiteren untersuchten Pathologien und Abschnitte wiesen nur mittelmäßige positiv prädiktive Werte auf. Insgesamt musste jedoch festgestellt werden, dass die Sensitivität nur geringe Werte erreicht.

4.5 Regressionsanalyse

In der folgenden multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde nach unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten eines Infarktes sowie die spätere Persistenz einer höhergradigen Behinderung gesucht.

Die untersuchten Modelle wurden für die Faktoren Geschlecht, Latenz von Symptombeginn bis zur Krankenhauseinweisung und Einsatz einer Lysetherapie korreliert.

Als beeinflussende Faktoren wurden eine Gefäßpathologie in der CTA, ein NIHSS-Score ≥ 10 und ein Alter ≥ 65 Jahren ausgewählt. In der folgenden Tabelle wurden die Ergebnisse für die einzelnen Untergruppen „Pathologie in der CTA“, „Pathologie in der ACM“ und „M1+ACI-Verschluss“ dargestellt:

	CTA		
Infarkt	p	OR	KI
Pathologie	0,04	8,4	1,1-67,2
ACM-Pathologie	0,15	4,8	0,6-40,8
M1+ACI Verschluss	0,28	3,3	0,4-29,1
Behinderung	p	OR	KI
Pathologie	0,20	1,9	0,7-5,0
ACM-Pathologie	0,28	2,1	0,6-7,6
M1+ACI Verschluss	0,22	2,5	0,6-11,1

	NIHSS-Score ≥ 10		
Infarkt	p	OR	KI
Pathologie	>0,05	3,8	1,0-14,6
ACM-Pathologie	<0,05	3,9	1,0-15,0
M1+ACI Verschluss	0,04	4,0	1,04-15,6
Behinderung	p	OR	KI
Pathologie	<0,0001	8,6	3,4-21,4
ACM-Pathologie	<0,0001	16,8	16,8-50,0
M1+ACI Verschluss	<0,0001	14,8	4,9-44,6

	Alter ≥ 65 Lj.		
Infarkt	p	OR	KI
Pathologie	n.s.		
ACM-Pathologie	n.s.		
M1+ACI Verschluss	n.s.		
Behinderung	p	OR	KI
Pathologie	n.s.		
ACM-Pathologie	0,28	2,1	0,6-7,6
M1+ACI Verschluss	0,06	0,6	0,9-7,2

Tab. 36: Multiple Regressionsanalyse für prädiktive Faktoren für Infarkt und Behinderung nach drei Monaten (OR = Odd's Ratio, KI = Konfidenzintervall)

In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass eine festgestellte Gefäßpathologie der intrakraniellen Gefäße ein unabhängiger Prädiktor für einen Infarkt (**p=0,04, OR: 8,4**) war, wohingegen Pathologien im Bereich der ACM und ein Verschluss von ACI und M1-Segment der ACM keinen unabhängigen Prädiktor darstellten. Für die Prädiktion eines Infarktes ist ein NIHSS-Score ≥ 10 in den Subgruppen ACM-Pathologie und Verschluss von ACI und M1-Segment ein unabhängiger

Faktor. Ein Alter von über 65 Jahre stellte dagegen keinen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten eines Infarktes dar.

Für eine spätere Behinderung war ein NIHSS-Score ≥ 10 ein unabhängiger Prädiktor in allen Subgruppen (**$p \leq 0,0001$, OR: 8,6-16,8**). Weder ein pathologischer Gefäßstatus noch ein Alter von über 65 Jahren waren mit einem statistisch signifikanten, unabhängigen Einfluss auf eine spätere Behinderung assoziiert.

4.6 Analyse der Ergebnisse entwickelter Scoring-Systeme

Im Rahmen der Untersuchung wurden Modalitäten evaluiert, anhand derer mittels der in der CTA festgestellten Ergebnisse eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines Infarkts und einer späteren Behinderung getroffen werden könnte.

Um die verschiedenen pathologischen Gefäßzustände und ihre Auswirkungen übersichtlich darzustellen, wurden mehrere Scoring-Systeme entwickelt.

Zunächst sollte auf einige allgemeine statistische Eigenschaften aller Summenscores hingewiesen werden. Es wurden drei Summscore-Modelle eingesetzt. Bei sämtlichen Summscore-Modellen wurden ein normaler Gefäßstatus mit 0 bewertet und das Auftreten einer Stenose mit einer 1. Das Auftreten eines Gefäßverschlusses wurde bei Modell 1 mit 2, bei Modell 2 mit 3 und bei Modell 3 mit einer 4 bewertet. Bei allen Summscore-Modellen wurde der Wert einer symptomatischen Gefäßpathologie mit 2 multipliziert.

	Anzahl	Median	Maximum	Minimum	Standard- abweichung
Summscore 1	151	,00	19,00	,00	2,89
Summscore 2	151	,00	28,00	,00	4,20
Summscore 3	151	,00	37,00	,00	5,54

Tab. 37: Übersicht über allgemeine statistische Eigenschaften der angewendeten Summenscores

Im Folgenden wurden die Ergebnisse der Summenscores bei ihren Medianen dichotomisiert und es wurde untersucht, ob dadurch die Prädiktion eines Infarktgeschehens oder einer Behinderung nach drei Monaten abzuleiten war.

Da der Median für alle Summenscore-Systeme bei 0 lag, ließen sich anhand der Ergebnisse eines Scoring-Systems Rückschlüsse auf das statistische Verhalten aller Systeme ziehen.

Im Folgenden wurden die Gefäß-Summenscore-Ergebnisse in Zusammenhang mit der Infarkthäufigkeit betrachtet.

Summenscore gemäß CTA	Infarkt								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
≥ 1	65	97,0%	2	3,0%	0,54	0,93	0,97	0,33	p<0,001
0	56	66,7%	28	33,3%					

Tab. 38: Infarktinzidenz in Abhängigkeit des Summenscores (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Ein Summenscore ≥1 war mit einem hoch signifikant erhöhten Auftreten eines Infarktes assoziiert (**Chi-Quadrat, p<0,001**). Dass ein erhöhter Summenscore auf einen stattgefunden Infarkt hindeutete, wurde zudem durch einen hohen positiv prädiktiven Wert belegt.

Für die Persistenz einer schweren Behinderung nach drei Monaten wurde folgendes Ergebnis ermittelt.

Summenscore gemäß CTA	mRS-Score (≥3) im Follow-Up								
	Ja		Nein		Sens	Spez	PPV	NPV	p-Wert
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
≥ 1	42	62,7%	25	37,3%	0,61	0,7	0,63	0,68	p<0,001
0	27	32,1%	57	67,9%					

Tab. 39: Persistenz einer Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit vom Summenscore (Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value)

Ein Summenscore ≥ 1 wies hoch signifikant auf die Persistenz einer Behinderung nach drei Monaten hin. Jedoch ließ sich von den Ergebnissen der Summenscores keine prädiktive Aussage ableiten (**Chi-Quadrat, $p < 0,001$**).

5. Diskussion

5.1 Rationale der Arbeit

Seit einigen Jahren haben die diagnostischen Möglichkeiten zur Abklärung eines ischämischen Hirninfarktes kontinuierliche Erweiterungen erfahren. Mit zunehmender Verbesserung der CT-Technik erschlossen sich neue Einsatzfelder, wie die Darstellung der Gewebepfusion (CTP) sowie die kontrastmittelgestützte Gefäßdarstellung (CTA).⁷³ In diversen Studien wurde neben Vergleichen mit konventionell-angiographischen Gefäßdarstellungen auch die CTA mit der MR-Diagnostik sowie weiteren CT-gestützten Bildgebungsmodalitäten verglichen.^{65, 67, 85, 103,112} Hier zeigten sich ermutigende Ergebnisse in Hinblick auf die Darstellungsqualität und Aussagekraft im Vergleich zu den zuvor genutzten Bildgebungsmöglichkeiten bei schneller und flächendeckender Verfügbarkeit sowie geringer Invasivität.

Des Weiteren eröffnete die Thrombolyse neue Optionen für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls und erbrachte mit einer Reduktion des Behinderungsgrades große Vorteile für die Patienten.^{52, 118}

Das zentrale Problem in der Akuttherapie des ischämischen Hirninfarktes ist jedoch neben der zeitlichen Restriktion des Thrombolysefensters auch die Frage, ob eine thrombolytische Therapie verabreicht werden darf, ohne dass ein Gefäßverschluss nachgewiesen wurde. Im Laufe der letzten Jahre wurde die Entscheidung für oder wider eine Thrombolyse basierend auf einer Gefäß- und Gewebepfusionsdarstellung gefällt. Hierüber ist eine lang andauernde Diskussion entbrannt.^{25, 104, 121, 126}

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher festzustellen, ob eine innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn eines ischämischen Schlaganfalls angefertigte CTA Informationen liefert, welche in der Lage sind, die notwendigen therapeutischen Entscheidungen zu erleichtern oder zu

beschleunigen. Diese weiteren Informationen bezogen sich auf den Nachweis intrakranieller Gefäßpathologien und ihrer Vorhersagekraft für das Auftreten eines Hirninfarktes sowie der Persistenz einer Behinderung drei Monate nach stattgehabtem Infarkt.

Die vorliegende Arbeit stellte die bisher größte Studie zu dieser Thematik dar. Es wurden 252 Patienten, die mit den Symptomen eines akuten Schlaganfalls in die Klinik und Poliklinik für Neurologie des UKM eingeliefert wurden, mittels CTA prospektiv untersucht.

Im Vordergrund der Untersuchungen stand die Frage, inwieweit die CTA gegenüber bisheriger konventioneller Gefäß- und CT-Diagnostik in der Lage war, unabhängig vom Alter der Patienten sowie der Schwere des Schlaganfalls zusätzliche Informationen zur Prädiktion von Infarkt und Behinderung zu liefern.

5.2 Darstellung der Hauptresultate im Literaturvergleich

5.2.1 Prädiktion eines Hirninfarktes

Für die 151 untersuchten Patienten zeigte sich eine 98%ige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Hirninfarktes bei einem in der CTA nachgewiesenem Gefäßverschluss der hirnversorgenden Arterien (Chi-Quadrat, $p < 0,0001$). Ein signifikanter Zusammenhang bestand ebenso zwischen einer Gefäßstenosierung (Chi-Quadrat, $p = 0,011$) und einem Infarkt in der Follow-Up Bildgebung.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Gefäßpathologien in den Stromgebieten der intrakraniellen ACI und ACM statistisch signifikant einen Hirninfarkt vorhersagen. 98% der Patienten mit Pathologien in diesen Gefäßabschnitten zeigten einen Hirninfarkt. Im Bereich der M1- und M2-Segmente bestand eine 100%ige Wahrscheinlichkeit, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, wenn die CTA eine Gefäßpathologie zeigte. Im Gegensatz hierzu ließ eine Gefäßpathologie in den ebenfalls untersuchten Stromgebieten von ACA, ACP und AB keine Aussage zum Auftreten eines cerebralen Infarktes zu, wobei die Fallzahlen für eine suffiziente Aussage zu gering waren.

Die Multifaktorenanalyse zeigte nach Korrektur für Geschlecht, Latenz von Symptombeginn bis Aufnahme und Art der Akuttherapie, dass eine symptomatische Gefäßpathologie einer intrakraniellen Arterie als ein unabhängiger Prädiktor für einen Hirninfarkt anzusehen ist. Darüber hinaus stellte nur noch ein Score von ≥ 10 auf der NIHSS einen unabhängigen Prädiktor für einen Infarkt dar.

Die Fähigkeit der CTA, einen Verschluss einer intrakraniellen Arterie festzustellen, wurde bereits durch Verro et al. 2002 beschrieben. Im Vergleich zwischen CTA einerseits und DSA als „Goldstandard“ andererseits zeigte sich

eine Korrelation von 86%. Gerade aufgrund der hohen Übereinstimmung zwischen CTA und DSA wurde von Verro et al. die CTA als diagnostisches Hilfsmittel zur Therapieentscheidung angesehen.¹²² In einer weiteren Studie zeigten Wildermuth et al. eine ebenso hohe Korrelation zwischen beiden Darstellungsformen.¹²⁶

In einer Studie von Brant-Zawadzki konnte gezeigt werden, dass die CTA im Vergleich zu MR-Angiographie und Ultraschall verlässlich intrakranielle Stenosen, Verschlüsse und Aneurysmata detektieren konnte.²⁰ Moonis und Kollegen postulierten, dass der CTA aufgrund ihrer diagnostischen Eigenschaften eine Rolle in der Diagnostik des akuten cerebralen Insultes zukäme und die CTA-Befunde Entscheidungsgrundlage für eine intravenöse oder intraarterielle Lyse seien.⁸⁴

Auch Brandt et al. stellten in ihrer Studie von 1999 fest, dass die CTA eine rasch einsetzbare, verlässliche und zielführende Untersuchungsmethode bei Insultsymptomatik sei.¹⁹ Sie betrachteten dabei jedoch ausschließlich den hinteren cerebralen Stromkreislauf.

Shrier et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass die CTA im Vergleich zur DSA eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 100% für die Darstellung von intrakraniellen Gefäßstenosen und -verschlüssen besaß.¹¹² Die Korrelation mit der MR-Angiographie ergab eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 99%. Die hohe diagnostische Zuverlässigkeit der CTA wurde in einer weiteren Arbeit durch Graf und Kollegen 2000 anhand von Vergleichen zu DSA und Farbduplexsonographie bestätigt. Allerdings wurde in jener Studie die CTA mit zwei sehr unterschiedlich sensitiven Untersuchungsmethoden verglichen.⁴⁵ Durch die hohe Sicherheit in der Lokisationsdiagnostik bietet sich die CTA daher als diagnostisches Hilfsmittel vor intraarterieller Lyse an.

Bezogen auf die prädiktive Aussagekraft der CTA für einen späteren cerebralen Infarkt berichteten Knauth et al. in ihrer Studie über eine ähnlich hohe prädiktive

Aussagekraft verschlossener intrakranieller Arterien für einen cerebralen Infarkt (100%) wie in der vorliegenden Untersuchung, wobei in jener Studie die Follow-Up-Bildgebung mit einer Ausnahme bei sämtlichen Patienten mittels CCT erfolgte. Im Vergleich zum diagnostischen Goldstandard, der DSA, konnten Knauth et al. eine 100%ige Übereinstimmung mit den Ergebnissen der CTA darlegen.⁶⁷

Die hohe prädiktive Aussagekraft von Gefäßpathologien in der CTA für einen späteren Infarkt wurde auch durch die Ergebnisse der MOSAIC-Studie von Nabavi et al. gestützt. Dort erreichte der positiv prädiktive Wert der CTA ebenfalls 100%. Begrenzt wurde auch in dieser Studie die Aussagekraft der CTA durch die niedrige Sensitivität von nur 67%. In dieser Studie wurde insbesondere die Bedeutung beleuchtet, die der CTA eingebettet in eine multimodale CT-gesteuerte Herangehensweise an die Diagnostik eines akuten neurologischen Defizits zukam. Es konnte gezeigt werden, dass die CTA, wie auch die weiteren untersuchten CT-Modalitäten (konventionelle CCT, PCT), als alleiniges diagnostisches Mittel in ihrer prädiktiven Aussagekraft einer kombinierten Herangehensweise unterlegen war.⁸⁵

Die vorliegenden Ergebnisse übertrafen die Feststellung von Kilpatrick et al., die zeigten, dass der PPV der CTA für einen Infarkt lediglich 60% betrug, jedoch war das betrachtete Kollektiv dieser Studie mit nur 51 Patienten sehr klein. Zusätzlich wurden nicht sämtliche Patienten, die sich mit den Symptomen eines Insultes vorstellten, dem Studienprotokoll zugeführt, so dass hieraus eine Verzerrung der Ergebnisse resultierte.⁶⁵

In der vorliegenden Arbeit musste jedoch ebenfalls festgestellt werden, dass eine fehlende Gefäßpathologie einen Infarkt nicht ausschließen konnte. Mithin erlitten 69% der Patienten, bei denen keine Gefäßpathologie detektiert wurde, dennoch einen cerebralen Infarkt. Der negative prädiktive Wert für die Erfassung von gesunden Patienten betrug lediglich 0,32.

Das Auftreten cerebraler Infarkte trotz unauffälliger CTA wurde in seinem Ausmaß durch die Untersuchungen von Slivka et al. unterstützt. In jener Studie fanden sich neu aufgetretene Infarkte bei 71% der Patienten mit regelrechtem Gefäßstatus in der CTA. Als mögliche Ursachen bezeichnete Slivka die Spontanlyse von zuvor verschlossenen Gefäßen oder Verschlüsse in kleinen, von der CTA nicht detektierten Arteriolen. Auch in der vorliegenden Studie ließen sich keine weiteren greifbaren Ergebnisse als Erklärung für diese Tatsache feststellen, so dass hierzu weitere Untersuchungen notwendig sind und zu diesem Zeitpunkt über die Ursachen lediglich spekuliert werden kann.¹¹⁴ Von Bedeutung ist dieses Phänomen besonders in der praktischen klinischen Anwendung, da der Ausschluss von Patienten von der Thrombolyse aufgrund eines unauffälligen CTA-Ergebnisses problematisch ist.

Schellinger et al. stellten ähnlich wie Nabavi et al. fest, dass die Einbettung der CTA in ein multimodales CT-Diagnostik-Schema ähnlich ausreichende Informationen lieferte wie eine MR-Diagnostik in der akuten Phase. Auf den Ergebnissen eines solchen multimodalen Ansatzes mit CT, CTA und CTA-Source Images (SI) sollte nach Schellinger et al. die Entscheidung über eine intravenöse Lyse basieren. In ihrer Studie stellten sie die Hypothese auf, dass auch bei Feststellung von tissue-at-risk eine Thrombolyse innerhalb eines 3- bis 6-Stunden-Zeitfensters durchgeführt werden sollte. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, in der kein signifikanter Unterschied zwischen Aufnahme-Latenz und Infarktinzidenz nachgewiesen werden konnte, nicht widerlegt.¹⁰⁴

Vor diesem Hintergrund zeigte die Studie von Schramm und Kollegen, dass durch die hohe Korrelation der gewonnenen Informationen aus CT und CTA mit denen eines Schlaganfall-MRT gerade in kleineren Krankenhäusern mit fehlender MRT-Kapazität auf diese Weise sowohl die Akut- als auch die weitere Therapie des Schlaganfalls optimiert werden könnten. Eine Limitierung der Studie von Schramm ist jedoch, dass die Inzidenz von cerebralen Infarkten bei normaler CTA sowie das spätere Outcome nicht ermittelt wurden.¹⁰⁹

In ihrer Studie aus dem Jahr 2001 unterstützten Chuang et al. die Tatsache, dass bei Patienten mit Insult-Symptomatik eine CTA zusätzliche Informationen für oder sogar gegen den Einsatz einer thrombolytischen Therapie liefern konnte, insbesondere im Zusammenhang mit der Feststellung von intrakraniellen Gefäßaneurysmata und Verschlüssen der Arteria basilaris.²⁵ Bei Ezzeddine et al. erhöhte die CTA signifikant die Genauigkeit der Lokalisation der Gefäßpathologie. Auch hier war die CTA nicht allein das ausschlaggebende Bildgebungsinstrument, die Anwendung erfolgte in Kombination mit CT-gestützter Perfusionsdiagnostik. Eine Einschränkung der Studie war jedoch, dass die Untersucher zum Zeitpunkt der Follow-Up Diagnostik mittels MRT oder CT über die CTA-Ergebnisse informiert waren.³⁹ Ebenso ermittelten Lev und Kollegen, dass die CTA als zusätzliches diagnostisches Mittel neben der konventionellen CCT und der CT-Perfusionsuntersuchung die Genauigkeit der Gefäßpathologie und der Infarktlokalisierung erweitern und die weitere Therapieentscheidung unterstützen konnte.⁷⁶

Im Rahmen der Kombinationsdiagnostik zeigte eine Untersuchung von Esteban et al., dass bei Patienten mit cerebralem Infarkt das Auftreten einer Perfusionsstörung im Perfusions-CT mit in der CTA nachgewiesenen arteriellen Stenosen oder Verschlüssen assoziiert war. Einschränkend muss hier jedoch gesagt werden, dass es sich nur um eine kleine Studie mit 29 Patienten handelte und ebenso wie in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der Kontrolldiagnostik sowohl MRT als auch CT zum Einsatz kamen.³⁶

In der Einzelfaktoranalyse weiterer Prädiktoren für das Auftreten eines Infarktes zeigte in der vorliegenden Untersuchung lediglich die Schwere der Insult-Symptomatik bei Aufnahme, festgestellt anhand der NIHSS und mRS, einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines Infarktes.

Dies wurde für die NIHSS bereits 1989 durch Brott und Kollegen festgestellt, die in ihrer Studie zeigten, dass ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen NIHSS-Score und Infarktgröße bestand.²³

Die prädiktive Aussagekraft des NIHSS-Scores bei Aufnahme für das Auftreten eines Gefäßverschluss stellten auch Derex und Kollegen in ihrer 2002 erstellten Studie fest.²⁹ Diese Tatsache wurde von Fischer und Kollegen 2005 in ihrer Arbeit zur prädiktiven Aussagekraft des NIHSS-Scores für das Auftreten von Gefäßverschlüssen in der DSA bestätigt.⁴⁰

Das Einführen eines Gefäßscoring-Systems, wie es in der vorliegenden Untersuchung erfolgte, erwies sich für die Prädiktion eines Hirninfarktes als wenig hilfreich, da keine Abhängigkeit zwischen Höhe des Score-Ergebnisses und der Infarktinzidenz ermittelt und somit keine über die bereits festgestellte prädiktive Aussagekraft der Gefäßpathologie hinausgehenden Informationen gewonnen werden konnten.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Taoka und Kollegen bei der Betrachtung eines Calcium-Scores zur Evaluation des Ausmaßes der intrakraniellen Atherosklerose. In jener Studie konnte zwar eine Aussage über das Ausmaß der intrakraniellen Atherosklerose gemacht werden, eine prädiktive Aussagekraft in Bezug auf die Möglichkeit einer zukünftigen Ischämie konnte jedoch nicht hergeleitet werden.¹¹⁷

Aufgrund des beobachteten niedrigen negativen Vorhersagewertes und der damit verbundenen erhöhten Wahrscheinlichkeit, trotz fehlender intrakranieller Gefäßpathologie in der CTA einen Schlaganfall zu erleiden, ist die therapeutische Relevanz eines rein auf dem angiographischen Ergebnis basierenden Scores gering.

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit und der aktuellen Literatur ist festzustellen, dass die CTA aufgrund einiger relevanter Einschränkungen als

allein stehendes diagnostisches Mittel in der Diagnostik des akuten cerebralen Insultes nicht geeignet ist. Insbesondere die erhöhte Wahrscheinlichkeit von über 50% trotz eines nicht pathologischen Gefäßstatus einen cerebralen Infarkt zu erleiden, spielte hier eine Rolle. Dennoch vermag die CTA, wie in der Literatur anhand von mehreren Studien gezeigt werden konnte, in Zusammenhang mit weiteren CT-basierenden diagnostischen Möglichkeiten ein erweitertes Bild zur weiteren Therapieplanung beim akuten cerebralen Infarkt zu liefern und eine erste prognostische Abschätzung in der Akutphase zu ermöglichen.¹²⁶ Für den klinischen Alltag kann aus dem Einsatz der CTA die erhöhte diagnostische Sicherheit gezogen werden, dass es sich bei Nachweis einer Gefäßpathologie um einen Schlaganfall handelt, da das Syndrom erstdiagnostisch noch unspezifisch ist. Darüber hinaus kann durch Lokalisation der Pathologie vor Beginn einer lokalen arteriellen Lyse die Therapiesicherheit erhöht werden.

5.2.2 Prädiktion einer Behinderung im Follow-Up nach 3 Monaten

In der Einzelfaktoranalyse zeigte sich bei Feststellung einer intrakraniellen Gefäßpathologie sowie spezifischer bei Auftreten eines Verschlusses im vorderen Stromgebiet ein hoch signifikant häufigeres Auftreten einer Behinderung zum Zeitpunkt der Follow-Up-Befragung, verglichen mit dem Fehlen einer Gefäßpathologie (Chi-Quadrat, $p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit, eine bleibende Behinderung davonzutragen, war bei festgestellter Gefäßpathologie mit 68,3% mehr als doppelt so hoch. Noch deutlicher wurde dies bei Betrachtung der Subtypen der Gefäßpathologien. Hier zeigten ein Verschluss mit 77% und einem PPV von 0,77 sowie speziell ein Verschluss im Mediastromgebiet mit 80% und einem PPV von 0,9 ebenfalls eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Behinderung nach drei Monaten. Stenosierungen beziehungsweise Pathologien im hinteren Stromgebiet waren nicht mit einer überzufällig häufigeren Behinderung vergesellschaftet, wobei die Fallzahlen für eine allgemeingültige Aussage zu gering waren.

In der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich jedoch, dass eine Gefäßpathologie kein unabhängiger Prädiktor für eine manifeste Behinderung nach drei Monaten war. Nach Korrektur für die etablierten Einflussfaktoren wie Geschlecht, Latenz von Symptombeginn bis stationärer Aufnahme und Art der Akuttherapie wies eine CTA-Gefäßpathologie keine unabhängige Vorhersagekraft mehr für eine spätere Behinderung auf.

Der initiale Schweregrad des Schlaganfalls, festgestellt nach NIHSS und mRS, zeigte in der Einzelfaktoranalyse eine hoch signifikante Aussagekraft für eine spätere Behinderung. Die Einordnung des initialen Schweregrades nach NIHSS war nach der Multifaktoranalyse dabei der einzige unabhängige Prädiktor für das Auftreten einer Behinderung zum Zeitpunkt des Follow-Ups. Ein Alter von über 65 Lebensjahren war ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für eine spätere Behinderung, jedoch nur in der Einzelfaktoranalyse. Einen unabhängigen

Prädiktor für eine spätere Behinderung stellte das Alter nach der vorliegenden Untersuchung ebenfalls nicht dar.

Die Vorhersagekraft des Schweregrades des Infarktes wurde nicht nur durch die Multiregressionsanalyse beschrieben, sondern auch anhand der hohen positiv (0,78) und negativ (0,79) prädiktiven Werte für ein NIHSS-Score von ≥ 10 bei Aufnahme in der Einzelfaktoranalyse.

Eine Latenz von mehr als drei Stunden zwischen Symptombeginn und Eintreffen im Krankenhaus war nicht mit einem signifikant schlechteren Outcome behaftet. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt werden, dass dieses Ergebnis in der vorliegenden Studie nicht auf statistische Unabhängigkeit getestet wurde.

Auch die Einführung eines CTA-Scoring-Systems anhand der festgestellten Gefäßpathologien erlaubte keine sinnvolle Einteilung der Erkrankten im Sinne einer verbesserten Risikostratifizierung für eine spätere Behinderung. Das für die vorliegende Arbeit entwickelte Gefäßscoring-System zeigte in der Einzelfaktoranalyse eine hoch signifikante Korrelation eines erhöhten Scores mit der Persistenz einer Behinderung nach drei Monaten (Chi-Quadrat, $p < 0,0001$). So zeigte sich bei einem erhöhten Gefäßscore eine fast doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, eine persistierende Behinderung zu erleiden, als ohne Gefäßpathologie. Dennoch erschien dieser Score nicht sinnvoll für den klinischen Einsatz, da keine signifikanten Differenzen in der Höhe der Score-Resultate als Prädiktion für eine spätere Behinderung feststellbar waren.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung kontrastierten die Resultate von Verro et al., die 2002 feststellten, dass der Verschluss eines intrakraniellen Gefäßes eine unabhängige Assoziation mit dem Outcome zeigte.¹²¹ Problematisch war allerdings, dass Verro et al. das Outcome bei Entlassung erhoben und nicht nach drei Monaten. Des Weiteren fehlten Informationen, welche Einflussfaktoren betrachtet wurden, um die Unabhängigkeit des Prädiktors

festzustellen. Möglicherweise nivelliert sich die Vorhersagekraft der Gefäßbildung mit zunehmendem Abstand zum Ereignis, wobei dies, mangels vergleichbarer Studien mit zeitversetzter Feststellung des Outcomes, zunächst eine Hypothese bleiben muss.

Liu et al. stellten fest, dass ein M1-Verschuss ein signifikant schlechteres Outcome nach drei Monaten bedingte.⁷⁷ Jedoch wurde in dieser Studie eine MR-Angiographie zur Diagnostik eingesetzt und keine Multifaktoranalyse für statistische Unabhängigkeit durchgeführt. Somit ist auch hier die Vergleichbarkeit mit den vorliegenden Daten eingeschränkt. Ein Verschluss des M1-Segmentes war auch in der vorliegenden Untersuchung in der Einzelfaktoranalyse ein signifikanter Prädiktor für eine Behinderung im Follow-Up, erreichte jedoch keine Unabhängigkeit in der multifaktoriellen Analyse.

In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen schlossen Schellinger et al. einen unabhängigen Einfluss gewonnener Bildinformationen über den Gefäßstatus auf eine spätere Behinderung aus.¹⁰² Dies galt in jener Studie für mit der MRT gewonnene Informationen. Schellinger et al. ermittelten ebenfalls, dass lediglich der NIHSS-Score ein unabhängiger Prädiktor für eine spätere Behinderung war. Analog zu der vorliegenden Arbeit wurde die Follow-Up Befragung nach drei Monaten per Telefonbefragung durchgeführt, das Alter erreichte hier jedoch keine signifikante Stärke in der multiplen Regressionsanalyse.

In ihrer Studie von 2002 beschrieben Wardlaw et al., dass die Akutbildgebung keine unabhängige Vorhersagekraft für eine spätere Behinderung hatte, sondern lediglich der Schweregrad des Infarktes, gemessen anhand einer neurologischen Skala, sowie höheres Lebensalter über eine unabhängige Aussagekraft verfügten.¹²³ In der vorliegenden Arbeit wurden die erstgenannten Ergebnisse ebenfalls überdeutlich, wohingegen die Höhe des Alters in der Regressionsanalyse keine statistische Unabhängigkeit erreichte.

Die Schwäche der bildgebungsbasierten Prädiktion bezogen auf das spätere Outcome ließ sich auch aus einer Studie von Flacke et al. herleiten. Hier erfolgte die Bildgebung zwar ohne Kontrastmittel, jedoch waren Zeichen für verschlossene Gefäße weder im CT noch im MRT von prädiktiver Aussagekraft für das Outcome.⁴¹ Einschränkend muss hier das fehlende Kontrastmittel bei den verwendeten Bildgebungsmodalitäten erwähnt werden.

In Zusammenhang mit einer thrombolytischen Therapie stellten Wildermuth et al. fest, dass die in der CTA initial festgestellte Kollateralisierung prädiktive Aussagekraft für eine spätere Behinderung hatte.¹²⁶ Allerdings wurde in dieser Studie keine Regressionsanalyse auf statistische Unabhängigkeit angefertigt. Im Widerspruch zu den vorliegenden Ergebnissen kamen Kilpatrick et al. zu dem Schluss, dass unter Einbettung der CTA in ein Bildgebungsprotokoll zusammen mit einem Perfusions-CT diese eine prädiktive Aussagekraft für ein schlechteres neurologisches Outcome besaß. Jedoch verfügten Kilpatrick et al. über ein sehr kleines Studienkollektiv und die Ermittlung des neurologischen Outcomes wurden lediglich von der Möglichkeit der Entlassung nach Hause, einer Verlegung in eine Rehabilitationseinrichtung oder dem Tod der Patienten abgeleitet.⁶⁵

Im Rahmen der Entwicklung des MOSAIC-Scores stellten Nabavi et al. einen Trend für eine prädiktive Aussagekraft der CTA in Bezug auf eine Behinderung nach drei Monaten fest. Eine multimodale logistische Regressionsanalyse wurde in dieser Studie jedoch nicht angefertigt.

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sowie der aktuellen Studien vermag die Ermittlung des cerebralen Gefäßstatus mittels CTA nicht in statistisch signifikanter und unabhängiger Weise dazu beizutragen, neben den bekannten klinischen Prädiktoren wie NIHSS-Score das langfristige Outcome der Schlaganfallpatienten vorherzusagen.

5.3 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Untersuchung bestätigte sich, dass die CTA eine etablierte, verlässliche und schnell einsetzbare Bildgebungsmodalität ist, die aufgrund der weiten Verbreitung von CT-Geräten weltweit im Rahmen der Diagnostik eines vaskulär bedingten neurologischen Defizits beim akuten Schlaganfall eingesetzt werden kann.^{20, 121, 126} Jedoch zeigten sich in dieser Studie auch einige Problemfelder, die die Fähigkeiten der CTA als alleinstehendes Diagnostikum einschränken.

Zwar zeigte sich, dass bei einer pathologischen CTA die Wahrscheinlichkeit eines Infarktes hoch und die einer späteren Behinderung nach drei Monaten ebenfalls hoch signifikant erhöht ist. Jedoch darf bei einer CTA ohne pathologischen Befund nicht auf ein gutes organisch-strukturelles oder klinischen Outcome geschlossen werden. So lag in dieser Studie die Wahrscheinlichkeit, einen Infarkt zu erleiden, bei 68,1% und die eine Behinderung davonzutragen, bei 30,7%. Für dieses Phänomen bei unauffälliger CTA ergaben sich unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur mehrere hypothetische Erklärungen, die bis dato jedoch nicht abschließend geklärt werden konnten. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass die Gefäße auf einer Ebene pathologisch verändert sind, die mit der CTA aufgrund des geringen Durchmessers nicht detektiert werden kann. Eine weitere Hypothese postuliert, dass es nach dem Auftreten einer Ischämie infolge einer Gefäßpathologie zeitnah zu einer Autolyse eines möglichen Thrombus kommt, so dass zum Zeitpunkt der Diagnostik bereits wieder ein eröffnetes Gefäß dargestellt wird.⁸⁶ Dieses Phänomen wurde bei Embolien in anderen Stromgebieten ebenfalls beobachtet. Auch konnten im cerebralen Stromgebiet mittels dynamischer Flussüberwachung Hinweise auf eine Autolyse gefunden werden.^{30, 62}

Die dargestellte Einschränkung in der Vorhersagekraft der CTA führte zu der inzwischen abgeschlossenen Diskussion, inwieweit die Therapieentscheidung auf die alleinige statische Darstellung der Gefäßanatomie in der CTA gestützt

werden dürfe und somit Patienten ohne Nachweis eines Gefäßverschlusses eine thrombolytische Therapie erhalten sollten oder nicht.¹⁰⁴ Inzwischen herrscht der Konsens vor, dass eine alleinige Untersuchung mittels konventioneller CCT und der CTA hierzu nicht ausreichend sei und die Therapieentscheidung auf einer erweiterten Diagnostik basieren müsse.

Eine Option dieser erweiterten Diagnostik ist die cerebrale Perfusionsdarstellung, insbesondere, um das Ausmaß des noch zu rettenden Gewebes darzustellen.^{10, 116, 119} Wie in dieser Untersuchung gezeigt werden konnte, ist eine pathologische Gefäßdarstellung ein unabhängiger Prädiktor für einen cerebralen Infarkt. Bei genauerer Betrachtung einzelner Gefäßabschnitte konnte die prädiktive Aussagekraft jedoch keine statistische Unabhängigkeit erreichen. Diese Tatsache verlangte in Zusammenschau mit der statischen Natur der CTA-gestützten Gefäßdarstellung und dem hohen Anteil von Infarkten bei unauffälligen CTA-Befunden nach einer Erweiterung der Diagnostik, um eine adäquate Entscheidung für oder wider die Thrombolyse treffen zu können. Hierbei spielten die Infarktlokalisierung sowie der Perfusionsstatus des betroffenen Gewebes eine entscheidende Rolle. Dieser Problematik wurden bereits im Vorfeld einige Studien gewidmet. So wurde sowohl durch die Arbeitsgruppe um Nabavi in der Studie zum MOSAIC-Score, als auch insbesondere durch Baird et al. und Thomalla et al. gezeigt, dass durch eine multimodale Herangehensweise an die bildgebende Diagnostik die prognostische Aussagekraft erhöht werden konnte.^{10, 85, 119} Allerdings fehlen bislang Daten, die zeigen, dass daraus auch ein klinisch fassbarer Nutzen gezogen und das Lysefenster tatsächlich CT-basiert erweitert werden könnte.

In Bereichen, in denen eine CT-basierte Schlaganfalldiagnostik ohne Perfusionsdarstellung erfolgen muss, kann die CTA die diagnostische Sicht über das Ausmaß der konventionellen CCT erweitern und gegebenenfalls die Therapieentscheidung in Richtung einer Thrombolyse lenken, um einen cerebralen Infarkt zu verhindern beziehungsweise in seinem Ausmaß zu begrenzen. Es muss jedoch bedacht werden, dass den Patienten eine

Thrombolyse aufgrund eines nicht pathologischen CTA-Ergebnisses nicht vorenthalten werden darf.^{19, 85} Auch darf aus der Durchführung der CTA keine Verzögerung bis zur Lysetherapie resultieren, da die so genannte door-to-needle-Zeit ein entscheidender Prädiktor für den Lyseerfolg ist.⁵⁰

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit galt der prognostischen Aussagekraft der CTA bezüglich einer Gefäßpathologie im vorderen Hirnstromgebiet. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine später persistierende Behinderung konnte gezeigt werden. Jedoch ergab sich keine unabhängige Prädiktion, so dass eine Entscheidung für oder wider eine kausale Therapie allein auf dem Ergebnis der CTA basierend nicht getroffen werden kann. Der prognostische Wert bei Betrachtung des vertebrobasilären Stromgebiets, der hier aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht näher betrachtet wurde, konnte bereits in weiteren Studien bestätigt werden.¹¹⁵

Analog zu den Ergebnissen diverser Studien konnte auch die vorliegende Untersuchung erneut die Bedeutung eines Systems der klinischen Evaluation (NIHSS) mit unabhängiger prädiktiver Aussagekraft in Bezug auf eine persistierende Behinderung unterstreichen. Anhand dieser klinischen Beurteilungsskalen gelang es nicht nur, die Schwere des Schlaganfalls zu beurteilen, sondern auch, zuverlässig den weiteren Verlauf und das Outcome einzuschätzen.

Das für diese Arbeit entwickelte Gefäßscoring-System hat sich im Ergebnis als nicht hilfreich erwiesen, da keine differenzierten Aussagen im Bereich erhöhter Score-Ergebnisse in Bezug auf die Prädiktion eines cerebralen Infarktes oder einer späteren Behinderung getätigt werden konnten.

5.4 Limitierungen

Der vorliegenden Arbeit liegen einige Einschränkungen zugrunde, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen und die Verwertbarkeit gegebenenfalls reduzieren könnten.

Zum einen wurde mit 252 Patienten nur ein kleiner Teil der Schlaganfallpatienten (28,1%), die mit einem neurologischen Defizit auf der Stroke Unit des UKM aufgenommen wurden, mittels CTA untersucht. Nach Überprüfung der Einschlusskriterien der Zielgruppe konnten nur 151 Patienten (59,9%) endgültig betrachtet werden. Dadurch besteht die Möglichkeit einer Verzerrung durch Patientenselektion. Ein Hinweis darauf ergab sich beim Vergleich der NIHSS-Scores der eingeschlossenen Patienten (Median: 9,5) mit der NIHSS-Scores des Gesamtkollektivs (Median: 7,0). Darüber hinaus war der mediane NIHSS-Score der Zielgruppe statistisch signifikant höher als in durchschnittlichen Schlaganfallkollektiven. Aus dieser Beobachtung lässt sich der Schluss ziehen, dass eine schwerere Insultsymptomatik offensichtlich eine umfangreichere bildgebende Diagnostik nach sich zieht. Eine über die klinische Ausprägung hinausgehende Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Patientenauswahl konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, da sowohl das Geschlecht als auch das Alter betreffend keine signifikanten Unterschiede zum Gesamtkollektiv beobachtet werden konnten.

Eine weitere Limitierung dieser Untersuchung bestand in den unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten, mit denen im Verlauf des stationären Aufenthaltes der endgültige Infarkt nachgewiesen wurde. Hier wurden CT und MRT gleichsam benutzt. Dies stellte aufgrund der unterschiedlichen Sensitivitäten eine methodische Uneinheitlichkeit dar. Allerdings muss hinzugefügt werden, dass die Funktion der Kontrollbildgebung lediglich darin bestand, einen Infarkt nachzuweisen. Um dieser Aufgabenstellung nachzukommen, sind beide Bildgebungsmodalitäten ausreichend validiert. Im Übrigen wurden lediglich diejenigen Patienten einem Kontroll-CCT zugeführt, deren Zustand durch den

cerebralen Infarkt so stark eingeschränkt war, dass eine MRT-Untersuchung nicht möglich war. Damit einhergehend zeigten sich bei sämtlichen Patienten, die lediglich ein konventionelles CCT erhalten hatten, die Zeichen eines cerebralen Infarktes. Das exakte Volumen der Ischämiezone besaß für die vorliegende Arbeit keine Relevanz, so dass diese Limitierung nur von untergeordneter Bedeutung ist.

Die Ermittlung von Patientendaten anhand einer telefonischen Nachbefragung stellte eine weitere Limitierung der vorliegenden Arbeit dar. Das Telefoninterview wird bei wissenschaftlichen Studien, insbesondere in der Phase der Follow-Up-Befragung, häufig eingesetzt. Im Gegensatz zu direkter Befragung und körperlicher Untersuchung liegt hierbei jedoch keine unmittelbare Kontrolle der erfragten Ergebnisse vor. Es besteht stets die Möglichkeit, dass der Befragte, wissentlich oder unwissentlich, die Unwahrheit über den tatsächlichen Zustand berichtet. Dies fällt bei der vorliegenden Untersuchung insbesondere bei der Feststellung des mRS-Scores nach drei Monaten ins Gewicht. Die Verwendung eines festgelegten Befragungsprotokolls, wie in diesem Fall geschehen, erhöht allerdings die Validität der Befragung. In diversen weiteren Studien erfolgte eine Nachbefragung ebenfalls anhand eines standardisierten Telefoninterviews und zeigte eine verlässliche Aussagekraft, so dass diese Methode als ein probates Mittel für Schlaganfallsstudien angesehen werden kann.^{82, 106} Die direkte Untersuchung und Befragung der Patienten durch einen Arzt oder Neurologen sind dennoch mit valideren und robusteren Ergebnissen vergesellschaftet.⁸⁹ Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund der Verwendung des standardisierten Befragungsprotokolls jedoch durchaus als verlässlich anzusehen.

Eine weitere Limitierung dieser Arbeit war die Tatsache, dass an dem Follow-Up-Interview mehr als ein Viertel des Patientenkollektivs (26,6%) nicht teilnahm, was eine weitere potentielle Quelle der Verzerrung darstellt. Gründe für die Nichtteilnahme an der telefonischen Nachbefragung waren zu einem das

Fehlen eines Telefons beziehungsweise die Angabe falscher Kontaktdaten (15%). Die telefonische Unerreichbarkeit eines relevanten Anteils der Patienten (26,9%) war jedoch der zentrale Faktor in diesem Zusammenhang. Darüber hinaus wurde in seltenen Fällen auch die Befragung durch die Patienten aktiv abgelehnt (1,5%).

Im Rahmen der Nachbefragung wurden darüber hinaus keine weiteren Nachforschungen zur Klärung von eventuellen Todesfällen, schweren Behinderungen mit verlängertem Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung oder Verlegung in ein Pflegeheim angestellt, wie beispielsweise die Kontaktaufnahme mit dem Einwohnermeldeamt. Telefonate mit dem Hausarzt konnten vereinzelt Klärung bringen, jedoch blieb auch diese Informationsquelle unzuverlässig, da es in mehreren Fällen auch zum Wechsel des betreuenden Hausarztes gekommen war. Somit ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der schweren Krankheitsverläufe der Datenerhebung im Rahmen des Follow-Up-Interviews verborgen blieb.

Der weitere Krankheitsverlauf der Patientenzielgruppe wurde nicht mittels einer weiteren Nachbefragung beobachtet. Ein Follow-Up-Interview nach einem Jahr zeigte in weiteren Studien, dass der Anteil an behinderten und nicht behinderten Patienten stabil blieb.⁷⁴ Daher wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine weitere Nachbefragung nach einem Jahr verzichtet, ohne dass dadurch ein relevanter Informationsverlust befürchtet werden musste.

5.5 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass die CTA als alleinige Bildgebungsmodalität keine ausreichende Risikostratifizierung eines akuten neurologischen Defizits erlaubt, um die notwendigen therapeutischen Entscheidungen zu fällen. Mit Blick auf weitere Studien, in denen die CTA in ein Protokoll aus verschiedenen CT-gestützten Bildgebungsarten eingebettet war, zeigte sich, dass in den Fällen, in denen die CTA diagnostisch versagte, Perfusionsuntersuchungen wegweisende Befunde für die anstehenden Therapieentscheidungen lieferten. Besonders aufgrund der Tatsache, dass es in einem nicht unbedeutenden Anteil von Fällen trotz unauffälliger CT-Angiographie doch zu cerebralen Infarkten gekommen war, wurde die Bedeutung weiterer ergänzender Untersuchungen evident. Diese sollten möglichst mit größeren Patientenkohorten erfolgen, um einen diagnostischen Standard in der Akutdiagnostik des ischämischen Infarktes festzulegen, insbesondere im Vergleich zum MRT-Protokoll, da MR-Geräte nicht überall und zu allen Zeiten verfügbar sind.^{103, 128}

Ein weiteres Feld, für das die CTA attraktiv sein könnte, ist die Selektion von Patienten für interventionelle Therapieformen, wie beispielsweise die intraarterielle Lyse. Gerade Patienten mit langstreckigen und proximal gelegenen Verschlüssen profitieren von einer IA-Lyse.⁵ Bisher ist die Basis für Studien mit dieser Therapieform zumeist die primäre intraarterielle Katheter-basierte Angiographie gewesen. Diese Diagnostik ist jedoch mit einem zusätzlichen Zeitaufwand und Risiko verbunden. Vorteile der IA-Lyse sind die Möglichkeit, lokal erhöhte thrombolytische Wirkspiegel zu erreichen und dann detaillierte Informationen über Ausmaß und Zeitpunkt der Rekanalisation zu erhalten.^{44, 83} Außerdem bestehen Hinweise, dass eine initial intraarterielle Lyse eine bessere Rekanalisierungsrate erzielt als die systemische Lyse.^{3, 33} Die zeitaufwendige Diagnostik zuvor könnte mittels CTA verkürzt werden, da die native CCT zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung zeitlich nur unwesentlich durch die anschließende CTA verlängert würde. Darüber hinaus würde man zur weiteren

Therapieauswahl eine sehr genaue Darstellung der spezifischen Gefäßsituation mit Ausmaß der Pathologie erhalten und im Rahmen eines multimodalen CT-Programms auch eine Darstellung der bereits erfolgten ischämischen Schädigungen und der noch zu rettenden Penumbra.

Die CTA hat den Vorteil, einen persistierenden Verschluss sicher identifizieren zu können.^{45, 67, 112} Daher stellt sich die Frage, ob die CTA nicht das probate Mittel ist, um den optimalen Modus der Thrombolyseadministration festzulegen. Die Frage nach einer systemisch-intravenösen Lyse gegenüber einer lokal-intraarteriellen Lyse oder einer Kombination aus beidem stellt sich mit dem zunehmend breiteren Anwendungsspektrum der Lyse und dem steigenden Patientenaufkommen. Hier ist insbesondere die so genannte Stufentherapie mit zunächst intravenös applizierter Lyse zu diskutieren. Bei Persistenz der Okklusion könnte die CTA hilfreiche Informationen zur möglichen Erweiterung der Therapie mittels intraarterieller Lyse liefern.^{111, 130} Eine weitere Einsatzmöglichkeit der CTA im Rahmen einer Kombinationstherapie ist die fortschreitende Anwendung mechanischer Therapiemöglichkeiten, wie kathetergestützte Thrombusentfernung oder auch Ballondilatation. Hier könnte die CTA bereits vor Einleitung der Therapie wichtige Informationen über die Beschaffenheit der Pathologie liefern, beispielsweise, ob es sich um einen embolischen Thrombus oder eine zugrunde liegende atherosklerotische Struktur handelt.^{75, 83}

Aufgrund des weiterhin hohen Anteils an Patienten, die einer adäquaten Schlaganfallsdiagnostik innerhalb von viereinhalb Stunden nicht zugeführt werden können, bestehen weiterhin Bestrebungen, die Einleitung einer Thrombolyse innerhalb eines größer gefassten Zeitfensters zu ermöglichen.^{50, 103} Diese Tatsache wurde bereits in einigen Studien reflektiert. Eine Meta-Analyse wies auf einen Vorteil für den Patienten durch eine Lyse auch in einem Zeitfenster bis 6 Stunden hin.¹²² Mit Bezug hierauf sollten in Zukunft weitere Studien zur Nutzbarkeit der CTA für dieses Patientenkollektiv erfolgen, um die Frage zu beantworten, ob dadurch ein erweiterter Patientenanteil von einer

Thrombolyse profitieren könnte. Hierzu dienlich könnte die Mismatch-Bildgebung sein. Eine auf diesem Prinzip basierende Patientenselektion ist bisher für das MRT etabliert. Die Feststellung des Perfusions/Diffusions-Mismatches gibt Hinweise auf die Größe des noch zu rettenden Gewebeareals und somit auch auf individuelle Unterschiede für die bestehenden Behandlungsoptionen. Auf diese Weise könnte das Zeitfenster für einen therapeutischen Eingriff auf individueller Ebene ausgedehnt werden.^{64, 104}

Analog dazu wird derzeit die Möglichkeit der Ausweitung des Therapiefensters mittels multimodaler CT-Untersuchung geprüft. Eingebettet in diese multimodalen Untersuchungsansätze ist die CTA aufgrund ihres hohen spezifischen Nutzens bei der Detektion von akuten Gefäßpathologien. In Kombination mit PCT-Untersuchungen zum cerebralen Blutfluss und Blutvolumen lässt sich eine CT-gestützte Mismatch-Bildgebung erstellen. Dieses CBF-CBV-Mismatch führt zu einer Differenzierung zwischen Infarktkern und Penumbra. Somit existieren viel versprechende Ansätze,¹⁰⁹ um auch CT-basiert zur Feststellung eines individuellen Zeitfensters zur Therapieeinleitung zu gelangen.¹⁰⁴

Ein weiteres zunehmend in Betrachtung kommendes Einsatzfeld der CTA ist die Diagnostik extra- und intrakranieller Gefäßstenosen. Hier kommen als Vorteile die fehlende Invasivität sowie die hohe Spezifität und Sensitivität für intrakranielle Stenosen zum Tragen.^{89, 105} Im Gegensatz zur MR-Angiographie, bei der der Grad der Stenose modalitätsbedingt überschätzt wird, gelingt mittels CTA eine objektive Ausmessung des Gefäßlumens. Dies ist von besonderer Bedeutung aufgrund der zunehmend in den Blickwinkel rückenden Möglichkeit, Stenosen mit einem endovaskulären Stent anzugehen. Mit den Möglichkeiten der Gefäßdarstellung mittels CTA könnte die geeignete Art und Beschaffenheit des Stents festgelegt werden. Erst danach müsste die invasive DSA eingesetzt werden, um in Stentbereitschaft die Gefäßstenosen zu erweitern und den Stent einzubringen. Zudem wird das Einsatzfeld der CTA erweitert durch die Möglichkeit, bei erneutem neurologischen Defizit eine Pathologie im Stent (beispielsweise eine In-Stent Thrombose) verlässlich und mit niedrigem

Aufwand zu detektieren. Letzteres wurde bisher lediglich bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv dargestellt. Jedoch besteht bei möglicherweise zunehmender Einsatzhäufigkeit von Stents ein erhöhter Bedarf an solchen Untersuchungen. Daher sollten weitere Studien durchgeführt werden, die der Fragestellung nachgehen, ob ein bereits prophylaktisches Eingreifen auch bei einer intrakraniellen cerebrovaskulären Gefäßerkrankung einen prognostischen Wert in Bezug auf die Inzidenz eines cerebralen Infarkts haben könnte. Angesichts des hohen Anteils cerebraler Infarkte aufgrund einer lokalen Atherosklerose ist diese Fragestellung von enormer Bedeutung. Hier könnte für die CTA als wenig invasives diagnostisches Mittel ein gänzlich neues Einsatzfeld erschlossen werden.

6. Tabellenverzeichnis

Tab. 1.: Fragenkatalog zur Feststellung des Barthel Indexes	29
Tab. 2.: Klassifikationen der modifizierten Rankin-Skala	30
Tab. 3: Übersicht der Gefäßscore-Modelle	32
Tab. 4: Übersicht der Altersverteilung	36
Tab. 5: Übersicht der Geschlechterverteilung	36
Tab. 6: Übersicht der Verteilung des NIHSS-Scores	37
Tab. 7: Übersicht der Verteilung des mRS-Scores (bei Aufnahme)	38
Tab. 8: Übersicht der Infarktverteilung	39
Tab. 9: Übersicht der Verteilung der Gefäßpathologien	39
Tab. 10: Übersicht systolischer Blutdruck- und Blutzuckerwerte bei Aufnahme	40
Tab. 11: Barthel-Index im Follow-Up.	41
Tab. 12: mRS Score im Follow-Up	42
Tab. 13: Übersicht festgestellter Gefäßpathologien	43
Tab. 14: Übersicht der Korrelation des Auftretens von Gefäßpathologien in der CTA mit der Infarktinzidenz	43
Tab. 15: Darstellung der Infarktinzidenz in Zusammenhang mit der Art der intrakraniellen Gefäßpathologie	44
Tab. 16: Übersicht der Infarktinzidenz in Zusammenhang mit Gefäßpathologien einzelner Gefäßabschnitte	45
Tab. 17: Auftreten eines Infarktes im Zusammenhang mit dem Alter	47
Tab. 18: Auftreten eines Infarktes im Zusammenhang mit dem Geschlecht	47
Tab. 19: Auftreten eines Infarktes in Zusammenhang mit dem NIHSS-Score bei Aufnahme	48
Tab. 20: Auftreten eines Infarktes in Zusammenhang mit dem mRS-Score bei Aufnahme	48
Tab. 21: Infarktinzidenz im Zusammenhang mit Aufnahme-Latenz	49
Tab. 22: Infarktinzidenz in Abhängigkeit von systolischem Blutdruck bei Aufnahme	49

Tab. 23: Infarktinzidenz in Abhängigkeit von Blutzucker im Serum bei Aufnahme	50
Tab. 24: Auftreten einer Behinderung in Abhängigkeit von einer intrakraniellen Gefäßpathologie	51
Tab. 25: Auftreten einer Behinderung in Abhängigkeit von einer Pathologie	52
Tab. 26: Auftreten einer Behinderung in Abhängigkeit des Alters bei Infarkt	52
Tab. 27: Auftreten einer Behinderung in Abhängigkeit des mRS-Scores bei Aufnahme	53
Tab. 28: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit des NIHSS-Scores bei Aufnahme	54
Tab. 29: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit von hypertensiven Blutdruckwerten bei Aufnahme	55
Tab. 30: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit der systolischen Blutdruckwerte bei Aufnahme (Klassen)	55
Tab. 31: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit des Blutzuckers bei Aufnahme	56
Tab. 32: Auftreten einer Behinderung in Abhängigkeit des medianen Blutzuckerspiegel bei Aufnahme	56
Tab. 33: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten, abhängig von einem stark erhöhten Blutzuckerspiegel	57
Tab. 34: Behinderung nach drei Monaten in Abhängigkeit der Aufnahme-Latenz	58
Tab. 35: Auftreten einer Behinderung nach drei Monaten in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Pathologie in den angegebenen Gefäßabschnitten	59
Tab. 36: Multiple Regressionsanalyse für prädiktive Faktoren für Infarkt und Behinderung nach drei Monaten	62
Tab. 37: Übersicht über allgemeine statistische Eigenschaften der angewendeten Summenscores	64
Tab. 38: Infarktinzidenz in Abhängigkeit des Summenscores	65

Tab. 39: Persistenz einer Behinderung nach drei Monaten in
Abhängigkeit vom Summenscore

65

7. Literaturverzeichnis

- 1 Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ (2003) Guidelines for early management of patients with ischemic stroke. *Stroke* 34:1056-1083
- 2 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, et al. (1993) Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 24:35-41
- 3 Agarwal P, Kumar S, Hariharan S, Eshkar N, Verro P, Cohen B, Sen S (2004) Hyperdense middle cerebral artery sign: can it be used to select intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *Cerebrovascular Disease* 17:182-90
- 4 Albers G, Lansberg MG, Norbash AM, et al. (2000) Yield of diffusion-weighted MRI for detection of potentially relevant findings in stroke patients. *Neurology* 54:1562–1567.
- 5 Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, Robinson DJ, Grotta JC; CLOTBUST Investigators. (2004) Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial. *J Neuroimaging*. 14:113-7.
- 6 Alfke K, Jansen O (2001) Zerebrale Ischämie. *Radiologe* 41: 599 - 609
- 7 Arendt A (1972) Altern des Zentralnervensystems. In: Altmann HW, Büchner F, Cottier H, Grundmann E, Hole G, Letterer E, Masshoff W, Meessen H, Roulet F, Seifert G, Siebert G (Hrsg.) *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. Bd. 6. Entwicklung, Wachstum, Geschwülste. Teil 4. Alter, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 480-542
- 8 Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, Cesana G, Dallongeville J, Ducimetriere P, Evans A, Ferrières J, Haas B, Jorgensen T, Tamosiunas A, Vanuzzo D, Wiklund PG, Yarnell J, Kuulasmaa K, Kulathinal S; MORGAM Project. (2009) Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke* 40:2319-26.

- 9 Astrup J, Siesjö BK, Symon L (1981) Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12:723-725
- 10 Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, Barber PA, Parsons M, Darby D, Davis S, Caplan LR, Edelman RE, Warach S (2001) A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet* 357:2095-2099
- 11 Bastianello S, Pierallini A, Colonnese C, Brughitta G, Angeloni U, Antonelli M, Fantozzi LM, Fieschi C, Bozzao L (1991) Hyperdense middle cerebral artery CT sign. Comparison with angiography in the acute phase of ischemic supratentorial infarction. *Neuroradiology* 33:207-211
- 12 Baumgartner RW, Ringelstein EB (1996) Cerebrovascular ultrasound diagnosis. *Ther Umsch.* 53:528-534
- 13 Berlit P (2001) Internistische Ursachen zerebrovaskulärer Erkrankungen. In: Hartmann A, Heiss W-D (Hrsg): *Der Schlaganfall.* Steinkopff, Darmstadt, S 61–87
- 14 Berlit P (Hrsg.) (1999) *Klinische Neurologie.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 15 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2007) *Actilyse.* Fachinformation: 2
- 16 Bonita R, Beaglehole R. (1988) Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 19:1497-1500.
- 17 Bourquain H, Elsner E, Gerber J, Müller A, Straube T, von Kummer R (1998) Prospektiver Wert der frühen CT bei zerebraler Ischämie. *Klin Neuroradiol* 8:135-136
- 18 Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V (2000) Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 7:5-10.
- 19 Brandt T, Knauth M, Wildermuth S, Winter R, von Kummer R, Sartor K, Hacke W (1999) CT Angiography and Doppler Sonography for Emergency Assessment in Acute Basilar Artery Ischemia. *Stroke* 30:606-612
- 20 Brant-Zawadzki M, Heiserman JE (1997) The roles of MR angiography,

- CT angiography, and sonography in vascular imaging of the head and neck. *Am J Neuroradiol.* 18:1820–1825
- 21 Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, Girling DM et al. (1998) Vascular risks and incident dementia: results from a cohort study of the very old. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9:175–180.
 - 22 Breteler MM, Bots ML, Ott A, Hofman A (1998) Risk factors for vascular disease and dementia. *Haemostasis* 28:167–173
 - 23 Brott T, Adams jr. HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M (1989) Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale. *Stroke* 20:864–870
 - 24 Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, Rizzuto A, Azzaro C, Lentini A, Bergamasco B (2004) Stroke in young patients: Etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004 18:154-159
 - 25 Chuang YM, Chao AC, Teng MMH, Wu HM, Lirng JF, Wu ZA, Chiang JH, Hu HH (2003) Use of CT Angiography in Patient Selection for Thrombolytic Therapy. *American Journal of Emergency Medicine* 21:167-172
 - 26 Czlonkowska A, Ryglewicz D, Weissbein T, Baranska-Gieruszczak M, Hier DB (1994) A prospective community-based study of stroke in Warsaw, Poland. *Stroke* 25:547–551.
 - 27 Davis D, Ulatowski J, Eleff S, Izuta M, Mori S, Shungu D, van Zijl P. (1994) Rapid monitoring of changes in water diffusion coefficients during reversible ischemia in cat and rat brain. *Magn Reson Med* 31:454–60.
 - 28 Debais S, Bonnaud I, Giraudeau B, Perrotin D, Gigot JL, Saudeau D, De Toffol B, Autret A (2007) Creation of a regional stroke network in Tours hospital (France): consequences for stroke care and thrombolysis. *Rev Neurol (Paris)* 163:817-22.
 - 29 Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Froment JC, Trouillas P. (2002) Early detection of cerebral arterial occlusion on magnetic resonance angiography: predictive value of the baseline NIHSS score and impact on neurological outcome. *Cerebrovasc Dis.* 13:225-9.

- 30 Diehl RR, Sliwka U, Rautenberg W, Schwartz A (1993) Evidence for Embolization from a posterior cerebral artery thrombus by transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 24:606-608
- 31 Douay X, Lucas C et al (1998) Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 98:124–127
- 32 Droste DW, Jürgens RW, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB (2000) Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 31:920-3
- 33 Ducrocq X, Bracard S, Taillandier L, Anxionnat R, Lacour JC, Guillemin F, Debouverie M, Bollaert PE (2005) Comparison of intravenous and intra-arterial urokinase thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neuroradiol.* 32:26-32
- 34 Dziewas R, Konrad C, Drager B, Evers S, Besselmann M, Ludemann P, Kuhlenbaumer G, Stogbauer F, Ringelstein EB (2003) Cervical artery dissection—clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol.* 250:1179–1184.
- 35 Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, DeLong DM, Fitzek C, Herzau M, Wintermark M, Meuli R, Brazier D, Provenzale JM (2002) CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology* 222:227-236
- 36 Esteban JM, Cervera V (2004) Perfusion CT and angio CT in the assessment of acute stroke. *Neuroradiology* 46:705-715
- 37 Eurostat, Europäische Kommission (2002) Statistiken zu Gesundheit, Eckzahlen für den Bereich Gesundheit 2002. Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, Luxemburg
- 38 Evers S, Koch H-G, Grotmeyer K-H, Lange B, Deufel T, Ringelstein E B (1997) Features, symptoms, and neurological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 54: 1276-1282
- 39 Ezzedine MA, Lev MH, McDonald CT, Rordorf G, Oliveira-Filho, J, Aksoy FG, Farkas J, Segal AZ, Schamm LH, Gonzalez RG, Korosshetz WJ (2002) CT Angiography With Whole Brain Perfused Blood Volume Imag-

- ing: Added Clinical Value in the Assessment of Acute Stroke. *Stroke* 33: 959-966
- 40 Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. (2005) NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 36:2121-5.
- 41 Flacke S, Urbach H, Keller E, Träber F, Hartmann A, Textor J, Gieseke J, Block W, Folkers PJM, Schild HH (2000) Middle Cerebral Artery (MCA) Susceptibility Sign at Susceptibility-based Perfusion MR Imaging: Clinical Importance and Comparison with Hyperdense MCA Sign at CT. *Radiology* 215:476-482
- 42 Friedmann E (1991) Intracerebral hemorrhage. *Stroke* 22:684-691
- 43 Frohlich J (2002) Old and new risk factors for atherosclerosis and development of treatment recommendations. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 29:838–842
- 44 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 282:2003-2011
- 45 Graf J, Skutta B, Kuhn FP, Ferbert A (2000) Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance. *Journal of Neurology* 247: 760-766
- 46 Greaves M (1999) Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 353:1348-1353
- 47 Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V (1999) Assessment of cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100:1481-1492
- 48 Guillon B, Lévy C, Bousser MG (1998) Internal carotid artery dissection: an update. *J Neurol Sci* 153:146–158

- 49 Hacke W (2001) Therapie des ischämischen Insults. In: Hartmann A, Heiss W-D (Hrsg): Der Schlaganfall. Steinkopff, Darmstadt, S 405-438
- 50 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators (2004) Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363:768-74
- 51 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *NEJM* 359:1317-29.
- 52 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagane MH, Hennerici M (1995) Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 274:1017-25.
- 53 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Dávalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P (1998) Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352:1245-51.
- 54 Hartmann A (2001) Klinik des akuten ischämischen Insults. In: Hartmann A, Heiss W-D (Hrsg): Der Schlaganfall. Steinkopff, Darmstadt, S 217-324
- 55 Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. (2000) Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med*. 160:2781–2787
- 56 Heiss A (2001) Klinische Pathophysiologie des ischämischen Insults. In:

- Hartmann A, Heiss W-D (Hrsg): Der Schlaganfall. Steinkopff, Darmstadt, S 104–122
- 57 Hennerici M, Daffersthofer M, Meairs S (2001) Ultraschalldiagnostik extra- und intrakranieller Gefäße. In: Hartmann A, Heiss W-D (Hrsg): Der Schlaganfall. Steinkopff, Darmstadt, S 151-166
- 58 Hennes HJ, Heid F, Steiner Th (1999) Präklinisches Management des Patienten mit Schlaganfall. *Anaesthesist* 48: 858-870
- 59 Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S, Takahashi M. (2002) Prospective evaluation of suspected stenooclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *Am J Neuroradiol.* 23:93-101.
- 60 Hossmann K-A (2001) Experimentelle Pathologie zerebraler Durchblutungsstörungen. In: Hartmann A, Heiss W-D (Hrsg): Der Schlaganfall. Steinkopff, Darmstadt, S 89-102
- 61 Jansen O, Schellinger P, Fiebach j, Hacke W, Sartor K (1999) Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 353: 2036-2037
- 62 Jong I, Taubman K, Schlicht S (2005) Rapid autolysis of pulmonary emboli: a potential cause for apparent false-positive V/Q scintigraphy on non-contemporaneous CTPA findings. *Clinical Nuclear Medicine* 30:818-819
- 63 Jørgensen HS, Nakayama H, Pedersen PM, Kammersgaard L, Raaschou HO, Olsen TS (1999) Epidemiology of stroke-related disability. *Clin Geriatr Med.* 15:785-99.
- 64 Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. (2003) Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 34:2729-35.
- 65 Kilpatrick M, Yonas H, Goldstein S, Kassam A, Gebel J, Wechsler L, Jungreis C, Fukui M (2001) CT-Based Assessment of Acute Stroke CT, CT Angiography, and Xenon-Enhanced CT Cerebral Blood Flow. *Stroke* 32: 2543-2549
- 66 Kloska S, Nabavi D, Gaus C, Nam E, Klotz E, Ringelstein EB, Heindel W

- (2004) Acute Stroke Assessment with CT: Do we need multimodal Evaluation. *Radiology* 233:79 - 86
- 67 Knauth M, von Kummer R, Jansen O, Hähnel S, Dörfler A, Sartor K (1997) Potential of CT Angiography in Acute Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol* 18:1001-1010
- 68 Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR (1998) A prospective community-based study of stroke in Germany – The Erlangen Stroke Project (ESPro). *Stroke*. 29:2501-2506.
- 69 Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ (2006) Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37:1179-83
- 70 Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU. (2002) Incidence, Etiology and Long-Term Prognosis of Stroke. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. 70:657-62.
- 71 Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001) Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-based Study. *Stroke* 31:2735-2740
- 72 König M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L (1998) Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology* 209:85-93
- 73 Koroshetz WJ, Gonzales RG (1999) Imaging stroke in progress: magnetic resonance advances but computed tomography is poised for counterattack. *Annals of Neurology* 46:556-558
- 74 Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T (1999) Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *NEJM* 340:1781-7
- 75 Leary MC, Saver JL, Gobin YP, Jahan R, Duckwiler GR, Vinuela F,

- Kidwell CS, Frazee J, Starkman S. (2003) Beyond tissue plasminogen activator: mechanical intervention in acute stroke. *Ann Emerg Med.* 41:838-46.
- 76 Lev MH, Nichols SJ (2000) Computed tomographic angiography and computed tomographic perfusion imaging of hyperacute stroke. *Top Magn Reson Imaging* 11:273-276
- 77 Liu Y, Karonen JO, Vanninen RL, Nuutinen J, Koskela A, Soimakallio S, Aronen H (2004) Acute Ischemic Stroke: Predictive Value of 2D Phase-Contrast MR Angiography - Serial Study with Combined Diffusion and Perfusion MR Imaging. *Radiology* 231:517-527
- 78 Loh E, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS; Lase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB (1997) Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial Infarction. *NEJM* 336:251-257
- 79 Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC Jr, Lewandowski CA, Kwiatkowski TP. (2000) Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology.* 55:1649-55.
- 80 McCullough LD, Beauchamp NB, Wityk R (2001) Recent Advances in Diagnosis and Treatment of Stroke. *Survey of Ophtalmology* 45:317-330
- 81 Mennel H D (2001) Neuropathologie der zerebralen Durchblutungsstörungen und der intrakraniellen Blutungen. In: Hartmann A, Heiss W-D (Hrsg): *Der Schlaganfall.* Steinkopff, Darmstadt, S 35-60
- 82 Merino JG, Lattimore SU, Warach S (2005) Telephone Assessment of Stroke Outcome is Reliable. *Stroke* 36:232-3
- 83 Molina CA, Saver JL. (2005) Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke.* 36:2311-20.
- 84 Moonis M, Fisher M (2001) Imaging of Acute Stroke. *Cerebrovasc Dis* 11: 143–150
- 85 Nabavi DG, Kloska SP, Nam E-M, Freund M, Gaus CG, Klotz E, Heindel W, Ringelstein EB (2002) MOSAIC: Multimodal Stroke Assessment Using Computed Tomography. *Stroke* 33:2819-2826

- 86 Nakano S (1999) Limitations of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy. *Stroke* 30:1148
- 87 Narayan S M, Cain M E, Smith J M (1997) Atrial fibrillation. *Lancet* 350: 934–950
- 88 Newcommon NJ, Green TL, Haley E, Cooke T, Hill MD (2003) Improving assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke* 34:377
- 89 Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, Lam J, Vittinghoff E, Smith WS, Johnston SC (2008) How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke* 39:1184-8
- 90 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. (2000) Effect of intravenous recombinant tissue plasminogen activator on ischemic stroke lesion size measured by computed tomography. *Stroke*. 31:2912-9.
- 91 O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST (2003) Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2:89-98.
- 92 Ostrow P T, Miller L L (1993) Pathology of small artery disease. *World Neurol* 3:93-103
- 93 Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1999) Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors. *Stroke* 30:2513-2516
- 94 Prokop M (2000) Multislice CT angiography. *Eur J Radiol* 36:86–96.
- 95 Rankin J. (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Scott Med J* 2:200-15.
- 96 Ringelstein E B (2001) Zerebrale Mikroangiopathien. In: Hartmann A, Heiss W-D (Hrsg): *Der Schlaganfall*. Steinkopff, Darmstadt, S 477-502
- 97 Roessner A, Kirkpatrick C J, Schneider J (2001) Gefäße. In: Böcker W, Denk H, Heitz Ph U (Hrsg): *Pathologie*. Urban & Fischer, München Jena, S 465-482

- 98 Roh JK, Kang DW, Lee SH, Yoon BW, Chang KH (2000) Significance of acute multiple brain infarctions on diffusionweighted imaging. *Stroke* 31:688–694.
- 99 Rothwell DM, Bondy SJ, Williams JI (2001) Chiropractic manipulation and stroke: a population-based case-control study. *Stroke* 32:1054–1060
- 100 Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z. (2005) Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 366:1773-1783.
- 101 Rubin GD, Schiau MC, Schmidt AJ, et al. (1999) Computed tomographic angiography: Historical perspective and new state of the art multidetector row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 23 (suppl B1):583–590.
- 102 Schellinger PD, Chalela JA, Khang D-W, Latour LL, Warach S (2005) Diagnostic and Prognostic Value of Early MR Imaging Vessel Signs in Hyperacute Stroke Patients Imaged <3 Hours and Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator *Am J Neuroradiol* 26:618-624
- 103 Schellinger PD, Fiebach JB (2004) Stellenwert moderner CT-Techniken bei der Diagnostik des akuten Schlaganfalls. *Radiologe* 44:380-388
- 104 Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W (2003) Imaging-Based Decision Making in Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Present Status. *Stroke* 34:575-583
- 105 Schellinger PD, Richter G, Kohrmann M, Dorfler A (2007) Noninvasive angiography (magnetic resonance and computed tomography) in the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease. Techniques and clinical applications. *Cerebrovascular Disease* 24 Suppl 1:16-23
- 106 Schenkel J, Weimar C, Knoll T, Haberl RL, Busse O, Hamann GF, Koennecke HC, Diener HC (2003) German Stroke Data Bank Collaboration: R1 – systemic thrombolysis in German stroke units - the experience from the German Stroke data bank. *J Neurol* 250:320-324

- 107 Schievink W I, Mokri B, Whisnant J P (1993) Internal carotid artery dissection in a community, Rochester, Minnesota, 1987-1992. *Stroke* 24:1678 - 1680
- 108 Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindel K, Payer F, Freidel W, Niederkorn K, Lechner H (1992) Magnetic resonance imaging signal hyperdensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol* 49:825 - 927
- 109 Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M, Hacke W, Sartor K (2002) Comparison of CT and CT Angiography Source Images With Diffusion-Weighted Imaging in Patients With Acute Stroke Within 6 Hours After Onset. *Stroke* 33:2426-2432
- 110 Schuierer G, Huk W (1988) The unilateral hyperdense middle cerebral artery: An early CT-sign of embolism or thrombosis. *Neuroradiology* 39:120-122
- 111 Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, Lovblad K, Temperli P, Comelli M, Sztajzel RF (2006) Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography--guided pilot study. *Stroke* 37:1805-9
- 112 Shrier D, Tanaka H, Numaguchi Y, Konno S, Patel U, Shibata D (1997) CT Angiography in the Evaluation of Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology* 18:1011-1020
- 113 Skutta B, Fürst G, Eilers J, Ferbert A, Kuhn FP. (1999) Intracranial Stenoocclusive Disease: Double-Detector Helical CT Angiography versus Digital Subtraction Angiography. *AJNR* 20:791-9.
- 114 Slivka A, Christoforidis G, Bourekas E, Calendine P, Notestine M (2004) Clinical and Imaging Outcomes after Stroke with Normal Angiograms. *Am J Neuroradiol* 26:242-245
- 115 Sylaja PN, Puetz V, Dzialowski I, Krol A, Hill MD, Demchuk AM (2008) Prognostic value of CT angiography in patients with suspected vertebro-basilar ischemia. *J Neuroimaging* 18:46-9
- 116 Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M (2007) Sys-

- tematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol.* 61:501-3
- 117 Taoka T, Iwasaki S, Nakagawa H, Sakamoto M, Fukusumi A, Takayama K, Wada T, Myochin K, Hirohashi S, Kichikawa K (2006) Evaluation of atherosclerotic changes in the intracranial carotid artery using the calcium score obtained on plain cranial computed tomography scan: Correlation with angiographic changes and clinical outcome. *J Comput Assist Tomogr* 30:624-8
- 118 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *NEJM* 333:1581-7
- 119 Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebich JB, Fiehler J, Zaro Weber O, Kucinski T, Juettler E, Ringleb PA, Zeumer H, Weiller C, Hacke W, Schellinger PD, Röther J; MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke. (2006) Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS and NINDS tPA trials. *Stroke* 37:852-858
- 120 Urbach H, Flacke S (2001) Computertomographie und Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall. In: Hartmann A, Heiss W-D (Hrsg): *Der Schlaganfall*. Steinkopff, Darmstadt, S 167-195
- 121 Verro P, Tanenbaum L, Borden N, Sen S, Eshkar N (2002) CT Angiography in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 33:276-278
- 122 Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T (2002) Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford, UK: Update Software
- 123 Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK (2002) Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 59:1381-1387
- 124 Warlow C, et al. (ECST-Collaborative Group) (1998) Randomized trial of

endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet* 351:1379-1387

- 125 Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003) 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 21:1983-92.
- 126 Wildermuth S, Knauth M, Brandt T, Winter R, Sartor K, Hacke W (1998) Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. *Stroke* 29:935–938.
- 127 Winklmeier P, Habscheid W (2004) Schlaganfall - Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 129:1866-1868
- 128 Wintermark M, Meuli R, Braweys P, Reichart M, Bogousslavsky J, Schnyder P, Michel P (2007) Comparison of CT perfusion und angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology* 68:694-7
- 129 Wolfe CDA, Giroud M, Kolominsky-Rabas PL, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, Rudd A (2000) Variations in the incidence and survival of Stroke in 3 areas of Europe. *Stroke* 31:2074-2079.
- 130 Zaidat OO, Suarez JI, Santillan C, Sunshine JL, Tarr RW, Paras VH, Selman WR, Landis DM (2002) Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion. *Stroke* 33:1821-1827

8. Lebenslauf

9. Danksagung

Zunächst möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. D. G. Nabavi, herzlich für die Überlassung des Themas danken und dafür, dass er die Entstehung dieser Arbeit mit großer Geduld begleitet hat. Seine wertvollen Ratschläge und konstruktive Kritik waren mir stets eine große Hilfe.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. B. Ringelstein danke ich für die Unterstützung während der gesamten Entstehungszeit dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. M. Ritter danke ich für seine hervorragende Betreuung und ständige Ansprechbarkeit von der Einarbeitungsphase bis zum Abschluss sowie seine hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung und für die Veröffentlichung des Artikels.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Stroke Unit des Universitätsklinikums Münster für ihre Unterstützung und ausführliche Dokumentation sämtlicher Patientendaten, sowie allen Kolleginnen und Kollegen, die an der Entwicklung der Datenbank der Stroke Unit mitgearbeitet und zahlreiche Telefoninterviews geführt haben, wodurch die Grundlage für diese Arbeit geschaffen wurde.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem Direktor des Instituts für Klinische Radiologie des UKM, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel, für die freundliche Überlassung der CT-Befunde der Patienten. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. S. Kloska für die technischen Informationen zu den eingesetzten Computertomographen. Des Weiteren danke ich den MTRA des IKR für die Erstellung der schriftlichen CT-Angiographiebefunde.

Den Patienten danke ich für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie, für die Zeit, die sie sich für die telefonischen Interviews genommen haben und für viele Anmerkungen und Erzählungen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in allen Abschnitten meines Lebens unterstützen und mir wunderbar zur Seite stehen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Ehefrau von Herzen danken für ihre phantastische Unterstützung und stete Ermutigung während der Entstehung dieser Arbeit und besonders für unseren Sohn Johannes und dafür, dass sie immer für mich da war und ist!

6. Rehabilitation:

6.1. Frührehabilitation:

Wurden Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt ? nein / ja ambulant / stationär,

Dauer in Wochen _____ Einrichtung: _____

→ Wie beurteilen Sie dortige **Krankenpflege**: sehr gut – gut – befriedigend – schlecht – KA

→ Wie häufig war durchschnittlich **KG** erfolgt: mehrmals/d , einmal/d _____ x/Woche

Wie beurteilen Sie dortige **KG**: sehr gut – gut – befriedigend – schlecht – KA

→ Wie häufig war durchschnittlich **Logopädie** erfolgt: mehrmals/d , einmal/d _____ x/Woche

Wie beurteilen Sie dortige **Logopädie**: sehr gut – gut – befriedigend – schlecht – KA

→ Wie häufig war durchschnittlich **Ergotherapie** erfolgt: mehrmals/d , einmal/d _____ x/Woche

Wie beurteilen Sie dortige **Ergotherapie**: sehr gut – gut – befriedigend – schlecht – KA

Wie beurteilen Sie **Rehamaßnahme** insgesamt: sehr gut – gut – befriedigend – schlecht

Kommentar: _____

6.2. jetzige Rehabilitation:

Erhalten Sie noch **KG**: nein, ja _____x/Woche

Erhalten Sie noch **Logopädie** nein, ja _____x/Woche

Erhalten Sie noch **Ergotherapie** nein, ja _____x/Woche

Anderes:

7. Barthel-Index:

	unmögl.	Hilfe	alleine
Nahrungsaufnahme	0	5	10
Baden/Duschen	0	0	5
Körperpflege	0	0	5
An-/Auskleiden	0	5	10
Stuhlkontrolle [-(+)+]	0	5	10
Harnkontrolle [-(+)+]	0	5	10
Toilettenbenutzung	0	5	10
Transfer Bett-Stuhl	0	5/10*	15
Treppensteigen	0	5	10
Gehen in Ebene	0	5/10**	15

*5= massive Hilfe, 10 = leichte Hilfe **5=

Rollstuhl allein, 10 = Gehen mit Hilfe

Gesamtscore: Punkte

8. Rankin Skala

keine Symptome	0
leichte Symptome, keine Behinderung	1
leichte Behinderung, selbständig	2
Behinderung, Gehen allein +, etwas Hilfe	3
Gehen allein -, viel Hilfe	4
bettlägerig, permanente Hilfe erforderlich	5
Tod	6

7. Selbsteinschätzung Lebensqualität:

7.1. Allgemeines: Sind Sie noch krank geschrieben: nein – ja, bis _____

Sind Sie wieder berufstätig: nein - ja, im alten Beruf als, _____

neue Tätigkeit als _____

Hat sich Ihre Wohnsituation geändert: nein – ja, jetzt _____

wohne, wie früher _____

Bekommen Sie Hilfe: nein – ja, von _____

Beruf: nicht eingeschränkt – leicht – mäßig – stark eingeschränkt

Hausarbeit: nicht eingeschränkt – leicht – mäßig – stark eingeschränkt

Freizeit/Soziale Kontakte: nicht eingeschränkt – leicht – mäßig – stark eingeschränkt

Wie schätzen Sie Ihre Lebensqualität ein: (Skala von 0 (schlecht) – 10 (Sehr gut))

Jetziger Trend Gesundheitszustand: konstant/wird besser/wird schlechter - leicht/mäßig/stark

Fragen des Patienten, während des Telefonats:

Bemerkungen zum Telefonat:

Anhang 1: Fragebogen zum Follow-Up Interview

NIH Stroke Scale

1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	(0) Wach , unmittelbar antwortend. (1) Benommen , aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen. (2) Somnolent , bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen. (3) Koma , antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe. <i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (0) beide Fragen richtig beantwortet. (1) eine Frage richtig beantwortet. (2) keine Frage richtig beantwortet.
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) beide Aufforderung richtig befolgt. (1) eine Aufforderung richtig befolgt. (2) keine Aufforderung richtig befolgt.
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	(0) Normal. (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i> (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung. (1) partielle Hemianopsie. (2) komplette Hemianopsie. (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit). <i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i>
4	Facialisparese	(0) normal. (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht). (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden). (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden. <i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.)</i>

		<i>gewertet.</i>
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust. (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.
9	Sprache	(0) normal; keine Aphasie. (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation. (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).
10	Dysarthrie	(0) Normal. (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden. (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie. <i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i>
11	Neglect	(0) Keine Abnormalität. (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten. (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes. <i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i>

Anhang 2: National Institute of Health Stroke Scale

CT-Angio-Protokolle

CT Angiographie	Siemens, Erlangen, Deutschland, EU	
	Sensation 16	Volume Zoom
Detektorkollimation	16 x 0.75 mm	4 x 1 mm
Tischvorschub	6.8 mm	5 mm
Untersuchungsrichtung	caudocranial	caudocranial
Rotationszeit	0.5 sec	0.5 sec.
Field of view	25 cm	25 cm
kV	130	120
mA	120	110
Rekonstruierte Schichtdicke	1 mm	1.25 mm
Rekonstruktionsinkrement	0.8 mm	0.8 mm
Sekundärrekonstruktion	M(aximums-)I(ntensitäts-)P(rojektions)-Rekonstruktionen mit 5 mm Schichtdicke in axialer, koronarer und sagittaler Ebene an Wizard- bzw. Leonardo-Workstation (Siemens, Erlangen, Deutschland, EU)	
Kontrastmittel	Ultravist 300®, Schering, Berlin, Deutschland, EU (300 mg Jodid/ml)	
Menge	80 ml	100 ml
Flußrate	4 ml/s	3 ml/s
CT Angiographie	Philips, Eindhoven, Niederlande, EU	
	Tomoscan AV	
Schichtdicke	1 mm	
Tischvorschub	2 mm	
Untersuchungsrichtung	caudocranial	
Rotationszeit	1 sec.	
Field of view	21 cm	
kV	100	
mA	225	
Sekundärrekonstruktion	M(aximums-)I(ntensitäts-)P(rojektions)-Rekonstruktionen in axialer, koronarer und sagittaler Ebene an Easy-Vison-Workstation (Philips, Eindhoven, Niederlande, EU)	
Rekonstruierte Schichtdicke	3 mm	
Rekonstruktionsinkrement	1 mm	
Kontrastmittel	Ultravist 300®, Schering, Berlin, Deutschland, EU (300 mg Jodid/ml)	
Menge	100 ml	
Flußrate	3 ml/s	

Anhang 3: Technische Informationen der eingesetzten CT-Geräte