

Aus der Neurologischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Platten)

**Voxel-basierte MRT-Analyse zur Untersuchung des
Zusammenhangs von Schlaganfallmuster und Stenosegrad bei
symptomatischer Stenose der Arteria carotis interna**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Felix Martin Benedikt Kahlert
aus
Wiesbaden
2022

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Frau Prof. Dr. med. Kristina Szabo

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	2
1.1 Klassifikation der Schlaganfallursache	2
1.2 Atherosklerose der Arteria carotis interna	3
1.2.1 Stenosegraduierung der Arteria carotis interna	5
1.2.2 Therapie der Carotisstenosen	5
1.2.3 Anwendung der TOAST-Klassifikation.....	6
1.2.4 Problematik im klinischen Alltag	6
1.3 Läsionsmorphologie eines ischämischen Hirninfarktes	6
1.3.1 Lakunäre Hirninfarkte	6
1.3.2 Territoriale Hirninfarkte	7
1.3.3 Hämodynamische Hirninfarkte.....	7
1.4 Infarktmuster bei ACI-Stenosen und -Okklusionen.....	8
1.5 Magnetresonanztomographie der zerebralen Ischämie.....	9
1.6 Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM).....	10
1.7 Fragestellung der Arbeit	11
2 MATERIAL UND METHODEN.....	13
2.1 Studienpopulation.....	13
2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	13

2.2	Präprozessierung der MRT-Aufnahmen	14
2.3	Erstellen der Voxel-based lesion maps	15
2.4	Bestimmung der Infarkt volumina und der Anzahl der Läsionen	15
2.5	Statistische Auswertung	16
2.5.1	Statistische Auswertung der VLSM	16
2.5.2	Statistische Auswertung mittels Liebermeister-Test	16
2.5.3	Auswertung der Volumina und der Anzahl der Läsionen	17
3	ERGEBNISSE	18
3.1	Studienpopulation.....	18
3.2	Darstellung aller ischämischen Läsionen des Kollektivs.....	19
3.2.1	Läsionswahrscheinlichkeiten bei ansteigenden Stenosegraden.....	19
3.2.2	VLSM mit dem Stenosegrad als kontinuierliche Variable	23
3.2.3	Liebermeister-Test.....	23
3.2.4	Vergleich bei einem Schwellenwert des Stenosegrades von 80%	23
3.3	Läsionsvolumina bei unterschiedlichen Stenosegraden	25
3.4	Läsionsanzahl bei unterschiedlichen Stenosegraden.....	26
3.5	Multiple lineare Regressionsanalyse	27
4	DISKUSSION	28
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	28
4.2	Infarktlokalisierung bei symptomatischen ACI-Stenosen	28
4.3	Läsionsvolumina bei symptomatischen ACI-Stenosen	32
4.4	Läsionsanzahl bei symptomatischen ACI-Stenosen.....	33
4.5	Schlussfolgerung.....	34

4.6 Ausblick.....	34
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	36
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	37
7 LEBENSLAUF	44
8 DANKSAGUNG.....	45
9 EIDESTÄTTLICHE VERSICHERUNG.....	46

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ADC	Apparent diffusion coefficient
BET	Brain extraction tool
CAS	Carotid artery stenting
CAW	Circulus arteriosus Willisii
CEA	Carotid endarterectomy
CT	Computertomographie
DICOM	Digital imaging and communications in medicine
DWI	Diffusion-weighted imaging
FDR	False discovery rate
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NPM	Non parametric mapping
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VLSM	Voxel-based lesion-symptom mapping

1 EINLEITUNG

In der westlichen Gesellschaft ist der ischämische Schlaganfall eine der Hauptursachen für Tod sowie für Pflegebedürftigkeit.¹ In 2015 traten in Deutschland 56.982 Todesfälle als Folge einer cerebrovaskulären Erkrankung auf, 6,2% aller Todesfällen entsprechend.² Die Prävalenz, einen Schlaganfall zu erleiden, liegt in Deutschland in der Altersgruppe der 40 bis 79 Jährigen bei 2,9%. Dabei erhöht sich das Risiko grundlegend mit steigendem Alter.^{3, 4} Weltweit ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache.⁵ Man unterscheidet zwei Formen von Schlaganfällen, den ischämische Schlaganfall, der durch einen Gefäßverschluss verursacht wird und deutlich häufiger vorkommt (87%) und den hämorrhagischen Schlaganfall, der sich seltener ereignet (10%) und durch eine Gefäßruptur mit Blutung zumeist in das Hirngewebe (intracerebrale Blutung) oder in den Subarachnoidalraum (subarachnoidale Blutung) entsteht.⁴

1.1 Klassifikation der Schlaganfallursache

Zur Bewertung der wahrscheinlichsten Ätiologie eines ischämischen Schlaganfalls wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt. Die Ursache eines ischämischen Hirninfarktes frühzeitig und einheitlich zu erkennen, ist von großer Relevanz, um die passende Behandlung und Sekundärprophylaxe initiieren zu können. Nicht zuletzt kann man durch eine adäquate medikamentöse Sekundärprävention den weiteren Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen.⁶ In den letzten Jahrzehnten hat sich im klinischen Alltag die Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) -Klassifikation für die Ursachenbestimmung eines ischämischen Schlaganfalls durchgesetzt.⁷

Dieses Klassifikationssystem unterteilt die Schlaganfallätiologie in 5 Gruppen:

- Makroangiopathie (Atherosklerose der großen hirnversorgenden Gefäße),
- Mikroangiopathie (Veränderung der kleinen Gefäßabschnitte im Marklager),
- kardiale Embolie (im Rahmen eines Vorhofflimmerns oder anderer kardialer Erkrankungen),
- andere Ursachen (z. B. Gerinnungsstörungen, Dissektionen und Vaskulitiden),
- unklare Ursachen.

Sind mehrere Ursachen vorhanden bzw. kann keine klare Ursache gefunden werden, wird der Schlaganfall mit „unklarer Ätiologie“ der letzten Gruppe zugeordnet.^{8, 9} Der Einteilung werden Informationen und Befunde aus der klinischen Diagnostik, Laboruntersuchungen, der zerebralen Bildgebung, Echokardiographien und der neurosonologischen Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße zugrundegelegt.⁸ Allerdings zeigt die TOAST-Klassifikation gewisse Limitationen. So konnte gezeigt werden, dass die Interrater-Reliabilität, ein Maß für die Konkordanz der Ergebnisse verschiedener Untersucher, nur mäßig ist. Folglich ist eine exakte Bestimmung der dem Schlaganfall zugrundeliegenden Ursache nicht immer möglich.¹⁰

1.2 Atherosklerose der Arteria carotis interna

Eine Einengung der Arteria carotis interna (ACI) durch arteriosklerotische Wandveränderungen kann symptomatisch oder asymptomatisch sein.^{11, 12} Asymptomatische ACI-Stenosen werden meist als Zufallsbefund entdeckt.¹¹⁻¹³ Bei den unter 60-jährigen Personen beträgt die Prävalenz für eine asymptomatische Carotisstenose etwa 0,5%, bei den über 80-jährigen Personen steigt sie auf etwa 10% an.¹⁴ Das jährliche Risiko, einen Schlaganfall durch eine bislang asymptomatische ACI-Stenose zu erleiden, liegt bei etwa 1%.¹⁵ Mit Zunahme des Stenosegrades steigt aber auch das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis.¹⁴ Das Risiko, bei asymptomatischen ACI-Stenosen einen Myokardinfarkt zu erleiden, liegt dagegen deutlich höher.^{15, 16} Außerdem versterben Patient*innen mit einer Carotisstenose häufiger an einem kardiovaskulärem Ereignis als Patient*innen ohne Stenose. Somit kann die Erkennung der Carotisstenose zusätzlich zu weiteren etablierten Instrumenten zur Risikostratifizierung bei der Prävention eines kardiovaskulären Ereignisses hilfreich sein.¹⁷

Etwa 20% der akuten Schlaganfälle liegt eine symptomatische Stenose der ACI (definiert als eine Stenose > 50%) zugrunde.¹⁸ Folglich ereignen sich ca. 30.000 Carotisstenosen assoziierte Schlaganfälle pro Jahr in Deutschland.¹⁹ Die symptomatische ACI-Stenose manifestiert sich in der Regel mit typischen anhaltenden oder transienten Schlaganfallsymptomen des distalen Versorgungsgebietes im Gehirn.²⁰ Die Zunahme des Stenosegrades der ACI erhöht nicht nur das Risiko einer zerebralen Ischämie, sondern beeinflusst auch die Größe des entstehenden Infarktareals. So zeigt eine Studie von Alagoz et al., dass mit der Zunahme des Stenosegrades auch das Volumen des Infarktgebietes zunimmt.²¹ Ein größeres

Infarkt volumen geht wiederum mit einer schlechteren klinischen Prognose einher.²² Für die Entstehung einer zerebralen Ischämie auf dem Boden einer Carotisstenose werden unterschiedliche Pathomechanismen diskutiert: Einerseits kann sich ein Embolus von Ablagerungen (Plaques) im Bereich Stenose der extrakraniellen ACI lösen und im weiteren arteriellen Flussverlauf ein kleineres Hirngefäß verschließen (embolischer Mechanismus). Andererseits kann es durch die Einengung bzw. den Verschluss der ACI zu einem verminderten zerebralen Blutfluss ipsilateral kommen (hämodynamischer Mechanismus).²³ Bei einer chronischen Minderperfusion des Gehirns aufgrund einer ACI-Okklusion kann durch Bildung von Kollateralkreisläufen, welche meist aus der kontralateralen ACI über den Circulus arteriosus Willisii (CAW) oder aus der ipsilateralen Arteria carotis externa über orbitale Äste gespeist werden, die arterielle Versorgung gewährleistet werden.²³ Bestimmte Umstände, welche die zerebrale Perfusion vermindern, wie zum Beispiel eine Herzinsuffizienz, können in solchen Fällen die Entstehung eines hämodynamischen Infarktes begünstigen.²⁴ Aber auch die Anzahl an Erythrozyten, Thrombozyten und deren Größe beeinflussen das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis.²⁵

Man postuliert, dass die embolische Genese eines Schlaganfall bei einem stenosierenden ACI-Prozess häufiger ist, als die hämodynamische Genese.²⁶ Eine weitere Hypothese besagt allerdings, dass die hämodynamische Störung, die durch die Carotisstenose verursacht wird, zu einer verminderten Clearance von Mikroembolien im mikrovaskulären System der hämodynamischen Grenzregionen bedingt und somit die beiden Pathomechanismen nicht zwingend getrennt werden können.²⁷ Weitere Studien zeigen, dass in einem Teil der Fälle neben einer relevanten ACI-Stenose bei einem ischämischen Insult auch eine weitere potentielle Ätiologie des Insults (z. B. Vorhofflimmern) bestehen kann.¹⁸ Hierbei kann die Unterscheidung, ob die Pathophysiologie der Ischämie kardialer oder arterio-arterieller Genese ist, in Einzelfällen schwierig sein. Selbst die Information aus multimodaler zerebraler Bildgebung und die Anwendung von elaborierten Klassifizierungssystemen, ermöglicht nicht immer eine zuverlässige Unterscheidung der Ätiologie bei Patient*innen mit multiplen potentiellen Schlaganfallursachen.²⁸

1.2.1 Stenosegraduierung der Arteria carotis interna

Zur Untersuchung und Einteilung von arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen der hirnversorgenden Gefäße eignet sich die Methode der Duplex- und Dopplersonographie.^{29, 30} Sie weist eine hohe Sensitivität (> 95%) auf und ermöglicht die genaue Bestimmung des Stenosegrades.^{30, 31} Hierfür orientiert man sich an der in der amerikanischen North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) -Studie verwendeten Graduierungssystematik und beziffert den Stenosegrad prozentual.^{32, 33} Die Graduierung des Stenosegrades ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Stenose (%)		≤ 10	20-40	50	60	70	80	90	Verschluss
Hauptkriterien	B-Bild	+++	+						
	Farb-Doppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum			200	250	300	350-400	100-500	
	Poststenotische systolische Spitzengeschwindigkeit					> 50	> 50	< 30	
	Kollateralen					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien	Diastolische Strömungsverlangsamung					(+)	++	+++	+++
	Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit			+	+	++	+++	(+)	
	Konfetti-Zeichen			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
	Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

Tabelle 1: Graduierungskriterien des Stenosegrades der Arteria carotis interna³³

1.2.2 Therapie der Carotisstenosen

Bei asymptomatischen Carotisstenosen sollte eine medikamentöse Therapie, bestehend aus einem Statin und Acetylsalicylsäure, erfolgen. Ab hochgradigen asymptomatischen Carotisstenosen kann eine Rekanalisation der ACI in Erwägung gezogen werden.³⁴ Bei symptomatischen Carotisstenosen ist ab einer Stenose von > 50 % aufgrund der hohen Rezidivrisikos und demgegenüber geringen Eingriffsrisikos eine Rekanalisation indiziert. Des Weiteren wird bei einer symptomatischen ACI-Stenose auch immer die oben genannte medikamentöse Sekundärprophylaxe durchgeführt.³⁴ Die Rekanalisation der ACI wird entweder operativ mittels einer Carotid endarterectomy (CEA) oder endovaskulär mittels eines Carotid artery stentings (CAS)

durchgeführt.³⁴ Hierbei ist die CEA das Mittel der Wahl, die CAS sollte nur in speziellen Fällen eine Anwendung finden.³⁵ Die Entscheidung über die Art und Zeitpunkt einer Intervention sollte immer nach interdisziplinärer Absprache erfolgen.¹⁸ Die Morphologie der Plaques, welche in der Sonographie dargestellt werden können, sollte bei der Planung einer Intervention mitberücksichtigt werden, da diese das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis beeinflusst.³⁶

1.2.3 Anwendung der TOAST-Klassifikation

Wie in 1.1 bereits erwähnt, stößt die TOAST-Klassifikation auf Limitationen bei der Interrater-Reliabilität. Hinsichtlich des Subtyps der Makroangiopathie besagt die Klassifikation, dass typische ischämische Läsionen in kortikalen oder subkortikalen Prädilektionsgebieten vorhanden sein müssen. Außerdem müssen diese Läsionen laut Definition im CT oder MRT einen Durchmesser von über 1,5 cm erreichen.⁸ Die Anwendung des TOAST-Konzepts auf nur rein bildgebende Untersuchungen führt zu einer Beschreibung für die ACI-Stenose, welches ein Hauptaugenmerk auf die Lokalisation der Läsionen in einem bestimmten Gefäßterritorium legt. Allerdings enthält diese Klassifikation keine morphologische Beschreibung der Läsionskonfiguration.³⁷ Eine Einbeziehung ätiologietypischer Läsionsmuster in die Klassifikation könnte die Genauigkeit der Ursachenbestimmung verbessern.

1.2.4 Problematik im klinischen Alltag

Patient*innen, die eine Konstellation aus einer symptomatischen niedrig- und mittelgradigen Carotisstenosen vorweisen, können den Kliniker zuweilen vor ein therapeutisches Dilemma stellen. Es fehlt an eindeutigen Handlungsempfehlungen, ob bei einer solchen Konstellation eher eine operative Therapie oder die medikamentöse Sekundärprophylaxe gewählt werden sollte. Das Erkennen von typischen Läsionsmustern bei Schlaganfällen, die aufgrund einer Carotisstenose entstehen, könnten bei der Beantwortung dieser Frage hilfreich und somit von klinischer Relevanz sein.

1.3 Läsionsmorphologie eines ischämischen Hirninfarktes

1.3.1 Lakunäre Hirninfarkte

Lakunäre Infarkte entstehen meist durch eine Mikroangiopathie kleiner intrazerebraler Gefäße und machen etwa 25% aller ischämischen Schlaganfälle aus.³⁸⁻⁴⁰ Außerdem

besitzen sie einen kleinen Durchmesser (< 15 mm) und sind subkortikal, oft in Basalganglien, Thalamus, Capsula interna, Corona radiata oder im Hirnstamm, lokalisiert. Sie entstehen als Folge eines Verschlusses einer einzelnen kleinen, langen, perforierenden Arterie.⁴⁰ Etwa 75% der lakunären Infarkte erscheinen klinisch stumm und werden nur neuroradiologisch oder durch eine Autopsie erfasst.^{40, 41} Pathologische Untersuchungen zeigen, dass die Gefäßokklusion ihren Ursprung aus einer Lipohyalinose bei kleineren Gefäßen oder einer Mikroatheromatose bei größeren Gefäßen hat.⁴¹ Bei etwa einem Viertel der Patient*innen mit einem lakunären Infarkt spielen aber auch andere Pathomechanismen eine Rolle wie eine ACI-Stenose oder Herzerkrankungen, die zu einem Embolus führen.⁴²

1.3.2 Territoriale Hirninfarkte

Ein besonderes spezifisches Merkmal des Territorialinfarktes ist das strikte Einhalten der anatomischen Grenzen arterieller Versorgungsgebiete.⁴³ Es liegt immer eine kombinierte Läsion des Kortex und des Marklagers vor, die häufig keil- oder trapezförmig ist.⁴³ Diese Infarkte entstehen durch den embolischen oder thrombotischen Verschluss einer oder mehrerer größerer Hirnarterien.^{44, 45} Die Quelle des Embolus ist dabei meist kardial bedingt, kann aber auch durch eine ACI-Stenose bedingt sein.⁴³ Die häufigsten Territorialinfarkte ereignen sich im Stromgebiet der Arteria cerebri media (ACM). Des Weiteren sind zwei Drittel aller ischämischen Hirninfarkte ACM-Territorialinfarkte.⁴⁶

1.3.3 Hämodynamische Hirninfarkte

Hämodynamische Infarkte werden in Endstrominfarkte und Grenzzoneninfarkte eingeteilt.^{45, 47, 48} Endstrominfarkte befinden sich im distalen Ausbreitungsgebiet der penetrierenden Arterien, auch „letzte Wiese“ genannt; Grenzzoneninfarkte sind zwischen den Versorgungsgebieten von zwei oder drei großen Arterien, welche das Gehirn arteriell versorgen, lokalisiert.^{45, 49} Hämodynamisch bedingte Infarkte sind im Gegensatz zu den Infarkten thromboembolischer Genese eher selten.⁴⁵ Nach pathophysiologischen Kriterien gilt vor allem ein verminderter Perfusionsdruck in den peripheren Hirnarterien als zentrale Ursache.⁴⁵ Dieser verminderte Perfusionsdruck ist vor allem durch Verschluss von Arterien bedingt, wodurch das Gehirn nicht ausreichend versorgt werden kann. Hierbei spielt vor allem, wie in Kapitel 1.2 erläutert, eine hochgradige Stenose der ACI eine Hauptrolle.^{47, 48, 50-53} Weitere

Pathomechanismen wie systemische Hypotension, distale Mikroembolien und lokale Thrombosen sowie Sludge-Phänomene werden diskutiert.⁵³⁻⁵⁵

Grenzstrominfarkte werden in der Literatur überwiegend als kortikale Infarkte zwischen den Territorien der großen arteriellen Versorgungsgebiete beschrieben, die mit kortikalem Schwerpunkt keilförmig in das Marklager reichen.^{45, 50} Die Typisierung dieses Infarkts nach der Läsionsmorphologie im CT oder MRT gestaltet sich schwierig, besonders bei kleinen subkortikalen Infarkten und bei Infarkten an der postulierten Grenze zwischen den Versorgungsgebieten der ACM, der Arteria cerebri anterior und der Arteria cerebri posterior. Da die Grenzverläufe variabel und abhängig sind vom individuellen Versorgungstyp, ist die definitive Abgrenzung zu einem Territorialinfarkt oft nicht möglich.^{56, 57} Grenzzoneninfarkte werden außerdem in kortikale und innere Infarkte unterteilt. Die kortikalen Grenzzoneninfarkte repräsentieren die superfiziellen Infarktgebiete und die inneren Grenzzoneninfarkte die tiefen Infarktgebiete. In Autopsiestudien zeigte sich, dass ca. 10% aller Hirninfarkte Grenzzoneninfarkte sind.⁵⁸ Endstrominfarkte sind morphologisch in der Literatur als einzelne, kettenförmige oder zusammenlaufende Läsionen der weißen Substanz charakterisiert.^{45, 59} Ein Endstrominfarkt geht bei ACI-Stenosen meist mit einem nicht mehr intakten CAW einher.⁴⁵

Van der Zwan berichtete schon im Jahre 1991, dass die arterielle territoriale Blutversorgung gewisser Hirnareale einer viel größeren Variabilität unterliegt als zuvor angenommen. Dies ist meist die Folge einer Veränderung der Hämodynamik in der arteriellen Hirnversorgung und die damit einhergehende Bildung von Anastomosen. Dabei kann es zu einem asymmetrischen Versorgungsmuster zwischen den beiden Hemisphären kommen. Folglich kann auch das Verteilungsmuster einer möglichen Schlaganfalllokalisation bei jedem Menschen variieren.⁶⁰ Somit kann sich die Differenzierung der Schlaganfallmorphologie schwierig gestalten.

1.4 Infarktmuster bei ACI-Stenosen und -Okklusionen

Eine Stenose und Okklusion der ACI kann in der ipsilateralen Hirnhälfte ein heterogenes Infarktmuster aufweisen.^{61, 62} Eine einheitliche Einteilung der Infarktmuster über diverse Studien hinweg, welche diese spezielle Thematik betreffen, wurde bis dato nicht verwendet. Somit fällt aktuell ein Vergleich verschiedener Studien schwer. Bei Okklusionen der ACI zeigte sich in unterschiedlichen Veröffentlichungen, dass der Territorialinfarkt prozentual (etwa 50%) den größten Anteil ausmacht.⁶¹⁻⁶⁴ Als

zweithäufigstes Infarktmuster einer ACI-Okklusion wurde der hämodynamisch bedingte Hirninfarkt ermittelt.^{61, 63} Hierbei kann durch einen gut ausgeprägten Kollateralkreislauf die Prävalenz eines Grenzzonen- oder Endstrominfarkts gesenkt werden.⁶⁵ Laut einer Studie von Szabo et al.⁶¹ gehen hochgradige Stenosen (> 70%) meist mit hämodynamischen oder laut Lee et al.⁶² mit subkortikalen Infarkten einher. Laut Tsiskaridze et al. wurde bei Patient*innen mit einer ACI Stenose von 90-99% ebenfalls ein Trend zu hämodynamisch bedingten Infarkten gezeigt.⁶⁶ In einer weiteren Studie von Kastrup et al. wurde bei Stenosen über 70% festgestellt, dass ein Läsionsmuster mit multiplen Infarktarealen häufiger vorkommt als ein Läsionsmuster mit nur einem solitärem Gebiet.⁶⁷ Stenosen unter 70% zeigen laut der Studie von Szabo et al. ein sehr heterogenes Muster. Hierbei wurden meist einzelne disseminierte Infarkte oder subkortikale Infarkte ausfindig gemacht.⁶¹ In einer Studie von Lee et al. hingegen überwiegen bei niedriggradigen Stenosen die subkortikalen Infarkte.⁶² Neben dem Grad der Stenose der ACI spielt auch die Lokalisation der Stenose eine wichtige Rolle für die Läsionsmorphologie. So zeigte sich in einer Studie, dass eher distal gelegene Plaques zu größeren ischämischen Läsionen führen. Die vorrangig proximal gelegenen Plaques führen dagegen zu kleineren verstreuten Infarktmustern. Außerdem konnte in dieser Studie belegt werden, dass auch der Winkel zwischen der ACI und der Arteria carotis communis die Läsionsmorphologie beeinflusst.⁶⁸

1.5 Magnetresonanztomographie der zerebralen Ischämie

Neben der CT hat sich als weiteres Mittel in der Schlaganfalldiagnostik die MRT-Untersuchung etabliert. Diese zeigt vor allem Stärken in der hohen örtlichen Auflösung und in der Detektion der ischämischen Läsionen in der Frühphase des Schlaganfalls.⁶⁹ Eine vollständige kraniale MRT Untersuchung bei Schlaganfallpatient*innen beinhaltet eine Diffusion weighted imaging (DWI-) Sequenz, eine Fluid-attenuated inversion recovery Sequenz, eine blutungssensitive Sequenz (Gradientenecho) sowie die Durchführung einer Perfusion weighted Image Sequenz und einer Angiographie.⁷⁰ Die Durchführung solcher MRT-Sequenzen dauert zwischen 10-15 Minuten.⁷¹ Hierbei kommt der DWI-Sequenz eine besondere Bedeutung zu.^{72, 73} Die DWI-Sequenz kann das ischämische Hirnareal bereits bis zu 11 Minuten nach Beginn des Schlaganfalls darstellen.⁷⁴ Man geht davon aus, dass das Signal bei dieser MR-Technik durch die Molekularbewegungen von Wassermolekülen im Extrazellulärraum beeinflusst wird. In einem zytotoxischen Ödem, welches in Folge eines ischämischen Hirninfarkts

entsteht, kommt es zu einer verminderten Diffusion der Wassermoleküle. Diese Diffusionsstörungen werden hyperintens dargestellt. Mit Hilfe der Apparent Diffusion Coefficient (ADC)-Werte wird die Diffusionsstörung quantifiziert. Die daraus resultierenden Werte der Diffusionsstörungen erscheinen in der ADC-Aufnahme hypointens.^{71, 75} Die Abbildung 1 zeigt Beispiele für unterschiedliche Infarktmuster in der DWI im Rahmen einer zerebralen Ischämie.

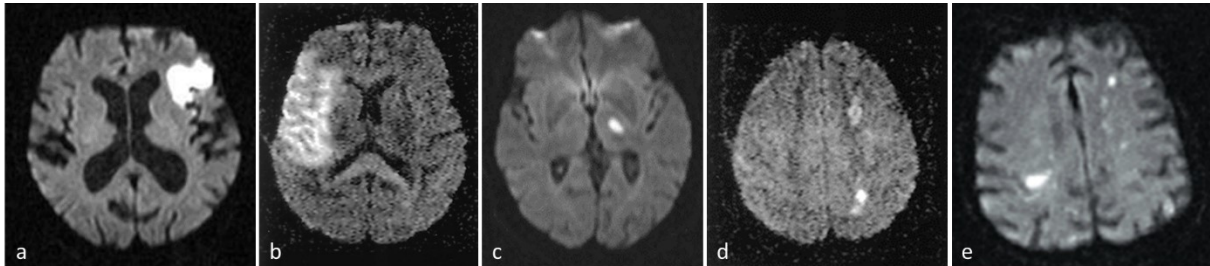


Abbildung 1: Beispiele für unterschiedliche Infarktmuster in der DWI: Kleiner (a) und großer (b) Territorialinfarkt, lakunäre Ischämie (c), Ischämie in hämodynamischen Risikozonen (d), Ischämie im Rahmen einer kardialen Embolisierung (e).

1.6 Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM)

Im Jahre 2003 wurde erstmals die Technik des Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) publiziert, anhand derer ein statistischer Zusammenhang von Symptomen von Patient*innen und der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer Läsion in einem bestimmten Voxel hergestellt wird.⁷⁶ VLSM testet für jedes Voxel, ob Patientin*innen mit einer (zum Beispiel) ischämischen Läsion im jeweiligen Voxel eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines bestimmten (fokalen) Symptoms aufweisen als Patient*innen, die in diesem Voxel keine Schädigung aufweisen. Diese Methodik dient in erster Linie dem besseren Verständnis von Schlaganfalllokalisation und bestimmten klinischen Symptomen oder anderen messbaren klinischen Parametern. Dies trifft sowohl auf korrelative Zusammenhänge in kontinuierlichen Variablen zu als auch auf Unterschiede zwischen zwei klinisch distinkten Gruppen bezüglich des Läsionsmusters. Im Gegensatz zur klassischen Anwendung der Methode, bei der jeweils ein kontinuierlich oder primär ausgeprägtes Symptom z. B. eines Schlaganfalls oder einer entzündlichen Erkrankung auf seine statistischen Eigenschaften bezüglich des Läsionsmusters untersucht wird, soll in der vorliegenden Arbeit nun der Stenosegrad als klinisches Ausprägungsmerkmal zu diesem Zwecke benutzt werden. Um die deskriptive Unterscheidung des Schlaganfallmusters zu

vermeiden, können mittels des VLSM die Läsionsmuster der Schlaganfälle verschiedener Patient*innen visualisiert und objektiviert werden.⁷⁷ Hier liegt vor allem ein Hauptaugenmerk auf der Lokalisation und auf der Frequenz der Läsionen. Hierbei wird eine Statistik pro Voxel berechnet, welche später mit verschiedenen Methoden für multiples Testen korrigiert wird. Mit Hilfe eines solchen Mapping werden neurologische Syndrome wie zum Beispiel der Schlaganfall basierend auf der anatomischen Grundlage besser verstanden.⁷⁷

Ausgangspunkt der statistischen Analyse für dieses Projekt waren die DWI-MRT Sequenzen des Patientenkollektivs, welche segmentiert, auf das anatomische Bild coregistriert und schließlich auf das Montreal Neurological Institute (MNI)- Atlas bzw. template normalisiert wurden.⁷⁸ Die DWI-MRT Sequenzen sind für eine VLSM prädestiniert, da bei diesen einerseits die Läsionen früh sichtbar sind und andererseits aufgrund des hohen Kontrastes gut zwischen gesundem und akut infarziertem Gewebe differenziert werden kann.^{67, 79, 80} Außerdem sind kleine, verteilte, akute Läsionen besser erkennbar als in einer konventionellen MRT Sequenz.⁸¹ Es ist zudem bereits wiederholt gezeigt worden, dass mittels DWI klinisch relevante Informationen über die Ätiologie und Pathophysiologie eines Schlaganfalls gewonnen werden können.⁶⁷ Folglich kann die Analyse von DWI-Bildern wertvolle Hinweise auf die Schlaganfallätiologie liefern.⁸²⁻⁸⁴ Dieser diagnostische Beitrag kann bei der Ursachensuche eines Hirninfarkt behilflich sein und somit auch die Therapieentscheidung erleichtern.^{67, 83, 84}

1.7 Fragestellung der Arbeit

In den verschiedenen in der Einleitung aufgeführten Studien konnte keine strikte Assoziation zwischen dem zerebralen Läsionsmuster und dem Stenosegrad der ACI dargestellt werden. Da unterschiedliche Arbeitsgruppen verschiedene vordefinierte Läsionsmuster verwendeten, ist als einer der möglichen Gründe für eine solche fehlende Assoziation die Heterogenität in der visuellen Beurteilung der Läsionsmuster zu vermuten. Weiterhin gab es wiederholt Befunde, die dafür sprechen, dass im Rahmen eines Schlaganfalls verschiedene Läsionsmuster zeitgleich nebeneinander auftreten können.⁶⁴ Dennoch gibt es aus größeren Publikationen eindeutige Ergebnisse, die dafür sprechen, dass der Stenosegrad die Größe und die Lokalisation eines Schlaganfalls bei einer symptomatischen ACI-Stenose mitbestimmt.⁶¹ Allerdings bestimmte hier vor der Analyse eine Expertenklassifikation das vorherrschende

Schlaganfallmuster, was möglicherweise ein Selektionsbias bedingt, da einige Muster zwischen zwei der vordefinierten Muster liegen können. Eine Darstellung, die alle Läsionen betrachtet, wäre folglich von Vorteil. Interessant wäre weiterhin eine Unterteilung des Stenosegrades mit den Schwellenwerten 70%, 80% und 90%, da diese in früheren Arbeiten häufig als hochgradige zusammengefasst wurden.

Folglich ist das Ziel dieser Studie mit Hilfe eines VLSM die Frage zu untersuchen, ob es tatsächlich stereotype Infarktmuster korrelierend zu dem Grad der Stenose der ACI gibt. Im Detail interessieren folgende Fragestellungen:

- Lassen sich mittels der VLSM-Analyse Unterschiede in der Infarktlokalisierung von ischämischen Schlaganfällen bei unterschiedlichen Stenosegraden einer höhergradigen symptomatischen ACI-Stenose zeigen?
- Verursachen zunehmend höhergradige ACI-Stenosen unterschiedliche Infarktmuster bezogen auf die Anzahl der einzelnen Läsionen und auf das Gesamtinfarktvolumen?

Die Beantwortung dieser Fragen könnte bei der ätiologischen Einordnung eines Schlaganfalls behilflich sein und die unterschiedlichen Therapiekonzepte einer ACI-Stenose zum Positiven beeinflussen. Außerdem erhoffen wir uns Erkenntnisse zum besseren Verständnis der Schlaganfallpathophysiologie vor dem Hintergrund des Zusammenspiels unterschiedlicher Mechanismen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienpopulation

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde auf die Schlaganfalldatenbank der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim zurückgegriffen. Die Datenbank erfasst zahlreiche klinische Informationen über Patient*innen, die auf der Schlaganfallstation behandelt werden. Neben allgemeinen Daten der Patient*innen, Informationen zu Anamnese, Diagnose und klinischem Verlauf werden die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen dokumentiert. In die retrospektive Analyse wurden Patient*innen einbezogen, bei denen im Zeitraum von 2007 bis 2017 sowohl der bildmorphologische Nachweis eines akuten ischämischen Schlaganfalls mittels MRT als auch eine hochgradige und – in der klinischen Bewertung – symptomatische Stenose der ipsilateralen ACI vorlagen. Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission genehmigt (Ethikvotum Nr. 2013-813R-MA).

2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Bei allen eingeschlossenen Patient*innen lag ein ischämischer Schlaganfall vor, dessen Ursache mit großer Wahrscheinlichkeit eine hochgradige Stenose der ACI war. Aus den Untersuchungsprotokollen der durchgeführten Duplex- und Dopplersonographien entnahmen wir den entsprechenden Stenosegrad der ipsilateralen ACI, dokumentiert in Prozent nach (siehe 1.2.1). Dieser sollte mindestens 70% betragen. Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss der Patient*innen in die Studie war das Vorhandensein einer Bildgebung des gesamten Kopfes in axialer Schichtung mittels MRT. Hierbei mussten sowohl eine T1-gewichtete Aufnahme in hoher Auflösung als auch DWI-MRT Sequenzen vorhanden sein.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit bihemisphärischen oder hämorrhagischem Schlaganfall, einer Carotis-Dissektion oder konkurrierenden Schlaganfallursachen (z. B. Vorhofflimmern). Patient*innen, bei denen die Daten der MRT-Untersuchung aufgrund technischer oder untersuchungsbedingter Artefakte (z. B. Bewegungsartefakte) nicht in ausreichender Qualität vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patient*innen, bei denen eine ACI-Stenose < 70% oder eine komplette Okklusion vorlag, wurden nicht für die Studie berücksichtigt.

Für eine detaillierte Beschreibung des Patientenkollektivs siehe 3.1.

2.2 Präprozessierung der MRT-Aufnahmen

Die MRT Aufnahmen aller in die Studie eingeschlossenen Patient*innen wurden im Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Format vom lokalen Server der Radiologie heruntergeladen und abgespeichert. Es wurde darauf geachtet, dass die DWI-Aufnahmen und die T1-Aufnahmen die gleichen Aufnahmeparameter beinhalteten und in einer Untersuchung entstanden sind.

Die DICOM Dateien wurden in Neuroimaging Informatics Technology Initiative Format mittels dcm2niix (<https://github.com/rordenlab/dcm2niix>) konvertiert. Unter den DWI-Aufnahmen wurden Aufnahmen ausgesucht, die einen b-Wert von 1000 s/mm² aufwiesen. Hier zeigte sich die Infarktregion besonders hyperintens. Darauf folgte eine Coregistrierung der DWI-Aufnahmen mit den dazugehörigen anatomischen T1-Aufnahmen. Bei den T1-Aufnahmen wurden Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo Sequenzen verwendet. Diese Sequenzen weisen eine gute Abgrenzung zwischen weißer und grauer Substanz auf.⁸⁵ Nach der Coregistrierung erfolgte die Normalisierung der anatomischen Bilder auf das MNI-Standardtemplate. Hierbei wurde das Paket ANTS benutzt und die Transformationsmatrix, welche durch diese Prozedur generiert wurde, auf das coregistrierte DWI-Bild angewendet.⁸⁶ Durch dieses Verfahren wird die individuelle Neuroanatomie des jeweiligen Patienten bzw. der jeweiligen Patientin auf eine vergleichbare Struktur gebracht.⁸⁷ Außerdem wurden alle Strukturen, die das Gehirn umgeben und für diese Studie nicht von Relevanz waren, wie beispielsweise die Orbitae und die Schädelkalotte, mittels des BET- Tools des „FSL- Pakets“ (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) entfernt.⁸⁸ In einem weiteren Schritt wurden die hyperintensiven Voxel bzw. die Infarktregionen der einzelnen Aufnahmen segmentiert. Die markierten Regionen ergaben eine „binäre Lesions maps (Läsionskartierungen)“. Fehlsegmentierungen wurden manuell mit Hilfe der Programme FSLeves und 3dSlicer (<https://www.slicer.org/>) korrigiert. Hierbei wurden versehentlich im Rahmen des automatisierten Algorithmus fehlidentifizierte Voxel gelöscht und nicht-markierte Schlaganfalltypische hyperintense Voxel der Läsionskartierung hinzugefügt. Anschließend erfolgte eine Kontrolle durch eine Expertin (KS). In einem letzten Schritt wurden alle markierten linkshemisphärischen Läsionen in die rechte Hemisphäre gespiegelt. Für diesen Schritt wurde die Software

Statistical Parametric Mapping (SPM) Imagecalculator (SPM 12; version 7487, The Wellcome Trust) verwendet.

Diese Schritte sind in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt.

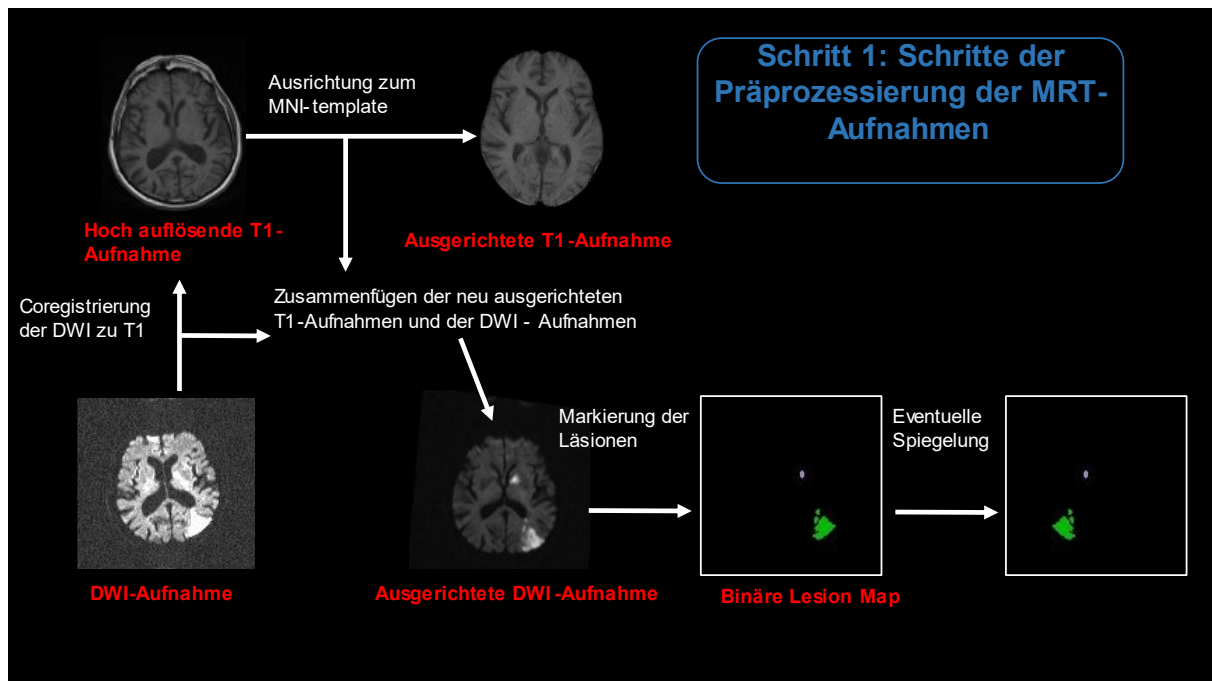


Abbildung 2: Präprozessierung der MRT-Aufnahmen

2.3 Erstellen der Voxel-based lesion maps

Das Patientenkollektiv wurde anschließend nach dem Stenosegrad in 3 verschiedene Gruppen (> 70%; > 80%; > 90%) aufgeteilt. Für jede Subgruppe wurden die Lesion maps der Patient*innen mittels FSLmaths addiert und durch die Größe der Subgruppe dividiert. Diese Karten stellen die relative Häufigkeit als Schätzung für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Läsionen in einem Voxel für die jeweilige Subgruppe farblich dar. Dabei fand eine neue Unterteilung der Subgruppen statt. So wurden zwei Subgruppen gebildet mit einem Schwellenwert des Stenosegrades von 80%. Nachfolgend wurden die Läsionsmuster der Subgruppen verglichen und auf einen signifikanten Unterschied geprüft.

2.4 Bestimmung der Infarkt volumina und der Anzahl der Läsionen

Des Weiteren wurde mittels FSLstats das Gesamtvolumen des Infarktgebietes jedes einzelnen Patienten bzw. jeder einzelnen Patientin berechnet und in Voxel und mm^3 angegeben. Die Infarktvolumina wurden für jede Subgruppe ermittelt. Weiterhin wurde

das Infarktmuster der einzelnen Patient*innen in Einzelläsionen aufgeteilt. Eine Läsion wurde als Einzelläsion charakterisiert, wenn sie mit keiner anderen Läsion über die Seite, die Kante oder die Ecke eines Voxels verbunden war. Jeder Patient bzw. jede Patientin hatte somit eine bestimmte Anzahl an Einzelläsionen. Diese Läsionsanzahl wurde für jede Subgruppe ermittelt.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm NiiStat-Software package (Version 1.1, McCausland Center of Brain Imaging, University of South Carolina), dem Non-parametric Mapping (NPM) (McCausland Center for Brain Imaging, University of South Carolina, CA, USA) und JMP (Version 14.2.0; Firma SAS, Cary, USA).

2.5.1 Statistische Auswertung der VLMS

Die Auswertung erfolgte mittels der NPM-Software. Hierzu wurde die Gesamtgruppe analysiert und die Stenosegraduierung als kontinuierliche Variable zu relativer Statistik herangezogen. Aufgrund der Softwarestruktur des Programmes wurde hierzu die Stenosegraduierung invertiert (1 minus Stenosegrad), weil die Software lediglich einen einseitigen p-Wert berechnet.

2.5.2 Statistische Auswertung mittels Lieberman-Test

Im Rahmen einer binarisierten Subgruppenanalyse anhand der oben skizzierten Einteilung in Subgruppen und anhand der Stenosegraduierung wurde die ebenfalls in NPM implementierte Lieberman-Test herangezogen, welche im Gegensatz zur kontinuierlichen Statistik keine relativen Zusammenhänge mit kontinuierlichen Variablen sondern signifikante Unterschiede zwischen 2 Subgruppen anzeigen kann. Der Lieberman-Test fungiert hier am ehesten im Sinne einer Vier-Felder-Tafel zweier binär verteilter Variablen pro Voxel:

- 1.) Ein Voxel gehört zu einer Läsion oder es gehört nicht dazu
- 2.) Subgruppenzuordnung

Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

Aufgrund der voxelweisen Berechnung der Statistik erfolgte eine Korrektur für multiples Testen mit Hilfe des False Discovery Rate (FDR) Verfahrens (Benjamini-Hochberg- Korrektur) anhand der berechneten Einzel-p-Werte.^{87 89} Um zu eruieren, ob

ein Voxel statistisch gesehen häufiger oder weniger häufig in der beobachteten Subgruppe von einer Läsion betroffen ist, wurden zudem mit NPM Z-Maps erstellt, welche eine Transformation der Häufigkeitsverteilung von Läsionen pro Voxel darstellen und somit die Aussage der Richtung der Abweichung zulassen, während der Liebermeister-Test lediglich eine Signifikanz ohne Richtungsinformation anzeigt.

2.5.3 Auswertung der Volumina und der Anzahl der Läsionen

Bei dieser Auswertung handelt es sich um eine explorative Analyse, daher wurde auf eine Bonferroni-Adjustierung des Signifikanzniveaus verzichtet. Die totalen Infarkt volumina und die Anzahl an Einzelläsionen der Subgruppen wurden verglichen und signifikante Unterschiede ermittelt. Schließlich wurde jeweils ein Kruskal-Wallis-Test angewandt mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ und 2 degrees of freedom. Außerdem wurde durch eine multiple lineare Regression geprüft, ob die beiden Variablen (Anzahl an Einzelläsionen und die totale Größe des Infarktvolumens) in einem signifikanten Zusammenhang zur Größe der ACI-Stenose stehen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

Aus 261 Patient*innen, die im Zeitraum von 2007 bis 2017 unter der Diagnose einer symptomatischen ACI-Stenose in der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim erfasst wurden, konnten nach Anwendung der für die Fragestellung relevanten Ein- und Ausschlusskriterien ein Studienkollektiv von 149 Patient*innen in die finale Läsionsanalyse und statistische Auswertung einbezogen werden. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Studiendaten der Studienpopulation.

	N (%)	Mittelwert	SD
Alter (in Jahren)	--	68,9	10,2
Geschlecht (männlich)	101 (67,8)	--	--
Betroffene Hemisphäre (rechts)	85 (57,1)	--	--
Klinischer Schweregrad			
-NIHSS bei Aufnahme	--	3,9	4,6
-NIHSS bei Entlassung	--	2,8	4,6
Therapie:			
-intravenöse Thrombolyse	31 (20,8)	--	--
-mechanische Thrombektomie	1 (0,7)	--	--
-Thrombendarterektomie der ACI	116 (77,9)	--	--
Gefäßrisikofaktoren:			
-Arterielle Hypertonie	120 (80,5)	--	--
-Diabetes mellitus	47 (31,5)	--	--
-Hyperlipidämie	91 (61,1)	--	--
-Nikotinkonsum	56 (37,6)	--	--
Vaskuläre Vorerkrankungen			
-transiente ischämische Attacke	4 (2,7)	---	---
-Schlaganfall	28 (18,8)	---	---
-Myokardinfarkt	26 (17,5)	---	---
-periphere AVK	20 (13,4)	---	---
Legende: N: Anzahl; SD: Standardabweichung; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, ACI: Arteria carotis interna; AVK: arterielle Verschlusskrankheit			

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Gesamtpopulation (N=149)

Die Größen der im Vorfeld definierten Subgruppen des Kollektivs anhand eines bestimmten Stenosegrades der ACI sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Stenosegrad gemäß NASCET-Definition	N (%)
Stenosegrad als kontinuierliche Variable	
> 70%	76 (51%)
> 80%	55 (37%)
> 90%	18 (12%)
Stenosegrad als binarisierte Variable	
< 80%	76 (51%)
≥ 80%	73 (49%)
<u>Legende:</u> N: Anzahl; NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial	

Tabelle 3: Größen und Subgruppen entsprechend Stenosegrad

3.2 Darstellung aller ischämischen Läsionen des Kollektivs

3.2.1 Läsionswahrscheinlichkeiten bei ansteigenden Stenosegraden

In den folgenden Abbildungen ist in den jeweiligen 18 axialen Schnittbildern die Wahrscheinlichkeitsverteilung für eine Läsion im Gesamtareal (Summenmap aller Läsionen) der segmentierten Ischämien des Kollektivs - gruppiert nach den Stenosegraden > 70%, > 80% und > 90% - und mittels einer Heatmap dargestellt. Die Farbkodierung zeigt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit, im jeweiligen Voxel eine ischämische Läsion in der Gruppe zu erwarten ist. Es folgt die Beschreibung der betroffenen Areale anhand visuell zugeordneter anatomischer Regionen.

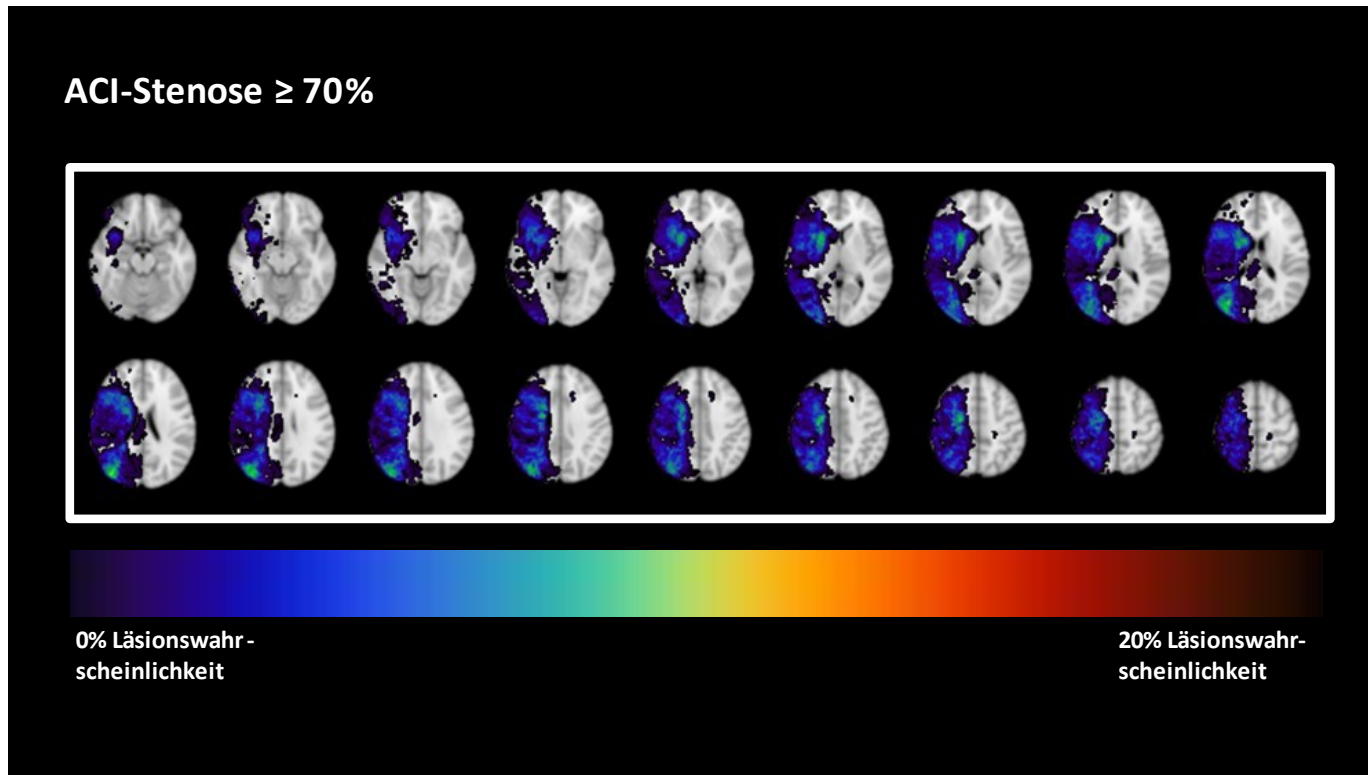


Abbildung 3: Läsionswahrscheinlichkeiten bei einem Stenosegrad der ACI $\geq 70\%$

In der Subgruppe $\geq 70\%$ (Abbildung 3) zeigen sich die höchsten Wahrscheinlichkeiten einer Ischämie vor allem in der grauen und weißen Substanz des Lobulus parietalis superior, des Gyrus angularis des Lobus parietalis und des Gyrus temporalis medius. Diese Regionen können teilweise visuell den klassischen Grenzzonengebieten zugeordnet werden. Auch im Bereich der Basalganglien und des Thalamus finden sich Areale mit einer etwas erhöhten Läsionswahrscheinlichkeit.

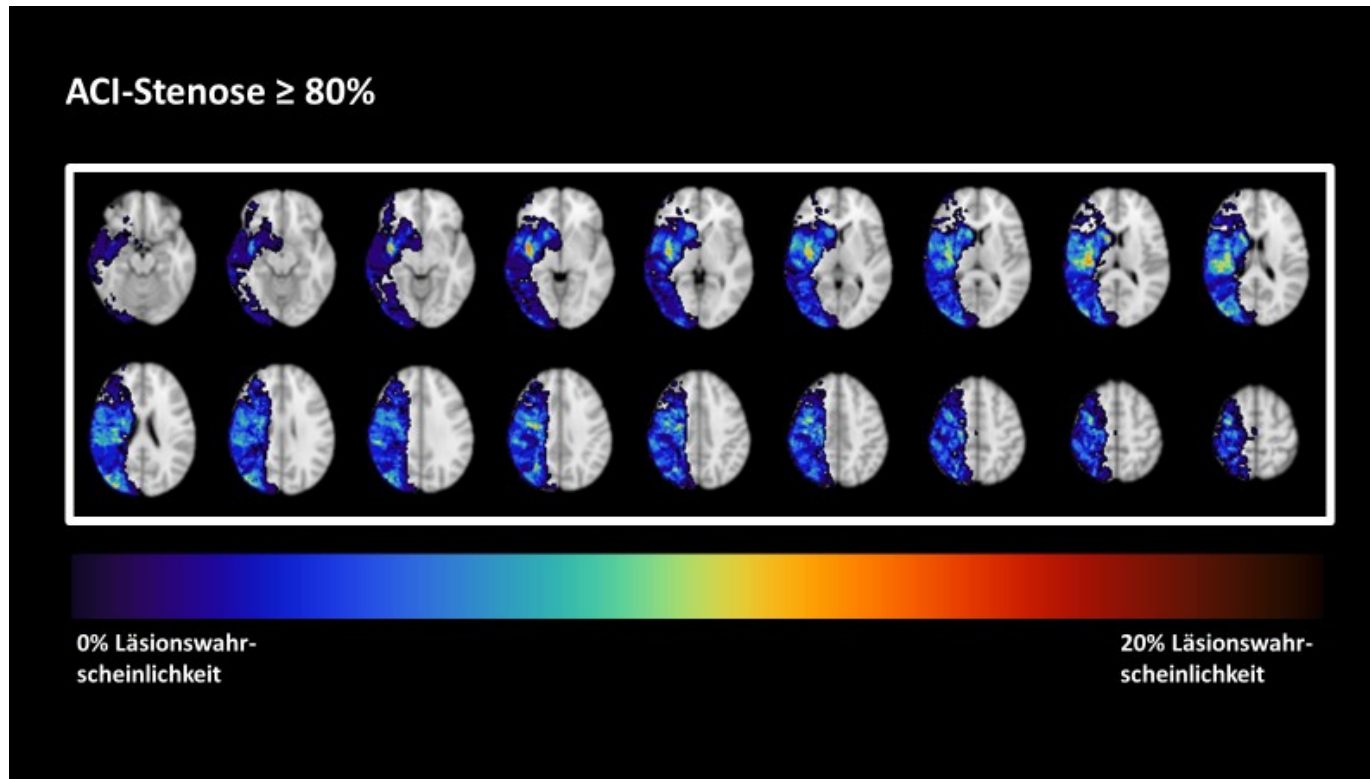


Abbildung 4: Läsionswahrscheinlichkeiten bei einem Stenosegrad der ACI $\geq 80\%$

In der Subgruppe von $\geq 80\%$ (Abbildung 4) sind im Bereich der Basalganglien und des Thalamus Areale mit erhöhter Läsionswahrscheinlichkeit zu finden. Die Insula und das Operculum in der Temporalregion zeigen ebenfalls erhöhte Läsionswahrscheinlichkeiten, einem territorialen Muster folgend. Weiterhin sind in der tiefen und hinteren Grenzzone Regionen mit erhöhter Infarkt Wahrscheinlichkeit zu erkennen.

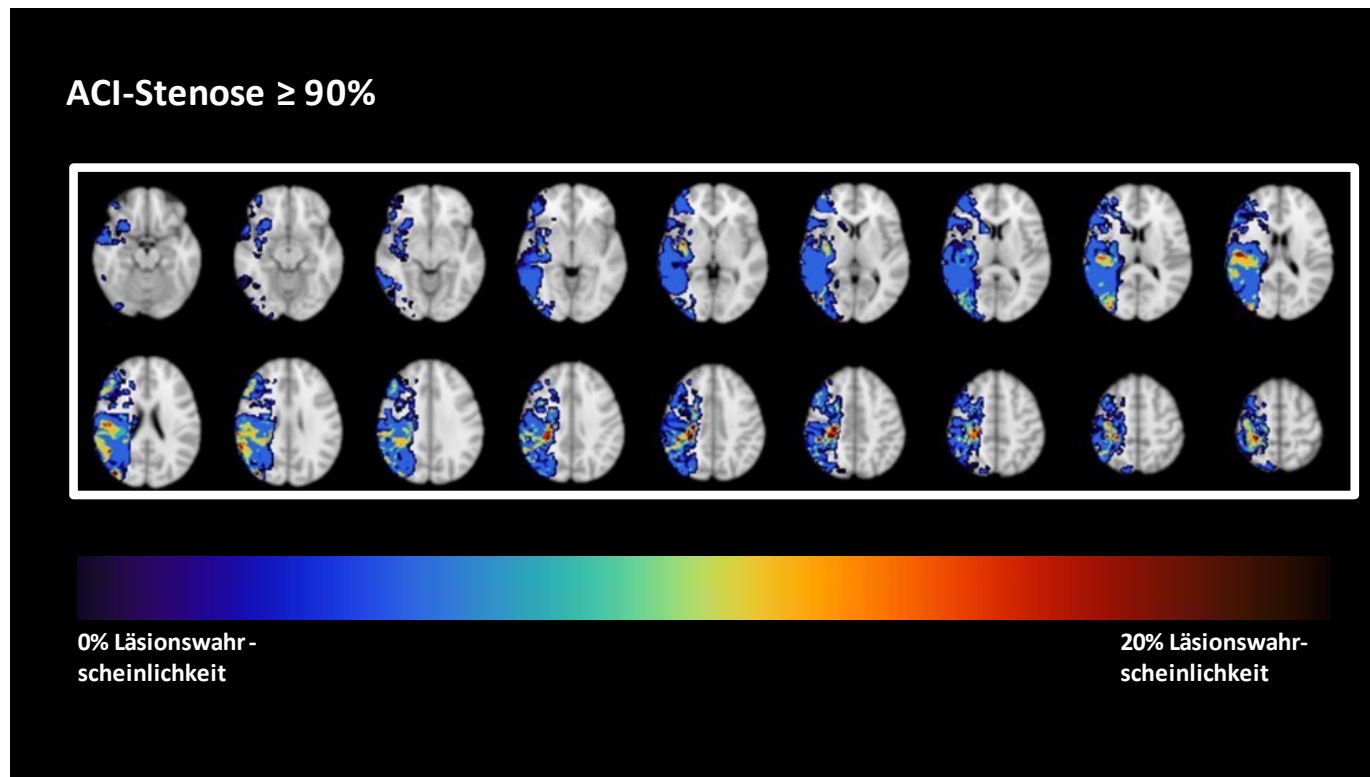


Abbildung 5: Läsionswahrscheinlichkeiten bei einem Stenosegrad der ACI $\geq 90\%$

Areale mit einer erhöhten Läsionswahrscheinlichkeit finden sich bei einem Stenosegrad der ACI von $\geq 90\%$ (Abbildung 5) hauptsächlich im Bereich des Thalamus sowie lateral des Hinterhorns des Seitenventrikels. Außerdem ist in der Abbildung in der weißen und grauen Substanz des Gyrus temporalis superior und des Gyrus angularis eine erhöhte Läsionswahrscheinlichkeit ersichtlich. Weitere erhöhte Läsionswahrscheinlichkeiten befinden sich in den kranialen Schnittbildern oberhalb des Seitenventrikels am Cortex, passend zur tiefen hämodynamischen Risikozone.

3.2.2 VLSM mit dem Stenosegrad als kontinuierliche Variable

In der kumulativen Analyse zeigte sich nach Korrektur für multiples Testen keine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen Voxeln der Gesamtläsion und dem invertierten Stenosegrad.

3.2.3 Liebermeister-Test

Die Läsionsmuster der Subgruppen mit den Stenosegraden von 70%, 80% und 90% wurden jeweils durch einen separaten Liebermeister-Test ($p < 0,05$, FDR korrigiert) verglichen. So ergaben sich die Paarungen 70% vs. 80%, 80% vs. 90% und 70% vs. 90%. In diesen Analysen konnte ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied in den Einzelvoxeln nach Korrektur für multiples Testen nachgewiesen werden.

3.2.4 Vergleich bei einem Schwellenwert des Stenosegrades von 80%

Das Patientenkollektiv wurde außerdem in zwei Subgruppen mit einem Stenosegrad von entweder $\geq 80\%$ oder $< 80\%$ unterteilt. Folglich wurden die Läsionsmuster der jeweiligen Gruppen durch einen Liebermeister-Test ($p < 0,05$, FDR korrigiert) verglichen. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Stenosenzuordnung und der Infarktlokalisierung gezeigt werden. Demnach sind bestimmte Einzelvoxel in der Gruppe mit einer Carotisstenose von $\geq 80\%$ signifikant häufiger betroffen als bei der Gruppe unterhalb dieses Schwellenwertes. Dieses Läsionsmuster ist in Abbildung 6 durch eine farbliche Markierung der entsprechenden Einzelvoxel gekennzeichnet.

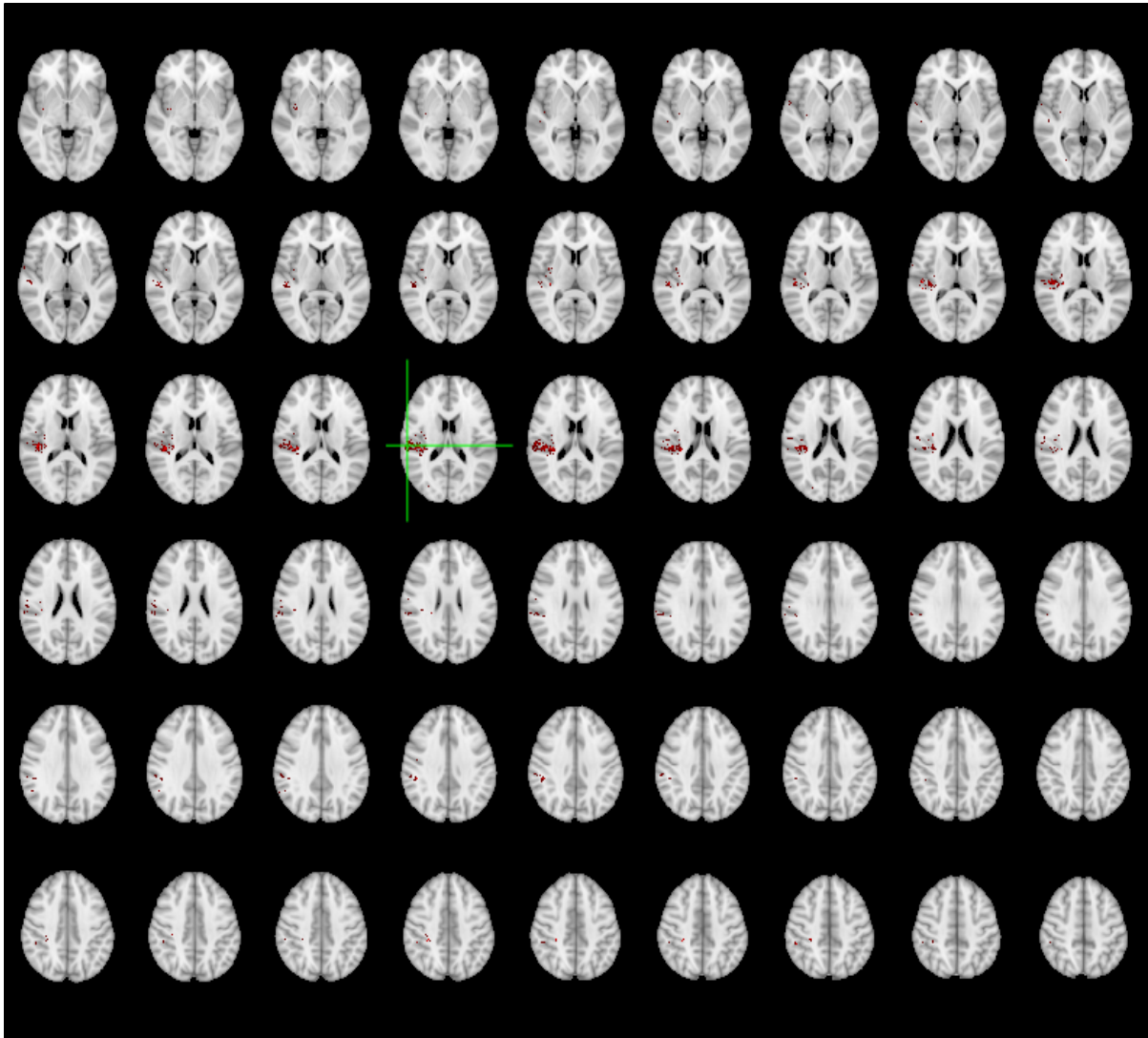


Abbildung 6: Signifikant unterschiedliche Voxel zwischen den Subgruppen mit einem Stenosegrad der ACI von < 80% versus $\geq 80\%$

Die Voxel, die bei einer $\geq 80\%$ ACI-Stenose statistisch signifikant häufiger betroffen sind, befinden sich hauptsächlich im hinteren Operculum und in der Insula. Außerdem sind temporale Regionen betroffen, vor allem der Gyrus temporalis superior und das Planum temporale. Im Lobus parietale sind vor allem der Gyrus supramarginalis, angularis und postcentralis betroffen.

Außerdem wurde eine Kartierung der z-Werte (die sogenannte z-Werte-Map) erstellt, um neben den signifikant betroffenen Voxeln auch zu eruieren, welche Voxel in der Subgruppe $\geq 80\%$ statistisch eher häufiger oder weniger häufig von Läsionen betroffen sind. Eine solche Z-Map ist in Abbildung 7 zu sehen. Hierbei sind die blau markierten Voxel signifikant häufiger von Läsionen betroffen. Grüne und graue Voxel

zeigen Areale an, die in ihrer Tendenz eher häufiger von Läsionen erfasst sind (positive z-Werte); gelbe und rote Voxel stellen Areale dar, die in ihrer Tendenz eher weniger häufig von Läsionen betroffen sind (negative z-Werte).

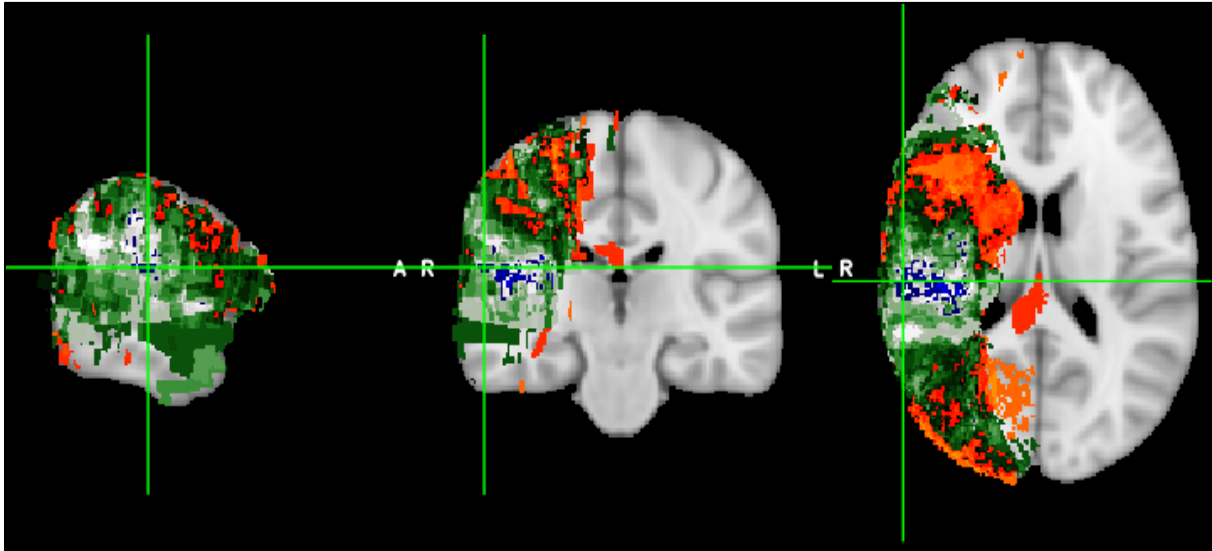


Abbildung 7: Z-Werte-Map: negative z-Werte in rot/gelb, positive z-Werte in grün/grau, signifikante Unterschiede in blau, projiziert auf das MNI-Template

In der Gruppe der Patient*innen mit einer ACI-Stenose $< 80\%$ waren keine Voxel signifikant häufiger betroffen verglichen zu der Patientengruppe mit einer ACI Stenose $\geq 80\%$.

3.3 Läsionsvolumina bei unterschiedlichen Stenosegraden

Die errechneten Läsionsvolumina der Gruppen mit unterschiedlichem Stenosegrad sind Tabelle 4 aufgelistet.

Volumen	$\geq 70\%$	$\geq 80\%$	$\geq 90\%$
Median (Voxel)	504	523	498
Interquartilsabstand (Voxel)	934	1224	670
Kleinstes Volumen (Voxel)	54	46	35
Größtes Volumen (Voxel)	30209	79880	66734
Spannweite (Voxel)	30156	79834	66699

Tabelle 4: Angaben zu Läsionsvolumina

Die Ergebnisse sind in der Abbildung 8 anhand eines Punktdiagramms veranschaulicht. Beim statistischen Vergleich der Läsionsvolumina wurde zwischen den Subgruppen mit einer ACI-Stenose $\geq 70\%$, $\geq 80\%$ oder $\geq 90\%$ kein signifikanter Unterschied ermittelt. Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen p-Wert von 0,7592 ($p > 0,05$). Eine Veränderung des Stenosegrades der ACI führt demnach nicht zu einer signifikanten Größenveränderung des Gesamtfarktolumens.

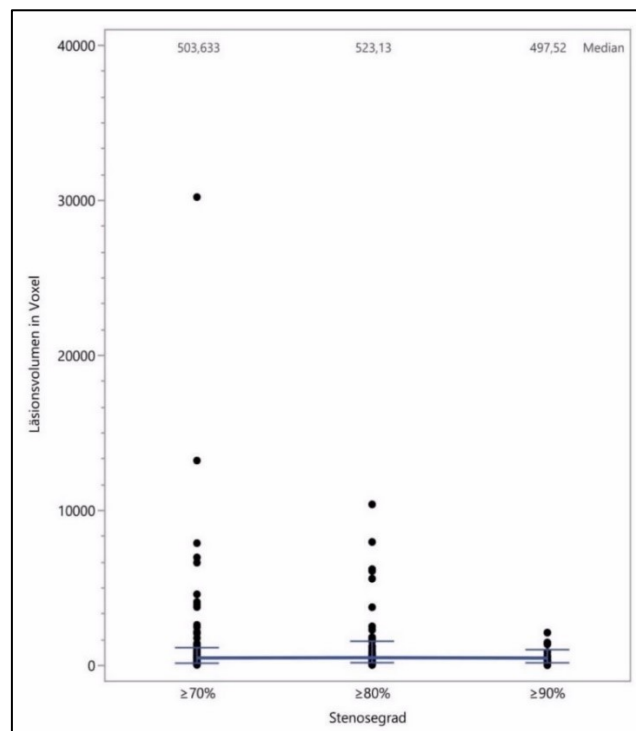


Abbildung 8: Punktdiagramm der Läsionsvolumina der verschiedenen Subgruppen

3.4 Läsionsanzahl bei unterschiedlichen Stenosegraden

Die errechnete Anzahl von Einzelläsionen der Gruppen mit unterschiedlichem Stenosegrad sind Tabelle 5 aufgelistet.

Anzahl	$\geq 70\%$	$\geq 80\%$	$\geq 90\%$
Median (Voxel)	8	9	8
Interquartilsabstand (Voxel)	9	12	10
Kleinstes Volumen (Voxel)	53	30	37
Größtes Volumen (Voxel)	1	1	1
Spannweite (Voxel)	52	29	36

Tabelle 5: Angaben zur Läsionsanzahl

Die Ergebnisse sind in der Abbildung 9 anhand eines Punktdiagramms veranschaulicht. Beim statistischen Vergleich der Läsionsanzahl der Subgruppen $\geq 70\%$, $\geq 80\%$ und $\geq 90\%$ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen p-Wert von 0,3604 ($p > 0,05$).

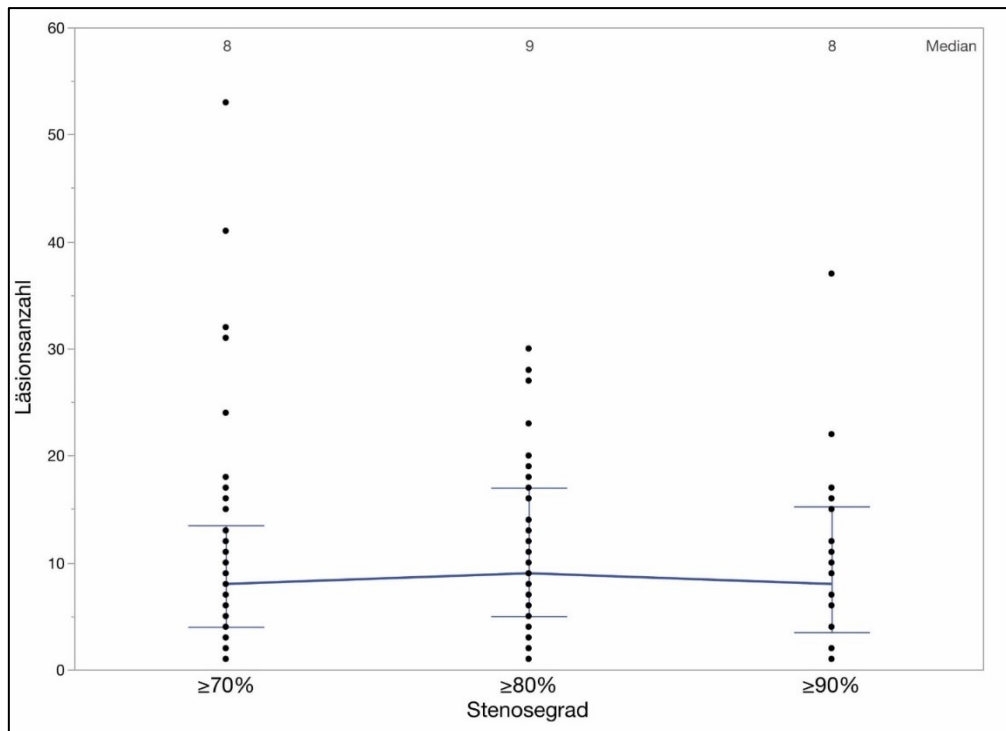


Abbildung 9: Punktdiagramm der Einzelläsionen der verschiedenen Subgruppen

3.5 Multiple lineare Regressionsanalyse

Bei der multiplen linearen Regressionsanalyse wurde geprüft, ob die beiden Variablen, Anzahl an Einzelläsionen und die Gesamtgröße des Infarktolumens, in einem Zusammenhang zum Grad der ACI-Stenose stehen. In der F-Statistik wurde ein p-Wert von 0,4491 ermittelt ($p > 0,05$). Der multiple r^2 -Wert lag bei 0,01106. Für das Infarktolumen wurde ein p-Wert von 0,217 ($p > 0,05$) und für die Anzahl an Einzelläsionen wird ein p-Wert von 0,640 ($p > 0,05$) ermittelt. Somit stehen die beiden Variablen in keinem linearen Zusammenhang zu der Größe der ACI-Stenose.

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurden die zerebralen Infarktareale eines Patientenkollektivs mit unterschiedlichem Stenosegrad einer symptomatischen ACI-Stenose mit der VLSM-Analyse verglichen. Obwohl sich in der Visualisierung der Läsionsareale in Subgruppen mit steigendem Stenosegrad einer höhergradigen symptomatischen ACI-Stenose ($\geq 70\%$, $\geq 80\%$, oder $\geq 90\%$) die anatomische Verteilung der Ischämien unterschied und eine häufigere Beteiligung sogenannter hämodynamischer Risikozonen aufwies, konnte im statistischen Vergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Infarktlokalisierung nachgewiesen werden. Lediglich bei einer Unterteilung des Patientenkollektivs in ACI-Stenosen $\geq 80\%$ und $< 80\%$ konnten signifikante Unterschiede bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Infarktlokalisierung - vorwiegend im Bereich des hinteren Operculums und Insula - gezeigt werden. In der morphologischen Analyse bezüglich der Volumina und der Anzahl von ischämischen Läsionen fanden sich keine Unterschiede bei steigendem Stenosegrad einer symptomatischen ACI.

4.2 Infarktlokalisierung bei symptomatischen ACI-Stenosen

Frühere Studien hatten postuliert, dass Carotisstenosen mit unterschiedlichem Stenosegrad, verschiedene Infarktmuster verursachen können. Der Großteil der Studien unterteilte den Stenosegrad der ACI allerdings nur in niedriggradig, hochgradig und okkludiert. Keine der Studien führte eine feinere Unterteilung der ACI-Stenosen durch, wie es in dieser Studie der Fall war. Auch bei der Einteilung der Infarktmuster wurden in diesen Studien heterogene Klassifikationen der ausschließlich visuellen Auswertungen verwendet. Jede Studie benutzte dabei eigene Unterteilungen, um das Läsionsmuster und gegebenenfalls die Läsionslokalisierung zu beschreiben. Die Vielfältigkeit der deskriptiven Begriffe für ein Läsionsmuster ist in Tabelle 6 veranschaulicht. Die Vergleichbarkeit untereinander und mit der hier aufgeführten Studie ist aufgrund der Heterogenität im Studiendesign und aufgrund der nicht objektivierbaren Läsionsbeschreibung problematisch.

Autor	N	ACI-Stenosegrad (Anzahl)	Bildgebende Verfahren	Infarktmusterdifferenzierung	Ergebnisse
Szabo et al. (2001) ⁶¹	102	Low grade: 50-70% (19) High grade: 70-99% (31) Subtotal (10) Okklusion (42)	MRT (DWI, PW), MRA, Do-, Du-Sono	1. Territorialinfarkt (TI) 2. Subcorticaler Infarkt (SI) 3. Territorialinfarkt mit kleinen weiteren Läsionen (TI+) 4. Kleine disseminierte Läsionen (KDL) 5. Grenzoneninfarkt (GI)	<u>Low Grade</u> : TI: 11%; SI: 26%; TI+: 11%; KDL:37%, GI: 16% <u>High Grade</u> : TI: 23%; SI: 3%; TI+: 7%; KDL: 16%; GI: 52% <u>Subtotal</u> : TI: 10%; SI: 20%; TI+: 10%; KDL: 10%; GI: 50% <u>Okklusion</u> : TI: 48%; SI: 12%; TI+: 14%; KDL: 5%; GI: 21%
Tsiskaridze et al. (2001) ⁶⁶	173	50-69% (42) 70-89% (55) 90-99% (76)	CT, MRT, Angiographie, Do-Sono	1. Großer Infarkt einer Hemisphäre (GIH) 2. Vordere kortikale Arterien (VKA) 3. Hintere kortikale Arterien (HKA) 4. Subkortikaler Infarkt (SI) 5. Mehrere kortikale Arterien (MKA) 6. Mehrere tiefe Arterien (MTA) 7. Grenzoneninfarkt (GI)	<u>50-69%</u> : GIH: 21%; VKA: 31%; HKA: 17%; SI: 21%; MKA: 5%; MTA: 0%; GI: 5% <u>70-89%</u> : GIH: 5%; VKA: 35%; HKA: 22%; SI: 22%; MKA: 9%; MTA: 0%; GI: 7% <u>90-99%</u> : GIH: 11%; VKA: 29%; HKA:17%, SI:17%; MKA: 9%; MTA: 3%; GI: 15%
Kang et al. (2002) ⁶⁴	31	70% - Okklusion	MRT(DWI), CT, MRA, TTE,RöThx	1. Territorialinfarkt alleine (TI) (weitere Einteilungen) 2. Grenzoneninfarkt mit Territorialinfarkt (GI mit TI) 3. Grenzoneninfarkt ohne Territorialinfarkt (GI ohne TI)	TI: 68% GI mit TI: 29% GI ohne TI: 3%
Kastrup et al. (2002) ⁶⁷	36	70-99%	MRT (DWI), MRA, Do-Sono, RöThx	1. Einzelne Läsion (EL) 2. Mehrere Läsionen (ML)	EL: 28% ML: 72%
Lee et al. (2004) ⁶²	63	50-75% 75-99% Okklusion	MRT (DWI), MRA, Du-Sono	1. Territorialinfarkt (TI) 2. Subkortikaler Infarkt (SI): a. Oberflächlich perforierend (OP), b. Tief perforierend (TP), c. Innere Grenzoneninfarkt (IGI), d. Kombi aus tief und oberflächlich perforierend (Kom) 3. Kortikaler Infarkt (CI) 4. Disseminierter Infarkt (DI)	<u>50-75%</u> : SI: ca. 95% dabei überwiegend OP, CI: ca. 5% <u>75-90%</u> : SI: ca. 70% dabei überwiegend OP, CI: ca. 20%, TI: ca. 10% <u>Okklusion</u> : SI: ca. 42% keine vorrangig, CI: ca. 5%, DI: ca. 2%, TI: ca. 51%
Güler et al. (2014) ⁶³	101	Okklusion	MRT (DWI), MRA, Do-Sono	1. Territorialinfarkt (TI) 2. Subkortikaler Infarkt (SI) 3. Innerer Grenzoneninfarkt (IGI) 4. Kortikaler Grenzoneninfarkt (CGI)	TI: 49% SI: 16% IGI: 24% CGI: 11%
Legende: MRT: Magnetresonanztomographie, DWI: Diffusionsgewichtetes MRT, PW: Perfusionsgewichtetes MRT, CT: Computertomographie, MRA: Magnetresonanztomographie, TTE: Transthorakale Echokardiographie, RöThx: Röntgen-Thorax, Du-Sono: Duplex-Sonographie, Do-Sono: Doppler-Sonographie					

Tabelle 6: Zusammenfassung der Studien über ACI-Stenosen und einhergehende Infarktmuster

Bei hochgradigen Stenosen divergieren die Aussagen über die Infarktmuster. So zeigt sich in der Studie von Szabo et al., dass vor allem Grenzzoneninfarkte überwiegen.⁶¹ Tsiskaridze et al. kommt in seiner Studie zu dem Ergebnis, dass die Grenzzoneninfarkte mit der Größenzunahme der ACI-Stenose an Bedeutung gewinnen und demgegenüber die Territorialinfarkte an Bedeutung verlieren.⁶⁶ In beiden Studien von Szabo et al. und Tsiskaridze et al. ist zu erwähnen, dass eine Expertenkommission die Infarktmuster einteilte und visuell bewertete und die Möglichkeit, dass ein Patient bzw. eine Patientin mehrere Infarktmuster aufweisen kann, nicht berücksichtigt wurde. Des Weiteren sind in diesen Studien keine statistisch signifikanten Befunde bezüglich der Fragestellung erhoben worden. Kang et al. dagegen zeigt im Rahmen seiner Studie, dass die Territorialinfarkte bei ACI-Stenosen $\geq 70\%$ signifikant überwiegen und die Grenzzoneninfarkte größtenteils mit Territorialinfarkten einhergehen.⁶⁴ Bei der Studie von Kang et al. ist jedoch zu erwähnen, dass es sich um ein kleines Patientenkollektiv von 31 Patient*innen handelte und unter den eingeschlossenen Patient*innen der Großteil einen Verschluss der ACI hatte. Güler et al. untersuchte in seiner Studie ebenfalls die Schlaganfallläsionsmuster bei einer okkludierten ACI. Dabei waren die Territorialinfarkte mit 49% gefolgt von den hämodynamischen Infarkten (zusammengefasst 35%) die häufigsten morphologischen Läsionsmuster.⁶³ Auch in der Studie von Lee et al. kann man anhand einer Abbildung erkennen, dass bei ACI Okklusionen die Territorialinfarkte überwiegen. Bei mittelgradigen und hochgradigen Stenosen dagegen spielen Territorialinfarkte eine nebensächliche Rolle.⁶² Eine Vergleichbarkeit mit der hier aufgeführten Studie ist nicht gegeben, da ACI-Verschlüsse in diese Studie nicht eingeschlossen wurden. Bei einer ACI-Okklusion kann durch arterielle Kollateralkreisläufe die Versorgung betroffener Gebiete aufrechterhalten werden. Güler et al. stellten die Kollateralkreisläufe mittels einer Magnetresonanztomographie dar und kamen zu dem Schluss, dass ACI-Okklusionen, welche zusätzliche Umgehungskreisläufe besitzen, verglichen mit ACI-Okklusionen ohne Kollateralkreisläufe seltener Infarkte aufwiesen und sich die Prognose und somit Überlebensrate der betroffenen Patient*innen unterschied. Die Studie von Szabo et al. betonte auch die Relevanz von Kollateralkreisläufen bei ischämischen Schlaganfällen, welche mit einer ACI-Stenose einhergingen.⁶¹

Neben der unterschiedlichen Einteilung der Infarktmuster wurden in den bisherigen Studien über ACI-Stenosen und Schlaganfallmuster auch verschiedene bildgebende Verfahren verwendet. Eine Vergleichbarkeit sowohl der Studien untereinander als auch eine Vergleichbarkeit mit der hier geführten Studie ist folglich erschwert. So sind Läsionsmuster in einer DWI-MRT Aufnahme besser differenzierbar als zum Beispiel in der CT-Bildgebung. Auch bei der Einteilung des Stenosegrades ist das jeweilige bildgebende Verfahren von großer Bedeutung und die Anwendung unterschiedlicher Verfahren könnte zu unterschiedlich genauen bzw. vergleichbaren Einteilungen der Stenosegrade der ACI führen. Eine Auflistung der bildgebenden Verfahren ist in Tabelle 5 in der 4. Spalte ersichtlich.

In der vorliegenden Studie wurde durch die VLSM-Technik ein objektives Verfahren eingesetzt. Eine Einigung auf ein Infarktmuster oder das Auftreten von verschiedenen Infarktmustern ist in diesem Zusammenhang irrelevant. Die Unterschiede in den Lokalisationen sollen einen Aufschluss über die Pathophysiologie und Ätiologie des Infarktes geben. Dieser Ansatz ist in dieser Studie nur bedingt gelungen. Eine Diskrimination konnte lediglich mit dem Schwellenwert einer 80%igen ACI-Stenose gefunden werden. Dieser ist auch als hämodynamisch relevanter Schwellenwert bekannt. Somit könnte man daraus schlussfolgern, dass diese Unterschiede aufgrund einer signifikanten Veränderung in der Hämodynamik entstehen. Gegen diesen Ansatz spricht, dass beim Vergleich der Schwellenwerte 70%, 80% und 90% keine signifikanten Unterschiede vorzufinden waren. Unter dem Aspekt der eingeschränkten Hämodynamik wäre davon auszugehen, dass bei einer 90%igen ACI-Stenose weitere signifikante Unterschiede feststellbar sein müssten. Eine diskontinuierliche Pathophysiologie könnte der Grund für dieses Phänomen sein. So ist bei höchstgradigen (subtotalen) ACI-Stenosen eine Reduktion der Flussgeschwindigkeit beschrieben.⁹⁰

Es sollte auch berücksichtigt werden, inwieweit die Größe des Patientenkollektivs die Aussagekraft dieser Ergebnisse beeinflusst. Andere Studien, die die Methodik der VLSM nutzten, um den Zusammenhang zwischen Infarktgröße und klinischen Parametern einer Dysarthrie zu analysieren, wurden auf ihre Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Stichprobengrößen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Effektgröße und die Signifikanz mit der Stichprobengröße variiert.⁹¹ Folglich können Ergebnisse bei der VLSM sowohl über- als auch unterschätzt werden. Somit wäre eine

Analyse der Reproduzierbarkeit dieser Studie unter dem Aspekt verschiedener Stichprobengrößen interessant.

4.3 Läsionsvolumina bei symptomatischen ACI-Stenosen

Der im Rahmen dieser Studie erhobene Vergleich der zerebralen Läsionsvolumina der Subgruppen mit ACI-Stenosen $\geq 70\%$, $\geq 80\%$ und $\geq 90\%$ ergab keine signifikanten Unterschiede. In der Studie von Alagoz et al. hingegen konnte bei einem Vergleich der Läsionsvolumina bei verschiedenen ACI-Stenosen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.²¹ Höhergradige ACI-Stenosen gehen laut Alagoz et al. mit größeren Infarktgebieten einher. In dieser Studie wurde das Patientenkollektiv in niedriggradige Stenosen (50-69%), hochgradige Stenosen (70-99%) und Verschlüsse unterteilt und die Infarktgrößen der Subgruppen miteinander verglichen. Als Fazit ist somit zu erheben, dass Unterschiede der Infarktgrößen bei einem Vergleich unter hochgradigen ACI-Stenosen nicht ermittelbar sind, wohl aber bei einem erweiterten Vergleich mit niedriggradigen Stenosen und Verschlüssen. Erwähnenswert ist, dass die Infarktgröße auch mit dem NIHSS und somit auch mit einer schlechteren klinischen Prognose korreliert.^{21, 22, 92} Daher ist die Differenzierung von niedriggradigen ($< 70\%$) und hochgradigen Stenosen ($> 70\%$) von größerer klinischer Relevanz als weitere Differenzierungen der hochgradigen Stenose. Nicht ohne Grund wird bei asymptomatischen Carotisstenosen ab dem Stenosegrad von 60% eine operative Rekanalisierung empfohlen.⁹³ Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass in der Studie von Alagoz et al. zur Ermittlung des Stenosegrades die CT-Angiographie verwendet wurde.²¹ Ein höheres Maß an Genauigkeit zur Einteilung der Stenosegrade kann verglichen zur duplex-sonographischen Untersuchung bei diesem Verfahren nicht erwartet werden. Nur mittels einer digitalen Subtraktionsangiographie könnte die Genauigkeit bei der Graduierung des Stenosegrades verbessert werden.⁹⁴ Hierbei handelt es sich aber um ein invasives Verfahren, welches ein höheres Maß an Komplikationen mit sich bringt.⁹⁵ Die Ermittlung des Stenosegrades mittels Duplexsonographie wiederum ist ein subjektives Verfahren. Von einer Varianz der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Erfahrungen der Untersucher*innen und der unterschiedlichen technischen Ausrüstung ist auszugehen.^{96, 97} Folglich ist anzunehmen, dass auch in dieser Studie eine gewisse Varianz bei der Ermittlung der Stenosegrade vorliegt und die Einteilung der Patient*innen in die Subgruppen einem gewissen Bias unterliegen könnte. Neben dem Stenosegrad bestimmt auch die

Kalzifizierung der ACI die Wahrscheinlichkeit einen Hirninfarkt bzw. eine transitorische ischämische Attacke zu erleiden. Um die Blutversorgung des Gehirns zu gewährleisten, wird die Zunahme der Kalzifizierung und somit die Abnahme der Elastizität der ACI durch eine Vasodilatation kompensiert. Weitere Belastungen der ACI führen schlussendlich zu einer Ausschöpfung des Kompensationsmechanismus; die Wahrscheinlichkeit einen Infarkt aufgrund eines Embolus, eines Thrombus oder aufgrund von Hypoperfusion zu erleiden, steigt.⁹⁸ Darüber hinausgehend kann auch die Zusammensetzung und die resultierende Echogenität der Plaques ihre Stabilität und das Risiko für das Auftreten eines Infarkts beeinflussen.⁹⁹ So enthalten risikoreichere Plaques beispielsweise einen großen lipidreichen Kern, zeigen Blutungen innerhalb der Plaques oder eine Ruptur der fibrösen Kappe.¹⁰⁰⁻¹⁰² Bei niedriggradigen ACI-Stenosen sind ein Teil dieser „Hochrisiko-Plaques“ ermittelbar.¹⁰³ Daher muss man annehmen, dass die alleinige Messung des Stenosegrades für eine Risikostratifizierung nicht ausreichend sein könnte. Weitere Eigenschaften der ACI-Atherosklerose, die durch unterschiedliche bildgebende Untersuchungen messbar sind, müssten in weitere Untersuchungen zu dieser Fragestellung berücksichtigt werden.

4.4 Läsionsanzahl bei symptomatischen ACI-Stenosen

Der in dem Rahmen dieser Studie vorgenommene Vergleich der Anzahl an Einzelläsionen bei hochgradigen ACI-Stenosen unterschiedlicher Ausprägung erbrachte zwischen den Subgruppen $\geq 70\%$, $\geq 80\%$ und $\geq 90\%$ keine signifikanten Unterschiede. Der Median an Einzelläsionen lag bei der Subgruppe $\geq 70\%$ bei 8, bei der Subgruppe $\geq 80\%$ bei 9 und bei der Subgruppe $\geq 90\%$ bei 8. Im Rahmen der Studie von Kastrup et al. wurden bei hochgradigen ACI-Stenosen (70-99%) die Anzahl an cerebralen Läsionen in DWI-MRT Aufnahmen untersucht. Bei der Läsionsanzahl wurde nur zwischen Einzelläsionen und multiplen Läsionen unterschieden. Multiple Läsionen wurden hierbei am häufigsten nachgewiesen. Kastrup et al. fokussierte sich vor allem auf die Lokalisation bzw. Größe der Läsionen und nicht auf eine weitere Einteilung der ACI-Stenose.⁶⁷ Die Studie von Kang et al., welche Patient*innen mit einer ACI-Stenose von $> 70\%$ untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass multiple ischämische Läsionen mit 82,9% häufiger vorkommen als solitäre Läsionen.⁶⁴ Auch im Rahmen der Studie von Szabo et al. wurde diese Annahme bestätigt.⁶¹ Die vorliegende Arbeit kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die multiplen Infarktgebiete in allen

Subgruppen überwiegen. Allerdings wurde bei dem Vergleich der Subgruppen über die genaue Anzahl der Läsionen kein signifikanter Unterschied gefunden. Als Hauptmechanismus für akute multiple ischämische Läsionen wird eine Embolisation vermutet. Sie könnten durch multiple Embolien oder den Zerfall eines größeren Embolus verursacht werden.⁸³ Von einer hämodynamischen Komponente, die beispielsweise das Auswaschen der Emboli einschränkt und einen solchen Mechanismus aggraviert, ist ebenfalls auszugehen.¹⁰⁴ Letztlich ist die Anzahl an Einzelläsionen aus diesen und der vorliegenden Studien keine richtungsweisende Information bezüglich Unterschiede in der Pathophysiologie eines Hirninfarkts bei höhergradigen ACI-Stenosen.

4.5 Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der zahlreichen Faktoren, die für die Schlaganfallgröße und -konfiguration bedeutsam sind, und unter Berücksichtigung der Überlappung von ischämischen Mechanismen und den daraus resultierenden zerebralen Schlaganfallläsionsmustern erscheint es unwahrscheinlich, allein durch die Darstellung des Infarktmusters auf den Stenosegrad schließen zu können. Der Stenosegrad der ACI ist dabei nur ein Teil eines Puzzles, welches die Pathophysiologie des ischämischen Hirninfarktes beeinflusst. Die pathophysiologischen Konzepte des akuten ischämischen Schlaganfalls, embolischer Genese oder hämodynamischer Genese, stellen folglich nur Vereinfachungen eines deutlich komplexeren multifaktoriellen Geschehens dar.

4.6 Ausblick

Die Wiederholung dieser Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv wie beispielsweise im Rahmen einer multizentrischen Studie könnte neue Ergebnisse erbringen oder die hier ermittelten Daten bestätigen. Hierbei wäre zu beachten, dass alle an der Studie beteiligten Standorte die gleichen bildgebenden Verfahren zur Ermittlung des Stenosegrades und die gleichen Kriterien zur Beschreibung der Schlaganfallmorphologie verwenden. Weiterhin wäre es sinnvoll, zum erweiterten Vergleich neben höhergradigen ACI-Stenosen auch ACI-Okklusionen und niedriggradige Stenosen der ACI in die Analyse miteinzubeziehen. Ein weiterer Ansatz einer Studie wäre es, eine Expertenkommission zu bilden, um die Schlaganfallmuster in Kategorien einteilen zu lassen und einen Vergleich der Muster bei den

verschiedenen ACI-Stenosen aufzuführen, wie dies in den Studien von Szabo et al. und Tsiskaridze et al. bereits durchgeführt wurde.^{61, 66} Dabei sollten die Läsionsmuster einheitlich unterteilt werden. Ausgehend vom selben Datenkollektiv wäre dann eine Analyse mit der VLSM-Technik und zum Vergleich die Analyse der Expertenkommission denkbar, um Vorteile bzw. Nachteile des jeweiligen Verfahrens zu bestimmen. Insbesondere die Relevanz einer diskontinuierlichen Pathophysiologie könnte damit gegebenenfalls bestätigt bzw. erklärt werden. Es ist davon auszugehen, dass die klassischen Methoden der Bildgebungsanalyse in Zukunft durch Methoden des maschinellen Lernens ergänzt werden. Computeralgorithmen können dann trainiert werden, Muster und Korrelation – z. B. in zerebralen Ischämien unterschiedlicher Genese zu entdecken und diese mit den pathophysiologischen Konzepten zu verknüpfen. Durch einen ständigen Lernprozess könnte möglicherweise die Pathophysiologie des jeweiligen Infarktes zuverlässig bestimmt werden. Diese Information könnte in einem Rückübersetzungsprozess zu einer Verbesserung der Patientenversorgung genutzt werden. Das MONAI Framework Projekt (<https://monai.io/>) ist eine öffentlich zugängliche Plattform, die für Forscher zugänglich ist, um maschinelles Lernen in der Bildgebung anzuwenden. Diese Plattform wird von vielen führenden Institutionen wie dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg geleitet und betrieben und steht in einem ständigen Entwicklungsprozess. Dies stellt einen wichtigen Schritt dar, um maschinelles Lernen, vor allem das „Deep Learning“, in der Bildgebung an Forschende weiterzugeben und bietet die Möglichkeit eines ständigen und für jeden zugänglichen Austausches über den Entwicklungsprozess mit immer stärkerer Nutzungsoptionen und Informationszugewinn für die Patientenversorgung.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Atherosklerotische Gefäßwandveränderungen mit Einengung des Lumens der Arteria carotis interna (ACI) sind eine häufige Ursache zerebraler Ischämien. Es wird postuliert, dass im Rahmen von ACI-Stenosen sowohl embolische als auch hämodynamische Mechanismen zur Schlaganfallentstehung beitragen und dass diese Mechanismen vom Stenosegrad abhängig sind. Mit der diffusionsgewichteten (DWI) MR-Diagnostik ist es aufgrund des hohen Kontrastes möglich, akute ischämische Gewebeveränderungen sehr präzise zu charakterisieren. In dieser retrospektiven Studie wurden 149 Patient*innen mit akuten ischämischen Schlaganfällen bei hochgradiger symptomatischer ACI-Stenose eingeschlossen. Anhand von DWI-Sequenzen wurden die Areale ischämischer Infarkte semiautomatisiert segmentiert, normalisiert und mittels der Methodik der Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) ausgewertet. Ziel der Studie war es, die Morphologie der zerebralen Infarktareale bei Patient*innen mit unterschiedlich hohem Stenosegrad einer ACI-Stenose zu vergleichen. Obwohl sich in der Visualisierung der Läsionsareale in Subgruppen mit steigendem Stenosegrad einer höhergradigen symptomatischen ACI-Stenose ($\geq 70\%$, $\geq 80\%$ und $\geq 90\%$) die anatomische Verteilung der Ischämien unterschied und eine häufigere Beteiligung sogenannter hämodynamischer Risikozonen aufwies, konnte im statistischen Vergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Infarktlokalisierung nachgewiesen werden. Lediglich bei einer Unterteilung des Patientenkollektivs in ACI-Stenosen $\geq 80\%$ und $< 80\%$ konnten signifikante Unterschiede bezüglich der Wahrscheinlichkeit des betroffenen Infarktareals – vorwiegend im Bereich des hinteren Operculums und Insula - gezeigt werden. In der morphologischen Analyse bezüglich der Volumina und der Anzahl von ischämischen Läsionen fanden sich keine Unterschiede bei steigendem Stenosegrad einer symptomatischen ACI. Somit ist anzunehmen, dass die pathophysiologischen Konzepte der embolischen und hämodynamischen Schlaganfallentstehung bei steigendem Stenosegrad die Vereinfachungen eines deutlich komplexeren multifaktoriellen Geschehens darstellen und nicht unmittelbar in unterschiedlichen Infarktmustern zu erkennen sind. Es ist davon auszugehen, dass diese klassischen Methoden der Bildgebungsanalyse in Zukunft durch Methoden des maschinellen Lernens ergänzt werden und neue Möglichkeiten bieten, die Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls besser zu verstehen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet (London, England)*, 367: 1747-1757, 2006 10.1016/s0140-6736(06)68770-9
2. Bundesamt S: Todesursachen in Deutschland. 2017
3. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gosswald A: [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 656-660, 2013 10.1007/s00103-012-1659-0
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al.: Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133: 447-454, 2016 10.1161/cir.0000000000000366
5. Organization WH: The top 10 causes of death, Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 13.05.2019
6. Wijman CAC, McBee NA, Keyl PM, Varelas PN, Williams MA, Ulatowski JA, et al.: Diagnostic Impact of Early Transcranial Doppler Ultrasonography on the TOAST Classification Subtype in Acute Cerebral Ischemia. *Cerebrovascular Diseases*, 11: 317-323, 2001 10.1159/000047660
7. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D: Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*, 18: 452-456, 2012 10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x
8. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al.: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24: 35-41, 1993 doi:10.1161/01.STR.24.1.35
9. Arnold M, Bacigaluppi M, Bassetti CL, Busch EW, Darius H, Dichgans M, et al.: Vaskuläre Neurologie. In: Hermann DM, Steiner T, Diener H-C (Eds.) *Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2010 10.1055/b-002-43881
10. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, Brown WM, Case LD, Kissela BM, et al.: Interobserver agreement in the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 15: 266-272, 2006 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.07.001
11. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al.: 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Stroke*, 42: e420-463, 2011 10.1161/STR.0b013e3182112d08
12. Thapar A, Jenkins IH, Mehta A, Davies AH: Diagnosis and management of carotid atherosclerosis. *BMJ (Clinical research ed)*, 346: f1485, 2013 10.1136/bmj.f1485

13. Taussky P, Hanel RA, Meyer FB: Clinical considerations in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Neurosurgical focus*, 31: E7, 2011 10.3171/2011.9.Focus11222
14. Lanczik O, Bätzner H, Hennerici MG, Kern R: Asymptomatische Karotisstenosen. *Der Nervenarzt*, 77: 5-16, 2006 10.1007/s00115-006-2145-4
15. HENNERICI M, HÜLSBÖMER H-B, HEFTER H, LAMMERTS D, RAUTENBERG W: NATURAL HISTORY OF ASYMPTOMATIC EXTRACRANIAL ARTERIAL DISEASE: RESULTS OF A LONG-TERM PROSPECTIVE STUDY. *Brain*, 110: 777-791, 1987 10.1093/brain/110.3.777
16. Chambers BR, Norris JW: Outcome in Patients with Asymptomatic Neck Bruits. *New England Journal of Medicine*, 315: 860-865, 1986 10.1056/nejm198610023151404
17. Mortimer R, Nachiappan S, Howlett DC: Carotid artery stenosis screening: where are we now? *Br J Radiol*, 91: 20170380, 2018 10.1259/bjr.20170380
18. Cheng SF, Brown MM, Simister RJ, Richards T: Contemporary prevalence of carotid stenosis in patients presenting with ischaemic stroke. *Br J Surg*, 106: 872-878, 2019 10.1002/bjs.11136
19. Eckstein H, Kühnl A, Berkefeld J, Diel R, Dörfler A, Kopp I, et al.: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. 2012
20. Mokin M, Dumont TM, Kass-Hout T, Levy EI: Carotid and vertebral artery disease. *Primary care*, 40: 135-151, 2013 10.1016/j.pop.2012.11.006
21. Alagoz AN, Acar BA, Acar T, Karacan A, Demiryürek BE: Relationship Between Carotid Stenosis and Infarct Volume in Ischemic Stroke Patients. *Med Sci Monit*, 22: 4954-4959, 2016 10.12659/msm.898112
22. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A: Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke*, 43: 1266-1272, 2012
23. Thanvi B, Robinson T: Complete occlusion of extracranial internal carotid artery: clinical features, pathophysiology, diagnosis and management. *Postgraduate medical journal*, 83: 95-99, 2007 10.1136/pgmj.2006.048041
24. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL: Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology*, 54: 288-294, 2000 10.1212/wnl.54.2.288
25. Murphy SJX, Lim ST, Kinsella JA, Murphy D, Enright HM, McCabe DJH: Increased platelet count and reticulated platelets in recently symptomatic versus asymptomatic carotid artery stenosis and in cerebral microembolic signal-negative patient subgroups: results from the HaEmostasis In carotid STenosis (HEIST) study. *J Neurol*, 265: 1037-1049, 2018 10.1007/s00415-018-8797-8
26. Pessin MS, Hinton RC, Davis KR, Duncan GW, Roberson GH, Ackerman RH, et al.: Mechanisms of acute carotid stroke. *Annals of neurology*, 6: 245-252, 1979 10.1002/ana.410060311
27. Sedlaczek O, Caplan L, Hennerici M: Impaired washout--embolism and ischemic stroke: further examples and proof of concept. *Cerebrovasc Dis*, 19: 396-401, 2005 10.1159/000085831
28. Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, Oikonomou D, Klettas D, Vemmos K, et al.: Noncardioembolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Angiology*, 70: 299-304, 2019 10.1177/0003319718791711
29. Jogestrand T, Lindqvist M, Nowak J: Diagnostic performance of duplex ultrasonography in the detection of high grade internal carotid artery stenosis.

- European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 23: 510-518, 2002
30. Barth A: Die Karotisstenose: Diagnostik, Patientenselektion, Therapie. *Therapeutische Umschau*, 60: 563-568, 2003 10.1024/0040-5930.60.9.563
 31. Staikov IN, Nedeltchev K, Arnold M, Remonda L, Schroth G, Sturzenegger M, et al.: Duplex sonographic criteria for measuring carotid stenoses. *Journal of clinical ultrasound : JCU*, 30: 275-281, 2002 10.1002/jcu.10078
 32. Arning C: Behandlung von Karotisstenosen. *Dtsch med Wochenschr*, 130: 2513-2517, 2005 10.1055/s-2005-918597
 33. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M: Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall in Med*, 31: 251-257, 2010 10.1055/s-0029-1245336
 34. Ringleb P, Berkefeld J, Eckstein H-H: S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose. *Gefässchirurgie*, 17: 522-542, 2012 10.1007/s00772-012-1054-z
 35. Felli MM, Alunno A, Castiglione A, Malaj A, Faccenna F, Jabbour J, et al.: CEA versus CAS: short-term and mid-term results. *Int Angiol*, 31: 420-426, 2012
 36. Grogan JK, Shaalan WE, Cheng H, Gewertz B, Desai T, Schwarze G, et al.: B-mode ultrasonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients. *J Vasc Surg*, 42: 435-441, 2005 10.1016/j.jvs.2005.05.033
 37. Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S: Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Archives of neurology*, 60: 1730-1734, 2003 10.1001/archneur.60.12.1730
 38. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*, 337: 1521-1526, 1991 [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93206-O](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93206-O)
 39. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO: Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*, 30: 2513-2516, 1999
 40. Norrving B: [Lacunar infarcts]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*, 60: 535-540, 2003 10.1024/0040-5930.60.9.535
 41. Fisher CM: Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*, 32: 871-876, 1982 10.1212/wnl.32.8.871
 42. Norrving B: Long-term prognosis after lacunar infarction. *The Lancet Neurology*, 2: 238-245, 2003 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00352-1)
 43. Ringelstein EB, Zeumer H, Schneider R: Der Beitrag der zerebralen Computertomographie zur Differentialtypologie und Differentialtherapie des ischämischen Großhirninfarktes. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 53: 315-336, 1985 10.1055/s-2007-1001976
 44. Alfke K, Jansen O: Zerebrale Ischämie. *Der Radiologe*, 41: 599-609, 2001 10.1007/s001170170152
 45. Mull M: Hemodynamically caused cerebral infarctions. Clinical importance of infarct pattern and angiomorphology. *Der Radiologe*, 37: 871-877, 1997 10.1007/s001170050296
 46. Jang SH, Chang MC: Motor outcomes of patients with a complete middle cerebral artery territory infarct. *Neural Regen Res*, 8: 1892-1897, 2013 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.20.008
 47. Bogousslavsky J, Regli F: Unilateral watershed cerebral infarcts. *Neurology*, 36: 373-377, 1986 10.1212/wnl.36.3.373

48. Bogousslavsky J, Regli F: Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications. *Annals of neurology*, 20: 346-350, 1986
10.1002/ana.410200312
49. Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W: Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: *Neurologie*. edited by Hacke W, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2016, pp 179-240
50. Wodarz R: Watershed infarctions and computed tomography. A topographical study in cases with stenosis or occlusion of the carotid artery. *Neuroradiology*, 19: 245-248, 1980
51. Rodda RA: The arterial patterns associated with internal carotid disease and cerebral infarcts. *Stroke*, 17: 69-75, 1986
52. Ringelstein EB, Zeumer H, Angelou D: The pathogenesis of strokes from internal carotid artery occlusion. Diagnostic and therapeutical implications. *Stroke*, 14: 867-875, 1983
53. Torvik A: The pathogenesis of watershed infarcts in the brain. *Stroke*, 15: 221-223, 1984 doi:10.1161/01.STR.15.2.221
54. Howard R, Trend P, Russell RW: Clinical features of ischemia in cerebral arterial border zones after periods of reduced cerebral blood flow. *Archives of neurology*, 44: 934-940, 1987
55. Mull M, Schwarz M, Thron A: Cerebral hemispheric low-flow infarcts in arterial occlusive disease. Lesion patterns and angiomorphological conditions. *Stroke*, 28: 118-123, 1997
56. Graeber MC, Jordan JE, Mishra SK, Nadeau SE: Watershed infarction on computed tomographic scan. An unreliable sign of hemodynamic stroke. *Archives of neurology*, 49: 311-313, 1992
57. Hupperts RM, Lodder J, Heuts-van Raak EPM, Wilmink JT, Kessels AGH: Borderzone Brain Infarcts on CT Taking into Account the Variability in Vascular Supply Areas. *Cerebrovascular Diseases*, 6: 294-300, 1996
10.1159/000108041
58. Momjian-Mayor I, Baron J-C: The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease. *Stroke*, 36: 567-577, 2005
doi:10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1
59. Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U: Clinical and hemodynamic aspects of low-flow infarcts. *Stroke*, 22: 1117-1123, 1991
60. Zwan Avd, Hillen B: Review of the variability of the territories of the major cerebral arteries. *Stroke*, 22: 1078-1084, 1991 doi:10.1161/01.STR.22.8.1078
61. Szabo K, Kern R, Gass A, Hirsch J, Hennerici M: Acute stroke patterns in patients with internal carotid artery disease: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke*, 32: 1323-1329, 2001
62. Lee PH, Oh SH, Bang OY, Joo SY, Joo IS, Huh K: Infarct patterns in atherosclerotic middle cerebral artery versus internal carotid artery disease. *Neurology*, 62: 1291-1296, 2004 10.1212/01.wnl.0000120761.57793.28
63. Güler S, Utku U, Aynaci Ö: Early Clinical Signs, Lesion Localization, and Prognostic Factors in Unilateral Symptomatic Internal Carotid Artery Occlusion. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23: 1908-1914, 2014
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.009>
64. Kang DW, Chu K, Ko SB, Kwon SJ, Yoon BW, Roh JK: Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. *Archives of neurology*, 59: 1577-1582, 2002

65. Hendrikse J, Hartkamp MJ, Hillen B, Mali WPTM, Grond Jvd: Collateral Ability of the Circle of Willis in Patients With Unilateral Internal Carotid Artery Occlusion. *Stroke*, 32: 2768-2773, 2001 doi:10.1161/hs1201.099892
66. Tsiskaridze A, Devuyst G, de Freitas GR, van Melle G, Bogousslavsky J: Stroke with internal carotid artery stenosis. *Archives of neurology*, 58: 605-609, 2001
67. Kastrup A, Schulz JB, Mader I, Dichgans J, Küker W: Diffusion-weighted MRI in patients with symptomatic internal carotid artery disease. *Journal of Neurology*, 249: 1168-1174, 2002 10.1007/s00415-002-0793-2
68. Woo HG, Heo SH, Kim EJ, Chang DI, Song TJ, Kim BJ: Atherosclerotic plaque locations may be related to different ischemic lesion patterns. *BMC Neurol*, 20: 288, 2020 10.1186/s12883-020-01868-0
69. Piliszek A, Witkowski G, Sklinda K, Szary C, Ryglewicz D, Dorobek M, et al.: Comprehensive imaging of stroke - Looking for the gold standard. *Neurol Neurochir Pol*, 50: 241-250, 2016 10.1016/j.pjnns.2016.04.009
70. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebich JB, Fiehler J, Kaps M, et al.: Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *neuro-akt*, 36: 354-367, 2009 10.1055/s-0029-1220430
71. Mahraun TS: Zusammenhang zwischen initialer Infarktgröße in der MRT und von parenchymalen Hyperdensitäten im Flächendetektor-CT nach mechanischer Thrombektomie. Staats-und Universitätsbibliothek Hamburg Carl von Ossietzky, 2017
72. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M: Imaging of acute ischemic stroke. *European neurology*, 72: 309-316, 2014 10.1159/000362719
73. Lovblad KO, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, et al.: Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Annals of neurology*, 42: 164-170, 1997 10.1002/ana.410420206
74. Hjort N, Christensen S, Solling C, Ashkanian M, Wu O, Rohl L, et al.: Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Annals of neurology*, 58: 462-465, 2005 10.1002/ana.20595
75. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H: Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics*, 32: 1285-1297; discussion 1297-1289, 2012 10.1148/rg.325115760
76. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al.: Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neurosci*, 6: 448-450, 2003 10.1038/nn1050
77. Rorden C, Brett M: Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural neurology*, 12: 191-200, 2000
78. Achiha T, Takagaki M, Oe H, Sakai M, Matsui H, Nakanishi K, et al.: Voxel-Based Lesion Mapping of Cryptogenic Stroke in Patients with Advanced Cancer: A Detailed Magnetic Resonance Imaging Analysis of Distribution Pattern. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 26: 1521-1527, 2017 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.038
79. Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME: Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Annals of neurology*, 41: 574-580, 1997 10.1002/ana.410410505
80. Szabo K, Kern R, Hennerici MG: Recent Advances in Imaging in Management of Symptomatic Internal Carotid Artery Disease. *International Journal of Stroke*, 2: 97-103, 2007 10.1111/j.1747-4949.2007.00103.x

81. Singer MB, Chong J, Lu D, Schonewille WJ, Tuhim S, Atlas SW: Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke*, 29: 133-136, 1998
82. Albers GW, Lansberg MG, Norbash AM, Tong DC, O'Brien MW, Woolfenden AR, et al.: Yield of diffusion-weighted MRI for detection of potentially relevant findings in stroke patients. *Neurology*, 54: 1562-1567, 2000 10.1212/wnl.54.8.1562
83. Baird AE, Lovblad KO, Schlaug G, Edelman RR, Warach S: Multiple acute stroke syndrome: marker of embolic disease? *Neurology*, 54: 674-678, 2000 10.1212/wnl.54.3.674
84. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL: Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke*, 31: 1081-1089, 2000
85. Brant-Zawadzki M, Gillan GD, Nitz WR: MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence--initial experience in the brain. *Radiology*, 182: 769-775, 1992 10.1148/radiology.182.3.1535892
86. Avants BB, Tustison NJ, Stauffer M, Song G, Wu B, Gee JC: The Insight ToolKit image registration framework. *Front Neuroinform*, 8: 44, 2014 10.3389/fninf.2014.00044
87. Karnath H-O, Sperber C, Wiesen D, Haan B: Lesion-Behavior Mapping in Cognitive Neuroscience: A Practical Guide to Univariate and Multivariate Approaches. In, 2019,
88. Smith SM: Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, 17: 143-155, 2002 10.1002/hbm.10062
89. Benjamini Y, Hochberg Y: Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*, 57: 289-300, 1995
90. Zachrisson H, Fouladiun M, Blomstrand C, Holm J, Volkmann R: Functional assessment of high-grade ICA stenosis with duplex ultrasound and transcranial Doppler. *Clin Physiol Funct Imaging*, 32: 241-246, 2012 10.1111/j.1475-097X.2011.01118.x
91. Lorca-Puls DL, Gajardo-Vidal A, White J, Seghier ML, Leff AP, Green DW, et al.: The impact of sample size on the reproducibility of voxel-based lesion-deficit mappings. *Neuropsychologia*, 115: 101-111, 2018 10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.014
92. Campbell BCV, Tu HTH, Christensen S, Desmond PM, Levi CR, Bladin CF, et al.: Assessing Response to Stroke Thrombolysis: Validation of 24-Hour Multimodal Magnetic Resonance Imaging. *Archives of neurology*, 69: 46-50, 2012 10.1001/archneurol.2011.232
93. Eckstein H-H, Kühnl A, Berkefeld J, Lawall H, Storck M, Sander D: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Karotisstenose. *Dtsch Arztebl International*, 117: 801-807, 2020 10.3238/arztebl.2020.0801
94. Patel SG, Collie DA, Wardlaw JM, Lewis SC, Wright AR, Gibson RJ, et al.: Outcome, observer reliability, and patient preferences if CTA, MRA, or Doppler ultrasound were used, individually or together, instead of digital subtraction angiography before carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73: 21-28, 2002 10.1136/jnnp.73.1.21
95. Davies KN, Humphrey PR: Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56: 967-972, 1993 10.1136/jnnp.56.9.967

96. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, et al.: Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 40: 3646-3678, 2009 10.1161/strokeaha.108.192616
97. Ranke C, Trappe HJ: Blood flow velocity measurements for carotid stenosis estimation: interobserver variation and interequipment variability. *Vasa*, 26: 210-214, 1997
98. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Finch M, Phillips CD, Bollampally SR, et al.: Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk. *AJR Am J Roentgenol*, 186: 547-552, 2006 10.2214/ajr.04.1216
99. Brinjikji W, Huston J, 3rd, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G: Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg*, 124: 27-42, 2016 10.3171/2015.1.Jns142452
100. Altaf N, Daniels L, Morgan PS, Auer D, MacSweeney ST, Moody AR, et al.: Detection of intraplaque hemorrhage by magnetic resonance imaging in symptomatic patients with mild to moderate carotid stenosis predicts recurrent neurological events. *J Vasc Surg*, 47: 337-342, 2008 10.1016/j.jvs.2007.09.064
101. Demarco JK, Ota H, Underhill HR, Zhu DC, Reeves MJ, Potchen MJ, et al.: MR carotid plaque imaging and contrast-enhanced MR angiography identifies lesions associated with recent ipsilateral thromboembolic symptoms: an in vivo study at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*, 31: 1395-1402, 2010 10.3174/ajnr.A2213
102. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, et al.: Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*, 105: 181-185, 2002 10.1161/hc0202.102121
103. Zhao H, Zhao X, Liu X, Cao Y, Hippe DS, Sun J, et al.: Association of carotid atherosclerotic plaque features with acute ischemic stroke: a magnetic resonance imaging study. *Eur J Radiol*, 82: e465-470, 2013 10.1016/j.ejrad.2013.04.014
104. Muller H, Fisch L, Viaccoz A, Bonvin C, Lovblad K, Cuvinciuc V, et al.: Embolic and Hemodynamic Transcranial Doppler Characteristics in Patients with Acute Ischemic Stroke due to Carotid Occlusive Disease: Contribution to the Different Infarct Patterns on MRI. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 25: 766-775, 2015 10.1111/jon.12197

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Felix Martin Benedikt Kahlert
Geburtsdatum: 21.09.1994
Geburtsort: Wiesbaden
Familienstand: Ledig

SCHULISCHER WERDEGANG

2005 – 2014 Stefan-George-Gymnasium in Bingen
21.03.2014 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2014/15 Beginn des Studiums (Humanmedizin) an der Universität Pécs
20.06.2016 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
SS 2017 Beginn des Hauptstudiums (Humanmedizin), medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
15.04.2021 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15.06.2021 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 06.09.2021 Assistenzarzt, Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern

8 DANKSAGUNG

An erster Stelle danke ich Frau Prof. Dr. med. Kristina Szabo für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, bei der Klärung fachspezifischer Fragen und für die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit.

Einen besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. Matthias Wittayer für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten und der Durchsicht meiner Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Christina Roßmanith für die Unterstützung bei der Bearbeitung der MRT-Bilder und der Mitbetreuung der Dissertation.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Eltern, meiner Großmutter und meiner Freundin für den Rückhalt während des gesamten Dissertationsvorgangs.

9 EIDESTATTLICHE VERSICHERUNG

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

Voxel-basierte MRT-Analyse zur Untersuchung des Zusammenhangs von Schlaganfallmuster und Stenosegrad bei symptomatischer Stenose der Arteria carotis interna

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gezeichnet.

3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift