

**Determinanten des klinischen Outcomes nach
mechanischer Thrombektomie bei Verschlüssen der
A. cerebri media**

Mirjam Kaesmacher

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claus Zimmer
2. Priv.-Doz. Dr. Bettina Hohlweg-Majert

Die Dissertation wurde am 25.01.2023 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2023
angenommen.

Teile der Promotion wurden bereits am 08. April 2021 im *Stroke* publiziert:

Kaesmacher, J.*, **Kaesmacher, M.***, Berndt, M., Maegerlein, C., Mönch, S., Wunderlich, S., Meinel, T., Fischer, U., Zimmer, C., Boeckh-Behrens, T., Kleine, J. F. (2021). Early Thrombectomy Protects the Internal Capsule in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*, 52(5), 1570–1579. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031977>

* J. Kaesmacher and M. Kaesmacher contributed equally

Die vorliegenden Ergebnisse, die im Rahmen der Dissertation entstanden sind, wurden in der o.g. Publikation bereits veröffentlicht.

Die Abbildungen und Tabellen, die in gleicher oder ähnlicher Weise bereits in der o.g. Publikation dargestellt wurden, sind mit einem Verweis gekennzeichnet.

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Grundlagen zum Schlaganfall	2
1.1.1 Definition Schlaganfall.....	2
1.1.2 Epidemiologie.....	3
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese des Schlaganfalls	3
1.1.4 Infarktkern-Penumbra-Konzept	5
1.2 Klinisches Bild des Schlaganfalls	7
1.2.1 Klinik des Mediainfarkts	7
1.3 Therapie des Schlaganfalls	8
1.3.1 Intravenöse Lyse.....	9
1.3.2 Endovaskuläre Therapie	11
1.3.3 Therapeutisches Vorgehen bei einem Schlaganfall	13
1.4 Anatomische Grundlagen	15
1.4.1 Basalganglien und Capsula interna	15
1.4.2 Kranielle Gefäßversorgung	16
1.5 Infarzierung der Capsula interna und Auswirkung auf das motorische Outcome	20
1.6 Fragestellung der Arbeit	21
2. Material und Methoden	23
2.1 Patientenkollektiv	23
2.2 Extraktion von Patientendaten	23
2.3 Therapieverfahren	24
2.4 Bildanalysen	25
2.4.1 Beurteilung der Lokalisation des Infarktes	25
2.4.2. Einteilung des Schweregrades der MCA-Infarkte	25
2.4.3 Beurteilung der lenticulostriatalen Arterien	27
2.4.4 Beurteilung des Therapieerfolgs	28
2.4.5 Beurteilung der Kapselbeteiligung	29
2.4.6 Messung der Infarktvolumina	33

Inhaltsverzeichnis

2.5 Beurteilung des klinischen Ergebnisses.....	34
2.5.1 NIHSS	34
2.5.2 mRS	36
2.6 Software.....	37
2.7 Statistik.....	38
3. Ergebnisse.....	39
3.1 Patientenkollektiv	39
3.1.1 Alter und Geschlecht.....	40
3.1.2 Vorerkrankungen.....	41
3.1.3 Klinische und radiologische Aufnahmedaten	41
3.2 Interventionsdaten.....	42
3.2.1 Therapieverfahren	42
3.2.2 Interventionszeiten	43
3.2.3 Rekanalisation der LSA.....	43
3.3 Klinische Ergebnisse	44
3.4 Kapselbeteiligung.....	45
3.5 Klinische Relevanz einer Infarzierung der Capsula interna	51
4. Diskussion.....	54
5. Zusammenfassung	64
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	66
7. Literaturverzeichnis.....	68
8. Danksagung	87
9. Publikationen	88

Abkürzungsverzeichnis

A/Aa	Arteria/Arteriae
ACA	Anterior Cerebral Artery
ADAPT	A Direct Aspiration first Pass Technique
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
cCT	kraniale Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CRC	Clot Retriever Cage
DALY	Disability-Adjusted Life Years
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
FDA	Food and Drug Administration
IC	Internal Capsule
ICA	Internal Carotid Artery
IQA	Interquartilenabstand
LSA	Lenticulostriate Arteries
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
MCA	Middle Cerebral Artery
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	modified Rankin Scale
MTE	Mechanische Thrombektomie
MTT	Mean Transit Time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PCA	Posterior Cerebral Artery

Abkürzungsverzeichnis

pCR	phenox Clot Retriever
RAH	Recurrent Artery of Heubner
rtPA	recombinant tissue Plasminogen Activator
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarcation
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VA	Vertebral Artery

In der vorliegenden Arbeit wurde eine gendergerechte Sprache gewählt und mit dem Zeichen „*“ bzw. einer Doppelnennung ausgedrückt. Es werden alle Geschlechter inkludiert, auch jene, die nicht ausreichend durch die Sprachwahl abgebildet werden können.

1. Einleitung

Der Schlaganfall stellt weltweit die zweithäufigste Todesursache dar (WHO, 2020). Der überwiegende Anteil ist dabei durch eine Ischämie verursacht (Hennerici et al., 2017). Infolge der Häufigkeit, der hohen Letalität sowie der assoziierten Funktionseinschränkungen hat die Prävention, Erkennung und Therapie von Personen mit Schlaganfall daher weltweit eine große Bedeutung. Neue Erkenntnisse zur Verbesserung der Patientenversorgung sind daher sowohl aus individualmedizinischer sowie sozioökonomischer Sicht bedeutend. In den letzten Jahren konnte insbesondere die endovaskuläre mechanische Thrombektomie das klinisch-neurologische Outcome nach ischämischen Schlaganfällen größerer Hirngefäße wesentlich verbessern (Berkhemer et al., 2015). Diese endovaskuläre Therapie besitzt daher eine große Bedeutung in der heutigen Schlaganfalltherapie und ist in der aktuellen medizinischen Forschung von Interesse. In den wissenschaftlichen Fokus rücken dabei insbesondere Faktoren, die für gute klinische Ergebnisse nach mechanischer Thrombektomie ausschlaggebend sind, und daher helfen können, den individuellen Nutzen der endovaskulären Therapie präinterventionell zu prüfen.

Die Infarkte der vorderen Hirngefäßzirkulation, insbesondere der mittleren Hirnarterie, gehen mit einer sehr schlechten Prognose einher (Behme, Kowoll, Weber & Mpotsaris, 2015). Welche Faktoren für eine hohe Funktionalität nach mechanischer Thrombektomie ausschlaggebend sind und welche Personengruppen in der Folge besonders von einer Therapie profitieren, stellen weiterhin wichtige aktuelle Forschungsfragen dar.

Bislang bekannt ist, dass die unter anderem dort lokalisierte und für die Motorik wichtige Capsula interna, die die weiße Substanz in der striatocapsulären Region darstellt, ursächlich für eine hohe Funktionseinschränkung ist (Bozkurt et al., 2016, Puig et al., 2011). Hervorzuheben ist, dass die Capsula interna von Arterien ohne Kollateralisierung versorgt wird. Nach einem thrombotischen

1. Einleitung

Verschluss kann daher trotz zeitnaher Reperfusion eine raschere Infarzierung dieser Region mit schwerwiegenden Funktionseinschränkungen auftreten (Bozzao et al., 1989; Decavel et al., 2012; Rosner et al., 1984).

Aufgrund einer unterschiedlichen Gewebetoleranz der grauen und weißen Substanz gegenüber der Hypoxie, wird angenommen, dass eine erfolgreiche Rekanalisation die Capsula interna, bestehend aus der weißen Substanz mit enthaltenen motorischen Bahnen, jedoch selektiv von der Infarzierung bewahren und eine höhere Funktionalität erwirken kann (Arakawa et al., 2006; Bozkurt et al., 2016, Bristow et al., 2005; Falcao et al., 2004, Kleine et al., 2017).

Auf dieser Grundlage wurde in dieser Arbeit untersucht, ob bei proximalen Verschlüssen der A. cerebri media die zeitnahe erfolgreiche mechanische Thrombektomie die Capsula interna selektiv retten kann, welche Faktoren dies begünstigen und ob dies mit einem verbesserten klinischen Outcome assoziiert ist.

1.1 Grundlagen zum Schlaganfall

1.1.1 Definition Schlaganfall

Unter einem Schlaganfall versteht man eine akute, zerebrale Durchblutungsstörung mit dadurch bedingten rapide einsetzenden Beeinträchtigungen von zerebralen Funktionen (Hatano, 1976).

Es entsteht eine Hypoperfusion von Hirnregionen und infolge eine Hypoxie des Gewebes. Diese führt zu einer neuronalen Dysfunktion und bei fehlender bzw. zu später Therapie zum Untergang von Hirngewebe. Klinisch macht sich eine solche zerebrale Durchblutungsstörung durch neurologische Ausfälle bemerkbar, die von der Lokalisation, der Gewebeart sowie Zeit abhängig sind. Aus diesen Überlegungen entsteht der apodiktische Leitsatz der Schlaganfalltherapie „Time is brain“.

1. Einleitung

1.1.2 Epidemiologie

Jährlich treten weltweit 16,9 Millionen Schlaganfälle auf. In Deutschland erleiden etwa 270.000 Personen pro Jahr einen Schlaganfall (Feigin et al., 2014; Ringleb et al., 2021). Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland liegt bei 2,9% (40-79-Jährige), wobei Männer eine höhere Lebenszeitprävalenz besitzen als Frauen (3,3% vs. 2,5%) (Busch, Schienkiewitz, Nowossadeck & Größwald, 2013). Weltweit sterben ca. 6,5 Millionen Menschen an einem Schlaganfall. Damit sind Schlaganfälle die zweithäufigste Todesursache (Benjamin et al., 2018; WHO, 2020).

Der Schlaganfall besitzt nicht nur eine hohe Mortalitäts-, sondern auch Morbiditätsrate: es leben ca. 700.000 Menschen mit Behinderung verursacht durch einen Schlaganfall in Deutschland (DNG, 2019; Plass et al., 2014). Im Jahr 2019 waren Schlaganfälle nach den ischämischen Herzkrankheiten die häufigste Ursache für die sog. DALYs (Disability-Adjusted Life Years, DALYs) (Vos et al., 2020).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese des Schlaganfalls

Ätiologisch werden die Schlaganfällen unterteilt in ischämische Infarkte (ca. 80-85%), intrazerebrale Blutungen (ca. 10-15%) und Subarachnoidalblutungen (ca. 5%) (Hennerici et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit ist ausschließlich die zerebrale Ischämie relevant. Andere Ursachen werden daher nicht behandelt.

Der ischämische Schlaganfall wird nach der TOAST-Klassifikation (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST*) eingeteilt (Adams et al., 1993):

- 1) Makroangiopathie
- 2) Kardiale Embolie
- 3) Mikroangiopathie
- 4) Andere Ursachen
- 5) Unbekannte Ätiologie

Kardiale Embolien stellen die häufigste Ursache für einen ischämischen Schlaganfall in Deutschland dar (ca. 20-30%), gefolgt von Makroangiopathien

1. Einleitung

(ca. 20-25%) und Mikroangiopathien (ca. 20-25%). In weniger als einem Drittel der Fälle ist die Ätiologie unbekannt, selten (2-4%) gibt es andere Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall (Grau et al., 2001; Wafa, Wolfe, Rudd & Wang, 2018).

Kardiale Embolien entstehen häufig aufgrund eines bestehenden Vorhofflimmerns, einer paradoxen Embolie bei persistierendem Foramen ovale oder bestehendem Atriumseptumdefekt oder als septische Embolie. Bei Bildung eines Thrombus im Herzen und Dislokation in die A. carotis interna (Internal Carotid Artery, ICA) oder A. vertebralis (Vertebral Artery, VA) gelangt der Thrombus in intrakranielle Arterien und bewirkt dort in Abhängigkeit seiner Größe proximal oder weiter distal einen Verschluss mit anschließender Hypoperfusion des Gewebes.

In die Kategorie der Makroangiopathien werden einerseits atherosklerotisch bedingte Karotisverschlüsse bzw. Stenosen mit folgendem hämodynamischen Infarkt gezählt, andererseits Plaquerupturen mit distalen Embolien (sog. arterioarterielle Embolien) und dadurch bedingter Durchblutungsstörung weiter distal gelegener Arterien im Rahmen dieser Embolie.

Zu den Mikroangiopathien gehören Verschlüsse oder symptomatische Stenosen von kleineren endarteriellen Gefäßen meist in Folge von Hypertension und Diabetes mellitus (sog. lakunäre Infarkte).

Entsteht ein ischämischer Schlaganfall beispielsweise aufgrund einer Vaskulitis, einer Dissektion oder einer Gerinnungsstörung, wird dies unter andere Ursachen zusammengefasst (Hacke, 2010; Reith, 2011).

Risikofaktoren

Prädisponierend für einen ischämischen Schlaganfall sind zum einen personenbezogene, nicht vermeidbare Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, genetische Veranlagung und ethnische Zugehörigkeit. Zum anderen gibt es beeinflussbare Risikofaktoren wie einige Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, kardiale Grunderkrankungen), Alkohol- und Tabakkonsum, eine ungesunde Ernährungsweise, abdominelle Adipositas und Bewegungsmangel sowie psychosozialer Stress (Boehme et al., 2017). Diese

1. Einleitung

zehn potentiellen und beeinflussbaren Risikofaktoren sind mit mehr als 90% mit dem bevölkerungsbezogenen Risiko aller ischämischen Schlaganfälle assoziiert, weswegen die Primärprävention des Schlaganfalls enorme Wichtigkeit besitzt (Donnell et al., 2016; Endres, Heuschmann, Laufs, & Hakim, 2011; Grysiewicz, Thomas & Pandey, 2008). Ein Drittel aller Schlaganfälle ist auf eine arterielle Hypertonie zurückzuführen und wird somit als Hauptrisikofaktor in Deutschland angesehen (Endres, Heuschmann, Laufs, & Hakim, 2011; Rücker et al., 2018).

Neben der ätiologischen Einteilung können Schlaganfälle auch nach der Lokalisation betroffener Hirnareale unterschieden werden. Von großer Relevanz sind Territorialinfarkte, welche durch einen thrombotischen oder embolischen Verschluss von großen Arterien den Kortex und die subkortikale weiße Substanz betreffen. Hierdurch können sie durch endovaskuläre Therapie potentiell behandelt werden. Hiervon abgegrenzt werden hämodynamisch-bedingte Infarkte (Grenzzonen- und Endstrominfarkte), die durch verminderten Perfusionsdruck entstehen sowie lakunäre Infarkte durch mikroangiopathische Veränderungen.

1.1.4 Infarktkern-Penumbra-Konzept

Bei einer akuten zerebralen Durchblutungsstörung werden die ischämische Nekrose, der sog. Infarktkern, von hypoperfundiertem und dysfunktionalem Gewebe, der sog. Penumbra, unterschieden (Astrup, Siesjö & Symon, 1981). Während die Areale mit ischämischer Nekrose bereits vollständig irreversibel zerstört sind und die volle Funktionalität verloren haben, umfasst die Penumbra dabei das potenziell rettbar Gewebe. Das Ziel therapeutischer Maßnahmen ist es daher, die Perfusion der Penumbra zu verbessern und damit den Übergang dieses Gewebes in eine ischämische Nekrose zu verhindern. Geschieht dies nicht, breitet sich der Infarktkern innerhalb der Penumbra aus und es kommt zur vergrößerten Nekrose von Hirngewebe (vgl. Abbildung 1).

1. Einleitung

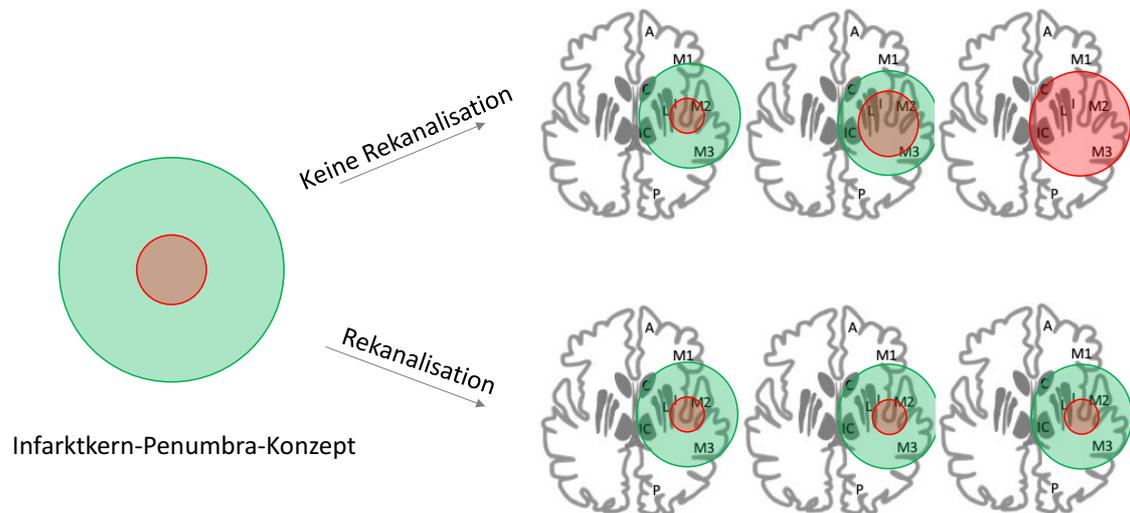


Abbildung 1: Infarktkern-Penumbra-Konzept

Ausweitung des Infarktkerns hängt von Rekanalisation ab

(grün: Penumbra, rot: Infarktkern)

Radiologisch kann durch ein Perfusions-CT mit Hilfe des zerebralen Blutflusses (Cerebral Blood Flow, CBF), des zerebralen Blutvolumens (Cerebral Blood Volume, CBV) und der mittleren Transitzeit (Mean Transit Time, MTT) zwischen Penumbra und Infarktkern unterschieden werden und das sog. Mismatch errechnet werden. Bei dem Infarktkern ist sowohl der CBF als auch das CBV erniedrigt, bei der Penumbra ist die Perfusion erniedrigt und kompensatorisch das Blutvolumen noch erhöht (Man et al., 2015; Murphy et al., 2006). Dies wurde durch eine Studie nahegelegt, in der Areale mit erniedrigtem CBF und erhöhtem CBV nach mechanischer Thrombektomie (MTE) reperfundiert wurden und anschließend die Infarzierung ausblieb. Hierzu gegensätzlich blieb es in Arealen mit erniedrigtem CBF und CBV trotz Reperfusion beim Untergang des Gewebes (Kameda et al., 2018).

Auch mittels MRT mit Hilfe von diffusionsgewichteten (Diffusion Weighted Imaging, DWI) und perfusionsgewichteten (Perfusion Weighted Imaging, PWI) Sequenzen kann das Ausmaß des Infarktkerns und die Penumbra eruiert

1. Einleitung

werden. In der DWI-MRT entstehen Bilder abhängig von der Diffusion der Wassermoleküle des untersuchten Gewebes. Durch ungerichtete molekulare Bewegungen können diffusionsgeminderte Areale bspw. in sauerstoffgemindertem Gewebe dargestellt werden. Im Infarktgebiet verändert sich die Diffusion der einzelnen Moleküle, die infolge ein frühes Zeichen der veränderten zellulären Beschaffenheit im infarzierten Gewebe ist (Bammer, 2003; Moseley et al., 1990). Durch das DWI-MRT kann daher der ischämische Infarkt, erkennbar durch eingeschränkte Diffusionsbewegung im zytotoxischen Ödem, nachgewiesen werden. Die endgültige Infarktgröße korreliert sehr eng mit der Messung in diffusionsgewichteten Bildern (Kucharczyk, Mintorovitch, Asgari & Moseley, 1991; Schaefer et al., 2002). Die Untersuchung erfolgt innerhalb von Minuten und hat eine hohe Sensitivität und Spezifität.

Eine PWI-MRT wird zum Nachweis einer Minderperfusion verwendet. Nach Kontrastmittelgabe können durch die errechnete Blutflussparameter sog. Perfusionmaps erstellt werden. Aus den zwei vorgestellten MRT-Sequenzen kann ein sog. PWI-DWI-Mismatch errechnet werden. Dieses umfasst das Hirngewebe mit verminderter Perfusion ohne Nachweis von Diffusionsstörung. Dieses PWI-DWI-Mismatch bildet daher das bildmorphologische Korrelat zur Penumbra, das durch eine Rekanalisierung von einer Infarzierung potenziell bewahrt werden kann (Jansen, Schellinger, Fiebach, Hacke & Sartor, 1999).

1.2 Klinisches Bild des Schlaganfalls

Die Symptome eines Hirninfarktes können sehr unterschiedlich ausfallen und sind abhängig von der Lokalisation des Infarktes und der Dauer der Hypoperfusion. Anhand der Symptome kann auf die Lokalisation des Infarkts rückgeschlossen werden, die sich häufig einem oder mehreren arteriellen Stromgebieten zuordnen lässt.

1.2.1 Klinik des Medialinfarkts

Die häufigen Leitsymptome eines Infarkts der A. cerebri media (Middle Cerebral Artery, MCA) sind eine brachiofazial betonte kontralaterale Hemiparese, eine

1. Einleitung

Hemihypästhesie, ein homonymer Gesichtsfelddefekt oder eine Blickparese zur Gegenseite. Darüber hinaus kann es bei einem Infarkt auf der dominanten Seite zur globalen Aphasie und Apraxie und bei Läsionen der nicht-dominanten Hemisphäre zum Neglect kommen.

Das Ausmaß der klinischen Symptome hängt dabei von der genauen Lokalisation des Verschlusses innerhalb des Medialstromgebiets, der Größe der Minderperfusion sowie der Kollateralen ab. Bei motorischen Defiziten kommt es zunächst zu einem herabgesetzten Muskeltonus, verminderten Eigenreflexen und einem positiven Babinskizeichen. Im Verlauf kann es zu einer Spastik der betroffenen Muskelgruppen kommen. In der Regel tritt dann eine Beugespastik der oberen Extremität und eine Streckspastik der unteren Extremität auf. Letzteres ruft das charakteristische Wernicke-Gangbild hervor (Mattle & Mumenthaler, 2012).

Zur Beurteilung und standardisierten Ermittlung des neurologischen Defizit wird der NIH-Stroke Scale (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) herangezogen, in dem anhand von verschiedenen Items die neurologische Funktionalität getestet wird. Ein hoher Wert korreliert meist mit einer schlechten, ein niedriger Wert mit einer guten Prognose (Brott et al., 1989; Goldstein, Bertels, & Davis, 1989), vgl. Kapitel 2.5.1.

1.3 Therapie des Schlaganfalls

Nach Verschluss einer großen Hirnarterie hat die schnellstmögliche Wiederherstellung der Perfusion zur Reoxygenierung die oberste Priorität.

Eine Therapiemöglichkeit ist die systemische Lyse mit rekombinatem Gewebefibrinolyseaktivator (recombinant tissue Plasminogen Activator, rtPA). Weitere Verfahren sind die intraarterielle Lyse und die Katheter-gestützte mechanische Thrombektomie mit einem sog. Stent-Retriever.

Die mechanische Thrombektomie in Kombination mit der systemischen Lyse hat sich in den letzten Jahren als eine erfolgreiche Therapieform für Verschlüsse der großen hirnversorgenden Gefäße des vorderen Kreislaufs durchgesetzt und ist der alleinigen rtPA-Lyse überlegen (Goyal et al., 2016).

1. Einleitung

1.3.1 Intravenöse Lyse

Eine Lyse mit rtPA wird bei fehlenden Kontraindikationen bei Personen mit einem thrombembolischen Infarkt durchgeführt (vgl. Tabelle 1, Auswahl von Kontraindikationen).

Tabelle 1: Auswahl von Kontraindikationen für eine Lysetherapie mit IV-rtPA (Alonso et al., 2014; Jauch et al., 2013; Ringleb & Veltkamp, 2015, Ringleb et al., 2021)

Kontraindikationen (Auswahl)

Aktive intrazerebrale Blutung
INR > 1,7
Thrombozyten < 100.000/ μ l
Arterielle Punktion an einer nichtkomprimierbaren Stelle in den vorausgegangenen 7 Tage
Große OP/Trauma in den vorausgegangenen 14 Tagen
Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko
Nicht kontrollierbarer arterielle Hypertonie (>185/>110mmHg)
Akute innere Blutung
Laufende Einnahme von einem direkten Thrombininhibitor oder direktem Faktor-Xa-Inhibitor in den letzten 48h
Schwangerschaft/Entbindung
Symptombeginn vor länger als 4,5 h oder unklarer Symptombeginn (selektive Patientenauswahl zwischen 4,5-9 h – erweiterte Bildgebungsparameter werden benötigt)

INR: International Normalized Ratio, IV-rtPA: Intravenous recombinant tissue Plasminogen Activator

Vor ca. 30 Jahren beschrieb die Studie NINDS erstmals einen Benefit bei der Behandlung mit rtPA, falls diese innerhalb von 3 Stunden verabreicht wurde (NINDS, 1995).

1. Einleitung

In der ECASS III-Studie wurde ergänzend eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse für Personen festgestellt, die innerhalb des Therapiezeitfensters bis zu 4,5 Stunden eine intravenöse Lyse mit rtPA statt einem Placebo bekamen (Ringleb & Veltkamp, 2015). Intrakranielle Blutungen kamen allerdings in der Gruppe unter Behandlung mit rtPA häufiger vor als bei Personen, die ein Placebo erhielten. In der Mortalität zeigte sich kein Unterschied (Hacke et al., 2008). Diese Ergebnisse der ECASS III-Studie entsprechen damit denen von früheren Untersuchungen: Eine frühe Therapie ist essentiell für bestmögliches klinisches Outcome, wobei eine Behandlung jenseits des Therapiezeitfensters von drei Stunden nicht nur potentiell eine Verbesserung des klinischen Outcomes einschließt, sondern auch das Risiko von intrakraniellen Blutungen erhöht (Hacke et al., 2004; Lansberg, Albers & Wijman, 2007). Auf Basis dieser Studienergebnisse wurden 2009 die Leitlinien zur Therapie mit rtPA verändert, indem das Zeitfenster auf 4,5 Stunden erweitert wurde (Del Zoppo, Saver, Jauch & Adams, 2009). Dort genannte relative Ausschlusskriterien einer rtPA-Gabe zwischen 3 und 4,5 Stunden sind ein Alter > 80 Jahre, die Einnahme oraler Antikoagulantien, ein NIHSS >25, Diabetes mellitus oder ein zurückliegender Schlaganfall (Jauch et al., 2013). Widersprüchlich zu den Ergebnissen von ECASS III stehen die Erkenntnisse einer wenige Jahre später veröffentlichten Studie (Emberson et al., 2014). In dieser zeigte sich ein signifikant verbessertes klinisches Outcome in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden auch unabhängig von Alter und einem erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen. Es fand sich somit kein Hinweis, dass sich das Zeitfenster bei Personen über 80 Jahren verkürzt. Die Erkenntnis, dass das Alter alleine kein Ausschlusskriterium für eine effektive und sichere Thrombolyse ist, zeigten auch bereits frühere Studien (Mishra, Diener, Lyden, Bluhmki & Lees, 2010; Toni et al., 2008). In den neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird die intravenöse Lysetherapie daher ohne obere Altersgrenze empfohlen (Ringleb et al., 2021). Die gepoolte Analyse der Datenelemente der ECASS III-, ATLANTIS-, NINDS- und EPITHET-Studien zeigt weiterhin den Nutzen von einer Therapie mit intravenöser Alteplase im Zeitfenster von 4,5 Stunden auf. Für ein bestmögliches

1. Einleitung

Ergebnis sollte die Zeit bis zur systemischen Lyse so kurz wie möglich sein (Lees et al., 2010; Mishra, Lyden, Grotta & Lees, 2010).

Trotz der signifikanten Verbesserung des klinischen Outcomes durch die Lysetherapie mit rtPA können bspw. Personen mit Kontraindikationen nicht therapiert werden. Zusätzlich ist die Rekanalisationsrate der Lyse bei Verschlüssen von großen proximalen Gefäßen geringer als in distalen Gefäßen (Linfante et al., 2002; Saqqur et al., 2007). Vor diesem Hintergrund hat die Relevanz von alternativen Behandlungsmethoden, wie die intraarterielle Lyse und die MTE, in den letzten Jahren enorm zugenommen.

1.3.2 Endovaskuläre Therapie

Die ersten Erkenntnisse über eine intraarterielle Therapie wurde im Jahre 1998 von der PROCAT-Studie veröffentlicht. Darin wird der Vergleich zwischen intraarterielle Lyse mit zwei verschiedenen Thrombolytika (Pro-Urokinase und Heparin) bei Personen mit MCA-Verschlüssen beschrieben. Diese randomisierte, doppelblind-Multicenterstudie beschreibt eine höhere Rekanalisationsrate und ein nicht-signifikant besseres neurologisches Outcome unter der intraarteriellen Gabe von Pro-Urokinase, wenn diese innerhalb von 6 Stunden appliziert wird. Intrazerebrale Blutungen kamen bei der rpo-UK-Gruppe im Gegensatz zur Placebo-Gruppe nicht signifikant häufiger vor (Del Zoppo et al., 1998). Allerdings wurde Pro-Urokinase vom Markt genommen, da es von der FDA (Food and Drug Administration, FDA) dafür nicht zugelassen wurde.

Daraufhin wurden mechanische Rekanalisationsverfahren entwickelt, jedoch zeigten die ersten Studien wie IMS III, MR RESCUE und SYNTHESIS keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber der alleinigen Therapie mit rtPA (Broderick et al., 2013; Ciccone et al., 2013; Kidwell et al., 2013). Als Gründe für die fehlenden Verbesserungen wurde angenommen, dass die Thrombektomiesysteme nicht angemessen waren (es wurden hauptsächlich die Retriever der ersten Generation, der MERCI-Retriever (Mechanical embolus removal in cerebral ischemia, MERCI), und nur zu einem kleinen Teil vor Abbruch der Studien der neue Stent-Retriever benutzt). Zudem wurde angenommen, dass die Zeit vom

1. Einleitung

Symptombeginn zur Reperfusion zu lange, die Rekanalisationsrate zu gering und die Patientenauswahl nicht geeignet war.

Im Jahr 2012 wurden neue Studien veröffentlicht, die eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Rekanalisationsrate des neuen Stent-Retrievers gegenüber der ersten Generation-Devices zeigten (Nogueira et al., 2012; Saver et al., 2012). Bei Verfahren mit einem selbst-expandierendem Stent-Retriever wird mit Hilfe eines Mikrokatheters der Führungsdraht durch den Thrombus geschoben. Ein Metallröhrchen wird anschließend im Thrombus aufgespannt, wodurch eine unmittelbare Reperfusion entsteht. Anschließend wird unter Aspiration der Katheter inklusive Thrombus zurückgezogen und eine vollständige Reperfusion erreicht.

Die MR CLEAN-Studie war die erste der neuen Studien, die einen signifikanten Vorteil der mechanischen Thrombektomie mit Stent-Retrievern kombiniert mit IV-rtPA gegenüber der alleinigen intravenösen Lyse mit rtPA bei proximal arteriellen Verschlüssen im vorderen Kreislauf zeigte (Verschlüssen der distalen ICA, proximalen MCA). Es wurde gezeigt, dass die MTE bei Personen mit arteriellen Verschlüssen im großen vorderen Kreislauf effektiv und sicher ist, wenn die Behandlung innerhalb eines Zeitfensters von sechs Stunden stattfindet. Außerdem konnte eine signifikante Verbesserung des funktionellen Outcomes nach 3 Monaten gezeigt werden (Berkhemer et al., 2015).

Nachfolgende Studien (ESCAPE, SWIFT-PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT) kamen zu den gleichen Erkenntnissen und wurden wegen schnell absehbarer enormer Wirksamkeit der MTE gestoppt. Durch die MTE mit einem Stent-Retriever nach intravenöser Lyse konnten mehr erfolgreiche Rekanalisationen erreicht werden als mit alleiniger rtPA-Lyse. Ebenso konnte das funktionelle Outcome signifikant gesteigert und die Mortalität gesenkt werden. Es wurde gezeigt, dass der Behandlungserfolg zeitabhängig ist. Bei der REVASCAT-Studie wurden auch Personen mit einem Zeitfenster bis acht Stunden erfolgreich behandelt (Campbell et al., 2015; Goyal et al., 2015; Jovin et al., 2015; Saver et al., 2015). Auch in der DAWN- und DEFUSE3-Studie wurde ein klinischer Nutzen nach einer Thrombektomie > 6 h nach Selektion der Personen durch MRT/CT-Kriterien gezeigt (Albers et al., 2018; Nogueira et al., 2018).

1. Einleitung

In der THRACE-Studie konnte durch eine kombinierte Therapie ein signifikant höheres funktionelles Outcome nach 3 Monaten ohne Erhöhung der Mortalität bei Personen mit einem großen Verschluss im vorderen Kreislauf mit definiertem moderat bis schweren Schlaganfall festgestellt werden. Das Studiendesign ähnelt der IMS III Studie, allerdings wurden alle Personen mit den neuesten Stent-Retrievern therapiert, was ein besseres Outcome in der Gruppe mit kombinierten Therapien erklären könnte. Allerdings war verglichen mit anderen Studien der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Lyse vs. Lyse kombiniert mit MTE) hinsichtlich des funktionellen Outcome nicht so groß wie in den früheren Studien, was an einer höheren Zeitdauer von Randomisierung bis zur Leistenpunktion liegen könnte (Bracard et al., 2016).

In der 2017 veröffentlichten PISTE-Studie wurde die Patientenzahl mit außerordentlicher klinischer Besserung durch die kombinierte Therapie von Lyse und MTE signifikant erhöht bei gleichzeitigem Fehlen von Erhöhung der Mortalität oder hämorrhagischen Transformationen (Muir et al., 2017).

Aus diesen Studien schlussfolgernd wurden die Schlaganfalltherapie grundlegend geändert. Durch die Einführung der MTE mit Stent-Retrievern bei Verschlüssen großer hirnversorgender Arterien konnte eine enorme Verbesserung des funktionellen Ergebnis erreicht werden. Die MTE brachte einen großen Fortschritt in der Schlaganfalltherapie und bildet auch aktuell weiterhin ein großes Interessensgebiet in der aktuellen medizinischen Forschung.

1.3.3 Therapeutisches Vorgehen bei einem Schlaganfall

Das Ziel einer intravenösen Lyse und einer endovaskulären Therapie ist es, die Penumbra vor der Nekrose zu bewahren und somit den Untergang des Hirngewebes zu minimieren. Nach Einweisung von Patienten/Patientinnen mit typischen Schlaganfallsymptomen in ein spezialisiertes Schlaganfallzentrum, sog. Stroke Units, wird zunächst schnellstmöglich eine kraniale Computertomographie (cCT) durchgeführt, um eine intrakranielle Blutung auszuschließen, da diese klinisch nicht von einem ischämischen Schlaganfall zu unterscheiden ist. Nach Ausschluss einer Blutung wird nach Beachtung von

1. Einleitung

Kontraindikationen bei allen Personen eine systemische Thrombolyse mit Alteplase in der Standarddosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht (Maximaldosis 90 mg über 60 Minuten, initial 10% der Dosis als Bolus über eine Minute) innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 h nach Symptombeginn verabreicht (Ringleb et al., 2021). Zur Indikation einer MTE sollten die potentiellen Personen schnellstmöglich eine Gefäßdarstellung mittels computertomographischer Angiographie (CTA) oder Magnetresonanztomographie (MRA) erhalten. Die Personen mit einem Verschluss großer hirnversorgender Gefäße des vorderen Kreislaufes oder bei vertebro-basilärem Gefäßverschluss stehen der interventionellen Therapie zur Verfügung. Innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden bei Verschlüssen der proximalen Zirkulation kann eine MTE erfolgen, über das Zeitfenster hinaus (bis max. 24 Stunden) werden weitere Bildgebungsparameter benötigt (z.B. Mismatch, Kollateraldarstellung), um die Indikation einer MTE zu stellen. Die Rekanalisation mittels MTE soll aber innerhalb des Zeitfensters so früh wie möglich erfolgen. Mit Hilfe einer perfusions- und diffusionsgewichteten Bildgebung kann das Mismatch zwischen schon nekrotisiertem Gewebe, dem Infarktkern, und der Penumbra, dem noch überlebensfähigem und durch Wiedereröffnung der Arterie mittels MTE rettbareren Gewebe, ermittelt werden und zur Entscheidungshilfe einer MTE beitragen (Ringleb et al., 2021).

Unter Vollnarkose oder Analgosedierung werden durch Punktion der Leistenarterie die Hirnarterien mit Hilfe der kontrastmittelgestützten digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) dargestellt und von Neuroradiologen/Neuroradiologinnen beurteilt.

Über einen Führungsdraht wird ein Mikrokatheter bis zum Gefäßverlegenden Thrombus vorgeschoben. Anschließend kann sich ein Stent-Retriever von distal nach proximal entfalten und durch Drücken des Thrombus an die Gefäßwand eine Reperfusion herstellen. Im Folgenden kann unter Aspiration der Stent mit dem thrombotischen Material zurückgezogen werden. Dabei gibt es verschiedene Arten von Stent-Retrievers, die geläufigsten sind das Solitaire Thrombektomie-System, Trevo Stent-Retriever und pREset Stent-Retriever (Campbell et al., 2016; Powers et al., 2018).

1. Einleitung

Alte Devices wie MERCI, pCR (phenox Clot Retriever, pCR), CRC (Clot Retriever Cage, CRC) oder das Penumbra-System werden nur noch selten alleine angewandt, da sie den Stent-Retrievern unterlegen sind (Mordasini et al., 2014; Nogueira et al., 2012.; Saver et al., 2012).

Eine andere Möglichkeit den Thrombus zu entfernen ist das Aspirationsmanöver (A Direct Aspiration first Pass Technique, ADAPT), bei dem der Thrombus unter starkem Unterdruck herausgesogen wird. Das Aspirationsverfahren kann auch mit einem Stent-Retriever-Thrombektomiesystem kombiniert werden (Turk et al., 2014; Vargas et al., 2017).

Das entsprechende Verfahren wird von erfahrenen Neuroradiologen/Neuroradiologinnen je nach Größe, Beschaffenheit und Lokalisation des Thrombus ausgewählt.

1.4 Anatomische Grundlagen

1.4.1 Basalganglien und Capsula interna

Die Basalganglien sind Kerngebiete bestehend aus grauer Hirnsubstanz. Sie bestehen aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen, die zusammen das Striatum bilden, sowie dem Globus pallidus, der sich in einen medialen und lateralen Teil aufteilt. In manchen Quellen wird zusätzlich der Ncl. subthalamicus und die Substantia nigra zu den Basalganglien gezählt (Herrero, Barcia & Navarro, 2002).

Die Basalganglien sind das Zentrum des extrapyramidalen motorischen Systems und bekommen Input vom Kortex und Thalamus zur Planung und Filterung von automatischen und gewollten motorischen Aktionen (Herrero et al., 2002).

Zwischen dem Putamen und dem Ncl. caudatus bzw. weiter dorsal dem Thalamus liegt die Capsula interna (Internal Capsule, IC), welche afferenten und efferenten Nervenfasern beinhaltet und somit die weiße Substanz darstellt.

Die IC besitzt einen Crus anterior und einen Crus posterior. In Verbindung stehen die beiden Schenkel durch das Genu capsulae interna. Medial wird die IC durch den Ncl. caudatus bzw. weiter dorsal durch den Thalamus begrenzt, lateral durch das Putamen und dem Globus pallidus.

1. Einleitung

Im Crus posterius verläuft die Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis), welche den Cortex und das Rückenmark verbindet und für die willkürliche Motorik verantwortlich ist (Konishi et al., 2005).

1.4.2 Kranielle Gefäßversorgung

Das Hirngewebe wird von drei großen Arterien versorgt, die zusammen den Circulus arteriosus cerebri bilden: A. cerebri anterior (Anterior Cerebral Artery, ACA), A. cerebri media und A. cerebri posterior (Posterior Cerebral Artery, PCA). Diese werden durch die A. communicans anterior und posterior verbunden. Versorgt wird der Circulus arteriosus cerebri vorne durch die ICA beidseits und hinten durch die unpaarige A. basilaris (Bradac, 2014), vgl. Abbildung 2.

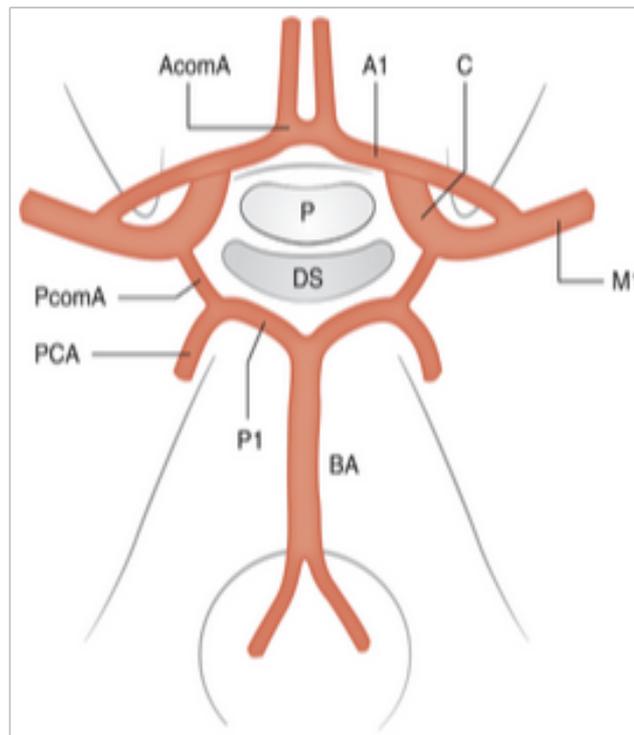


Abbildung 2: Circulus arteriosus cerebri (Bradac, 2014)

C: Carotis interna, A1: erstes Segment der ACA (Anterior cerebral artery), M1: erstes Segment der MCA (Middle cerebral artery), BA: A. basilaris, PCA: Posterior cerebral artery, P1: erstes Segment PCA, AcomA: Anterior communicating artery, PcomA: Posterior communicating artery, P: Pituitary gland, DS: Dorsum sellae

1. Einleitung

Infarkte werden unter anderem in die drei Territorialgebiete der Hirnarterien aufgeteilt. Mit ca. 50% kommt es am häufigsten im Bereich der MCA zu ischämischen Schlaganfällen, gefolgt von Infarkten in Arealen von kleineren Gefäßen (ca. 10-15%) und im Hirnstamm (10-15%). Schlaganfälle mit Involvierung von mehr als einem Territorium traten zu 9% auf (Ng, Stein, Ning & Black-Schaffer, 2007).

Aufteilung M-Segmente

Die MCA ist in vier Segmente aufgeteilt (M1-M4), vgl. Abbildung 3. Das M1-Segment entspringt an der ICA Bifurkation und verläuft lateral und horizontal Richtung Inselregion. Aus dem Segment M1 entspringen Perforatoren, die lenticulostriaten Arterien (Lenticulostriate Arteries, LSA), welche große Teile der Basalganglien und der Capsula interna versorgen. Distal teilt sich das M1-Segment in zwei oder seltener in drei Äste auf, die sogenannte Bi-/Trifurkation. Das M2-Segment, meist bestehend aus einem Truncus superior und inferior, versorgt vor allem die Inselregion und geht beim Richtungswechsel nach inferior-lateral in das M3-Segment über. Das M4-Segment beinhaltet die kortikalen Äste in der Großhirnrinde.

Die MCA versorgt vor allem die lateralen Teile des frontalen, parietalen, temporalen und occipitalen Lappens, sowie den Thalamus, die IC und die Basalganglien (Bradac, 2014).

1. Einleitung



Abbildung 3: Segmente der mittleren zerebralen Arterie (MCA: M1-M4) (Bradac, 2014)

Lenticulostriale Arterien

Nach der Abzweigung aus der ICA entspringen aus der proximalen MCA Perforatoren, die lenticulostrialen Arterien (LSA), welche auch Aa. centrales anterolaterales genannt werden. Diese werden in zwei Gruppen aufgeteilt: in einen medialen und lateralen Teil (Decavel, Vuillier & Moulin, 2012, Ghika, Bogousslavsky & Regli, 1990; Rosner, Rhoton, Ono & Barry, 1984). Alle Perforatoren entspringen meist vor der Bifurkation aus dem M1-Segment, seltener nach der Bifurkation aus dem M2-Segment (Westberg, 1966). Der mediale Part geht aus der medialen MCA nahe der ICA-Bifurkation in einem geraden Verlauf nach kranial und die lateralen Perforatoren verlaufen S-förmig, vgl. Abbildung 3.

Die LSA versorgen die gesamte Länge des oberen Teils der IC (Donzelli et al., 1998, Rosner et al., 1984). Zudem wird das Putamen, der Korpus und der Kopf

1. Einleitung

des Ncl. caudatus und der laterale Part des Pallidums durch die LSA perfundiert (Decavel, Vuillier & Moulin, 2012; Donzelli et al., 1998; Marinkovic, Milisavljevic, Kovacevic & Stevic, 1985; Marinkovic S, Gibo H & Milisavljevic M, 2001), vgl. Abbildung 4.

Es gibt anatomische Variationen, bei denen die Perforatoren des Territoriums der mittleren LSA durch die Perforatoren der ACA (A1-Segment) oder der Heubner-Arterie (Recurrent Artery of Heubner, RAH) übernommen werden (Bozzao, Fantozzi, Bastianello, Bozzao & Fieschi, 1989; Umansky et al., 1985). Außerdem gibt die ICA Perforatoren ab, die Teile des Pallidums und angrenzende Teile der IC versorgen (Tatu, Moulin, Vuillier & Bogouslavsky, 2012).

Die Perforatoren der ACA und der RAH geben Äste an den anterioren und inferioren Kopf des Ncl. caudatus, an den unteren Teil der IC, des Putamens und des Pallidums (Tatu et al., 2012) ab.

Die LSA sind Endarterien und werden somit bei einem Verschluss nicht durch Kollateralen versorgt (Bozzao et al., 1989, (Bozzao et al., 1989; Decavel et al., 2012). Dies lässt schlussfolgern, dass bei einem Verschluss der MCA, bei dem die LSA nicht mehr perfundiert werden, dass es zwangsläufig kein Blutfluss mehr im LSA-Territorium gibt (Kleine et al., 2016).

1. Einleitung

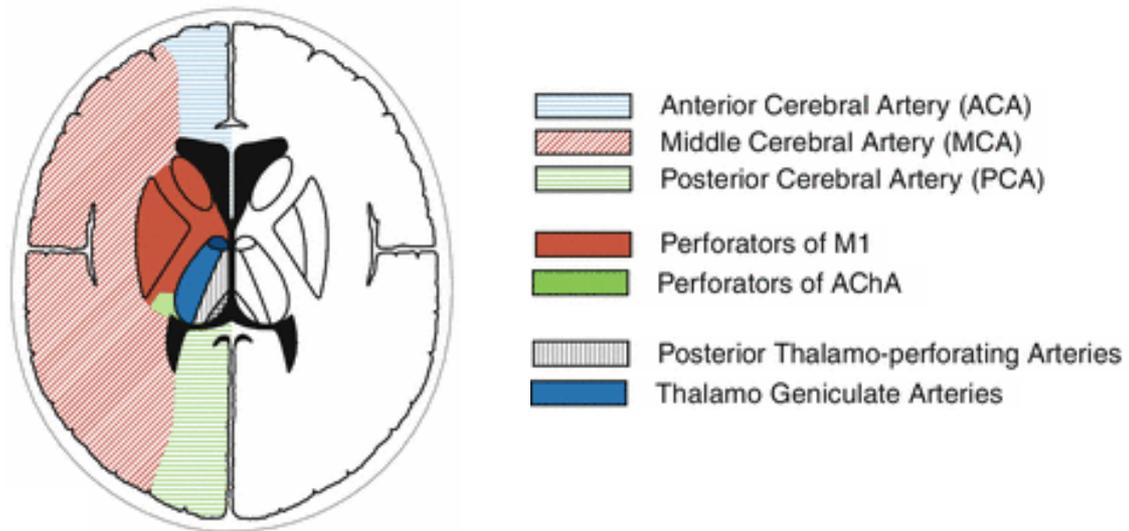


Abbildung 4: Vaskuläre Versorgung der zerebralen Hemisphäre (Bradac, 2014)

1.5 Infarzierung der Capsula interna und Auswirkung auf das motorische Outcome

Personen mit einem Gefäßverschluss der proximalen MCA und somit auch der LSA stehen oft im Zusammenhang mit schweren motorischen Defiziten (Ghika, Bogousslavsky, & Regli, 1985). Der Tractus corticospinalis läuft in der IC entlang des postero-superioren Teil des LSA-Territoriums und ist somit bei einem Verschluss der LSA mit von der Infarzierung betroffen (Konishi et al., 2005). Die Schädigung der Tractus corticospinalis ist assoziiert mit schweren motorischen Defiziten nach 12 Stunden und einem schlechtem motorischen Outcome nach 90 Tagen (Puig et al., 2011). Es wurde bewiesen, dass eine Infarzierung des oberen hinteren Quadranten des LSA-Territoriums, indem die motorischen Fasern des Cortex entlanglaufen, das Risiko für motorische Verschlechterung nach einem Schlaganfall erhöhen. Dementsprechend wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass es durch den Verschluss der LSA zu signifikanten motorischen Einschränkungen kommen kann (Kim et al., 2008). Eine Infarzierung des posterioren Schenkels der IC ist ein Prädiktor für motorische Defizite und deren Schweregrad. Es besteht eine signifikante

1. Einleitung

Korrelation zwischen Funktionseinschränkung der IC und klinisch-motorischen Defiziten (Puig et al., 2011; Pendlebury, Blamire, Lee, Styles & Matthews, 1999). Fraglich ist, ob es bei Infarktausparung der IC innerhalb des LSA-Territoriums, welches Fasern des Tractus corticospinalis enthält, zu weniger motorischen Defiziten kommt. Denn auch bei Infarkten, die den vorderen Teil der IC und das Putamen betreffen kommt es zu motorischen Defiziten (Caplan et al., 1990).

In dieser Arbeit werden daher unter anderem zwei Gruppen untersucht: Personen mit und ohne Infarzierung der IC. Diese werden anschließend hinsichtlich des motorischen Outcomes verglichen.

1.6 Fragestellung der Arbeit

Die MTE hat sich als erfolgreiche Therapie für Verschlüsse der proximalen großen Hirnarterien etabliert. Das klinische Outcome kann dadurch verbessert und die Mortalität gesenkt werden (Berkhemer et al., 2015; Goyal et al., 2015; Sivan-Hoffmann et al., 2016). Die striatokapsuläre Region wird durch die LSA der MCA versorgt. Aufgrund ihrer Eigenschaft als Endarterien mit Fehlen von kollateralen Zuflüssen ist diese Region oftmals sehr schnell und schwer vom Verschluss der proximalen MCA betroffen, da die Blutversorgung in diesem Gebiet nach kurzer Zeit rapide abnimmt (Bozzao et al., 1989; Decavel et al., 2012; Ghika et al., 1990; Rosner et al., 1984). Proximale Verschlüsse mit Involvierung der LSA gelten als Infarkte mit schlechtem klinischen Outcome, vor allem aufgrund des Verlaufs der Pyramidenbahn im Bereich der striatokapsulären Region (Behme, Kowoll, Weber & Mpotsaris, 2015). Die IC enthält in ihrem hinteren Schenkel unter anderem Fasern der Pyramidenbahn und ist somit ein wichtiger Bereich für motorische Prozesse (Bozkurt et al., 2016, Puig et al., 2011). Es wurde bewiesen, dass die graue Substanz ab einem bestimmten Hypoperfusionsgrad labiler ist als die weiße Substanz, der Hypoxie aufgrund eines Arterienverschlusses nicht so lange standhalten kann und somit schneller untergeht (Marcoux et al., 1982). Es besteht somit die Annahme, dass die weiße Substanz selektiv von einer erfolgreichen Rekanalisation profitieren kann (Arakawa et al., 2006; Bristow et al., 2005; Falcao et al., 2004). In dieser

1. Einleitung

Arbeit soll geklärt werden, ob die weiße Substanz der striatocapsulären Region, der Teil der IC, welcher durch die LSA der MCA versorgt wird, durch zeitgerechte MTE selektiv gerettet werden kann. Es soll untersucht werden, ob das Verhindern des Gewebsuntergangs der IC vor allem im Sinne eines besseren motorischen Outcomes einen klinischen Vorteil mit sich bringt. Außerdem soll der Einfluss von weiteren Parametern wie Vorerkrankungen, vorangegangene Lysetherapie, Infarkt volumen etc. auf die Beteiligung der Infarzierung der IC exploriert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2007 bis August 2016 wurden im Klinikum rechts der Isar (München) Personen mit einem Verschluss der MCA ausgewählt, die eine MTE erhalten haben. Anschließend wurden die Personen nach ihrem Verschluss weiter in die M-Segmente M1-M4 der MCA aufgeteilt.

Es wurden nur Personen mit einer Infarzierung der Basalganglien mitaufgenommen (Verschluss innerhalb des Gebiets der lenticulostriatalen Arterien, innerhalb des M1-Segments). Bei Personen ohne Infarkt in den Basalganglien lag der Verschluss der MCA zu weit distal und war somit nicht relevant für die Fragestellung dieser Arbeit.

Außerdem musste für die Auswertung dieser Arbeit ein postinterventionell durchgeführtes MRT von den Personen vorhanden sein.

2.2 Extraktion von Patientendaten

Aus der klinikinternen Datenbank SAP wurden folgende Patienteninformationen entnommen:

- Alter, Geschlecht
- Vorerkrankungen: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Krankheitsgeschichte
- NIHSS-Werte bei Aufnahme und an Tag 7/bei Entlassung, mRS-Werte bei Entlassung und am Tag 90
- Lysetherapie, ggf. Kontraindikationen für eine Lyse
- Symptombeginn

2. Material und Methoden

2.3 Therapieverfahren

Nach einem Verschluss einer großen Arterie besteht das Ziel darin, eine schnellstmögliche Wiederherstellung der Perfusion zu erreichen, um das durch den Sauerstoffmangel untergehende Gewebe zu retten.

Zum einen ist eine systemische Lyse mit rtPA möglich, zum anderen kann eine Katheter-gestützte mechanische Rekanalisation angewendet werden.

Alle Personen, die in der Angiographie (CTA/MRA) einen Verschluss in der MCA aufwiesen, wurden einer MTE mit Hilfe der DSA unterzogen, wenn das Zeitfenster nicht mehr als sechs Stunden betrug. Für eine MTE darf die Infarktgröße nicht mehr als ein Drittel des involvierten Gewebes des Mediagebietes umfassen.

Für die mechanische Rekanalisation wurden Stent-Retriever, Aspirationsmanöver und/oder selten Devices der älteren Generation benutzt.

Es wurde die Zeit von der Punktion der Leistenarterie bis zur, wenn möglich, vollständigen Rekanalisation sowie bis zur Reperfusion der Perforatoren der Basalganglien (LSA) gemessen. Außerdem wurde die Zeit von Symptombeginn bis Rekanalisation ermittelt.

Falls keine Kontraindikationen für eine systemische Lyse bestanden (Einnahme von Gerinnungshemmer, Tumorerkrankung, Zeitfenster größer als 4,5 Stunden uvm., vgl. Tabelle 1), wurde eine systemische Thrombolyse mit rtPA (0,9mg/kgKG; maximal 90mg; über 60 Minuten, initial 10% der Dosis als Bolus über eine Minute) als Übergangstherapie vor dem interventionellen Eingriff durchgeführt.

Die Therapie wurde unter Intubationsnarkose oder unter Analgosedierung durchgeführt.

Interventionszeiten

Es wurden folgende Zeiten dokumentiert:

- Zeit von Symptombeginn bis zur Leistenpunktion
- Zeit von Symptombeginn bis zur Eröffnung der Perforatoren
- Zeit von Symptombeginn bis zur vollständige Rekanalisation

2. Material und Methoden

- Zeit von Interventionsbeginn bis zur erfolgreiche Rekanalisation
- Zeit von Angiographie (Reperfusion der Perforatoren) bis zur MRT-Durchführung

2.4 Bildanalysen

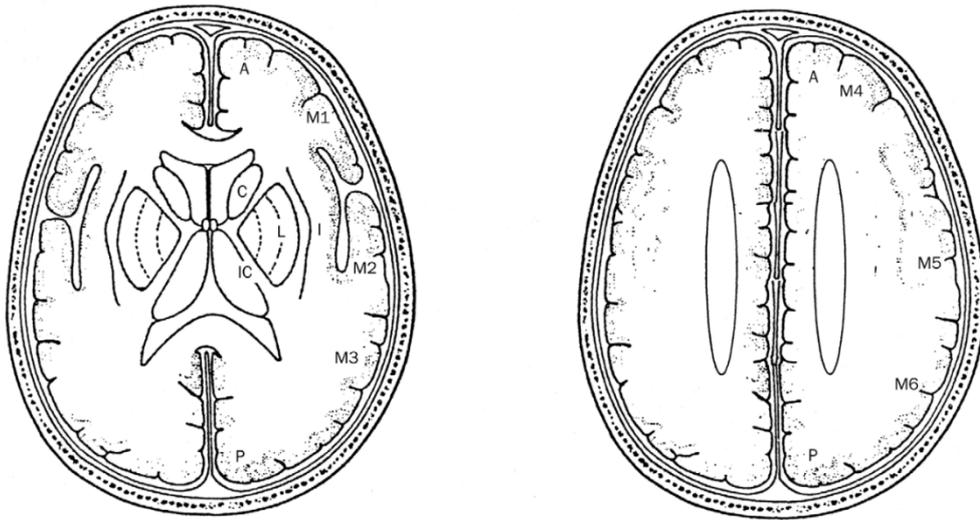
2.4.1 Beurteilung der Lokalisation des Infarktes

Zur genaueren Untersuchung wurden nur Personen aufgenommen, die einen Verschluss der MCA aufwiesen. Die Infarkte wurden in ihrer Lokalisation der MCA unterteilt: Segment M1, M2, M3 und M4. Die Infarkte im Segment M1 wurden zur genaueren Untersuchung herausgefiltert. Der nächste Schritt bestand in der Beurteilung der Beteiligung der die Basalganglien-versorgenden LSA, die meistens dem M1-Segment vor der Bifurkation entspringen. (Tatu et al., 2012).

2.4.2. Einteilung des Schweregrades der MCA-Infarkte

Es erfolgte außerdem eine CT-morphologische Einteilung des Mediainfarktes anhand des ASPECT-Scores (Alberta Stroke Program Early CT Score). ASPECTS ist ein etablierter Score zur Evaluierung von morphologischen Veränderung im CT bei Media-Verschlüssen. Der Score wird zur weiteren Therapieentscheidung bezüglich einer Thrombektomie und der Prognose des Outcomes herangezogen. Das MCA-Gebiet wird in der Bildgebung (CT/MRT) in drei subcortikale Strukturen (Ncl. caudatus, Ncl. lentiformis (Globus pallidus, Putamen) und Capsula interna) sowie sieben Kortexareale (Inselregion, M1-M6) eingeteilt, vgl. Abbildung 5 und 6.

2. Material und Methoden



- | | |
|--------------------------|--|
| A: anterior circulation | MCA: middle cerebral artery |
| P: posterior circulation | M1: anterior MCA cortex |
| C: caudate | M2: MCA cortex lateral to insular ribbon |
| L: lentiform | M3: posterior MCA cortex |
| IC: internal capsule | M4: anterior MCA superior territory |
| I: insular ribbon | M5: lateral MCA superior territory |
| | M6: posterior MCA superior territory |

Abbildung 5: ASPECTS – topographische Einordnung (Barber et al., 2000)

Bei fehlenden Infarktzeichen in der Bildgebung ergibt sich ein Score von zehn Punkten. Pro radiologisch-ischämischem Frühzeichen (z.B. Hypodensität, Gewebsschwellung) in dem jeweiligen MCA-Gebiet wird ein Punkt von der Ausgangspunktzahl 10 abgezogen. Je niedriger die Punktzahl ist, desto ausgeprägter ist der Infarkt und desto schlechter das Outcome. Null Punkte bezeichnet eine vollständige Infarzierung des MCA-Territoriums. Außerdem steigt mit abnehmender Punktzahl das Risiko für hämorrhagische Komplikationen (Barber, Demchuk, Zhang & Buchan, 2000; Mc Taggart et al., 2015). Bei allen Personen für die Analyse wurde der ASPECTS angewandt.

2. Material und Methoden

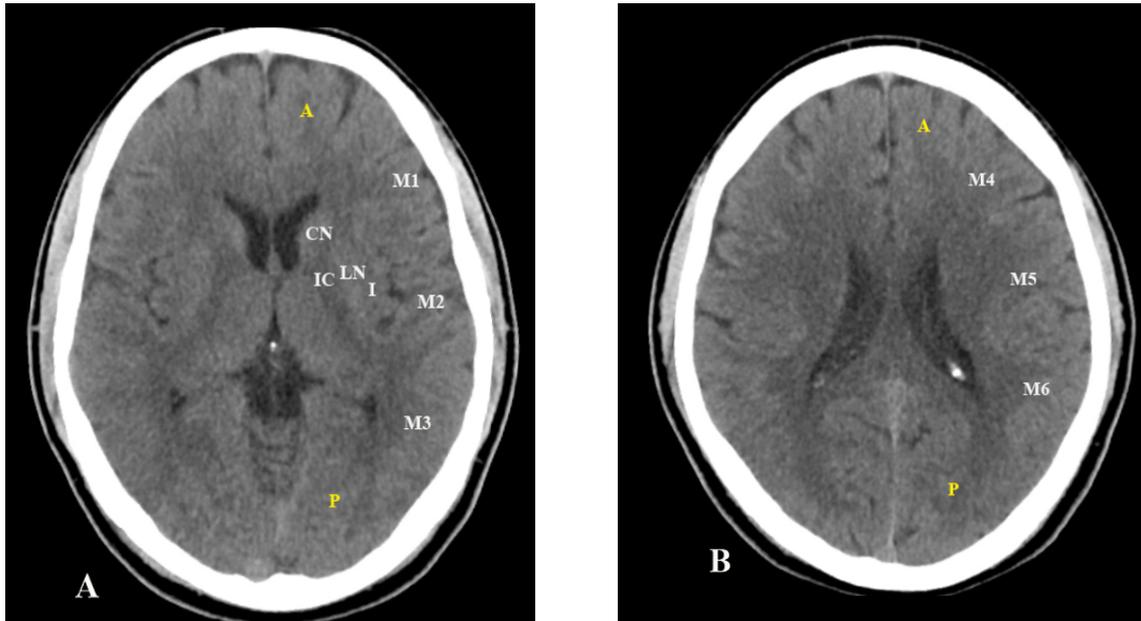


Abbildung 6: ASPECTS – CT-morphologische Einteilung (Khalaf, Abdkadhim & Suhail, 2018)

A: anterior, P: posterior, I: insula, LN: lentiform nucleus, C: caudate, IC: posterior limb of the internal capsule

2.4.3 Beurteilung der lenticulostriatalen Arterien

Die Beurteilung, ob zum Zeitpunkt vor der Intervention die LSA offen oder geschlossen waren, wurde während der ersten Kontrastmittelgabe der DSA durchgeführt. Wie bereits beschrieben, wird die gesamte anteroposteriore Länge des superioren Teils der IC komplett von der mittleren und lateralen LSA-Gruppe versorgt, sodass bei einem anhaltenden Verschluss der beiden Äste im Verlauf von einer Infarzierung eben dieser Region der IC ausgegangen wird, vgl. Kapitel 1.4.2. Als vollständiger Verschluss gilt somit eine fehlende Perfusion der kompletten LSA oder eine Perfusion nur der proximalen LSA-Gruppe, da diese nicht relevant für die Perfusion des oberen Parts der IC ist (Decavel et al., 2012; Donzelli et al., 1998; Rosner et al., 1984), vgl. Abbildung 7A.

Wenn alle Gruppen der LSA wieder perfundiert waren, galt dies als erfolgreiche Rekanalisation der Perforatoren, vgl. Abbildung 7B. Es wurde die Zeit von Anfang

2. Material und Methoden

der Intervention bis zur Reperfusion der Perforatoren sowie der, falls vorhanden, kompletten Reperfusion gemessen.

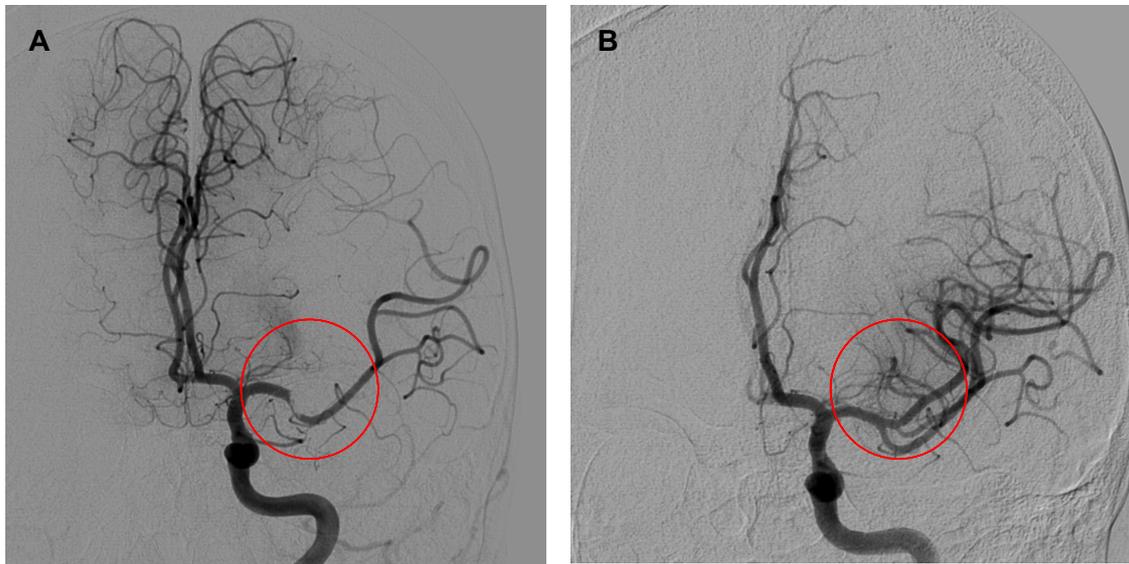


Abbildung 7: DSA der linken Carotis interna und ihre Abgänge (MCA, ACA)

A: Vor mechanische Rekanalisation, B: Nach mechanischer Rekanalisation

2.4.4 Beurteilung des Therapieerfolgs

Zur Beurteilung der zerebralen Perfusion nach MTE wurde die TIC1 Klassifikation (Thrombolysis In Cerebral Infarction, TIC1) herangezogen, welcher mit Hilfe der DSA bewertet wird.

Anhand des Perfusionsgrades wurden von Higashida und Furlan (2003) fünf Stufen etabliert: ein Score von 0 beschreibt keine vorhandene Perfusion, ein Score von 3 die vollständige. Die Stufen 1, 2a und 2b geben partielle Anteile der Perfusion in Abhängigkeit der Füllung der distal des Verschlusses liegenden Gefäße an, vgl. Tabelle 2.

Die Rekanalisation gilt als erfolgreich, wenn der Gefäßbereich hinter dem zu rekanalisierenden Verschluss vollständig perfundiert ist und die Blutgeschwindigkeit der von nicht-involvierten abgehenden Gefäßen entspricht (Higashida & Furlan, 2003).

2. Material und Methoden

Der modifizierte TICI Score (m-TICI) besitzt eine abweichende Definition der Kategorie 2 (2a bezeichnet eine Gefäßfüllung <50%, 2b eine Füllung des verschlossenen Gefäßes >50%), welches eine unterschiedliche Einteilung der Rekanalisation und somit auch einen anderen Vorhersagewert des klinischen Outcomes angibt (Suh et al., 2013).

TICI 2b und TICI 3 werden in der Klinik häufig beide als Ergebnis einer erfolgreichen Rekanalisation bewertet, so auch in dieser Arbeit. Allerdings zeigt eine Studie von 2017, dass das neurologische Outcome bei TICI 3-Personen signifikant besser ist und bei der MTE als Ziel angestrebt werden sollte (Kleine, Wunderlich, Zimmer & Kaesmacher, 2017).

Tabelle 2 : TICI Score (in Anlehnung an Higashida & Furlan, 2003)

TICI	Beurteilung der Perfusion
0	Keine Perfusion
1	Penetration des Kontrastmittels mit minimaler Perfusion
2a	Partielle Perfusion (<2/3) der distalen Gefäße
2b	Komplette Kontrastmittelfüllung der distalen Gefäße, aber verlangsamte/-r Füllung/ Blutfluss
3	Vollständige Perfusion

TICI: Thrombolysis In Cerebral Infarction

2.4.5 Beurteilung der Kapselbeteiligung

Mit Hilfe der DWI-MRT wurde die Infarzierung der IC beurteilt. Es wurde eine refokussierte EPI-Sequenz auf axialer Ebene mit folgenden Parametern genutzt: b-value=1000s/mm²; TR=7695ms; TE=55ms; flip angle: 90°; matrix: 256x256x73; voxel size (mm): 0.875x0.875x2; slice thickness: 2mm without a gap.

2. Material und Methoden

Zur Beurteilung wurde der posteriore Schenkel der Kapsel herangezogen, welcher zwischen Putamen und dem Thalamus entlangläuft und von der lateralen und medialen LSA-Gruppe versorgt wird. Das sogenannte postero-superiore Segment des LSA-Territoriums enthält corticospinale Fasern (Konishi et al., 2005), vgl. Abbildung 8.

Die DWI wurde in coronaler und axialer Schnittebene beurteilt. Des Weiteren wurde zur besseren Beurteilung eine ADC-Map (apparent diffusion coefficient, ADC) herangezogen, welche durch die quantitative Beurteilung der DWI-Bilder mit Hilfe von verschiedenen Diffusionsfaktoren, sogenannten b-Werten, entsteht und die Diffusionsstrecke pro Zeiteinheit angibt (Sener, 2001). Dabei ist das Kontrastverhalten umgekehrt zu den diffusionsgewichteten Bildern: helle (signalreiche) diffusionsarme Bereiche in DWI-Bildern, welche pathologische Bezirke darstellen, werden in der ADC dunkel dargestellt und umgekehrt. Die ADC-Karte ist der sensitivste Nachweis für eine zerebrale Ischämie und dient zur Schätzung des Infarktalters und zur exakteren Einschätzung des endgültigen Infarktvolumens als die DWI (Bratane, Bastan, Fisher, Bouley & Henninger, 2009).

Das Patientenkollektiv wurden in zwei Gruppen unterteilt: Beteiligung und Aussparung der IC vom Infarkt. Die Beurteilung wurde von zwei unabhängigen Personen durchgeführt und es wurde eine Übereinstimmungsrate ermittelt.

2. Material und Methoden

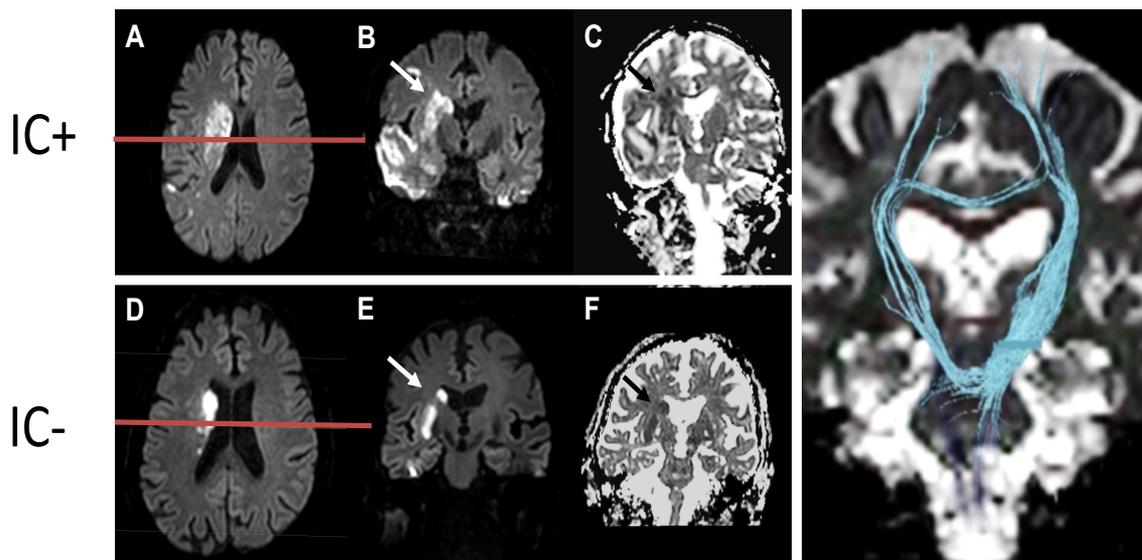


Abbildung 8: Infarktbeteiligung (IC+) und Aussparung (IC-) der Capsula interna (in Anlehnung an Kaesmacher et al., 2021)

DWI-MRT axial (A, D), coronal (B,E), ADC coronal (C,F), Faserverbindungen (Tractus corticospinalis) von der Hirnrinde durch den Crus posterior der IC

Weitere Parameter wurden durch die Bildgebung eruiert: hämorrhagische Transformationen (T2 Sequenz), vgl. Abbildung 9, Beteiligung des Motorcortexes, vgl. Abbildung 10, Beteiligung der weißen Substanz der IC oberhalb der striatokapsulären Region (Corona radiata/Centrum semiovale), vgl. Abbildung 11.

2. Material und Methoden

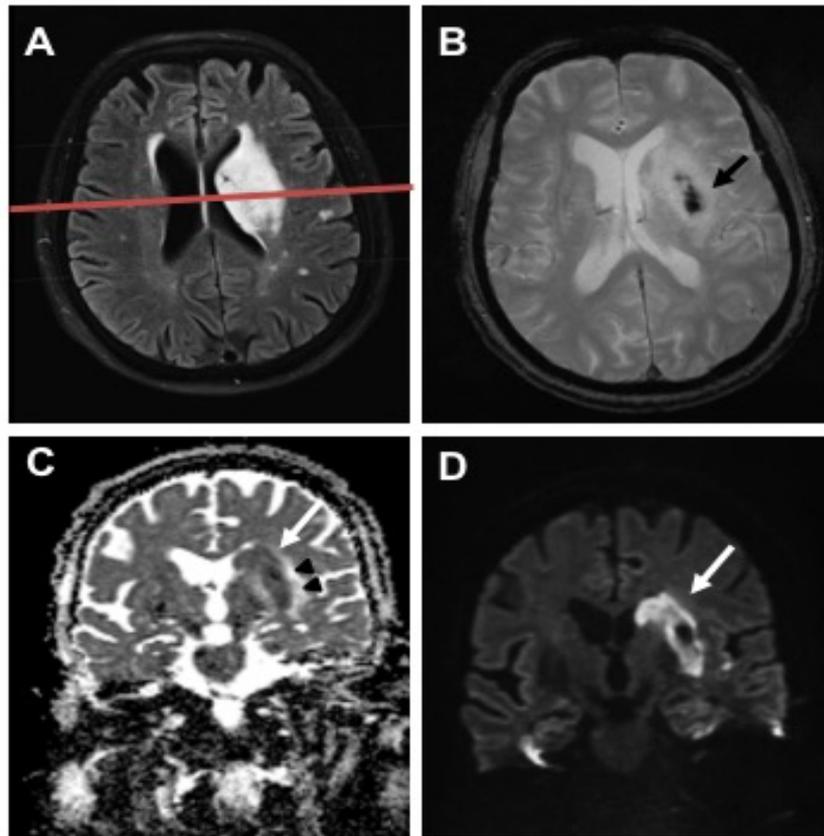


Abbildung 9: Hämorrhagische Transformation (Abbildung nach Kaesmacher et al., 2021)

A: FLAIR axial, B: T2 axial, C: ADC coronal, D: DWI coronal

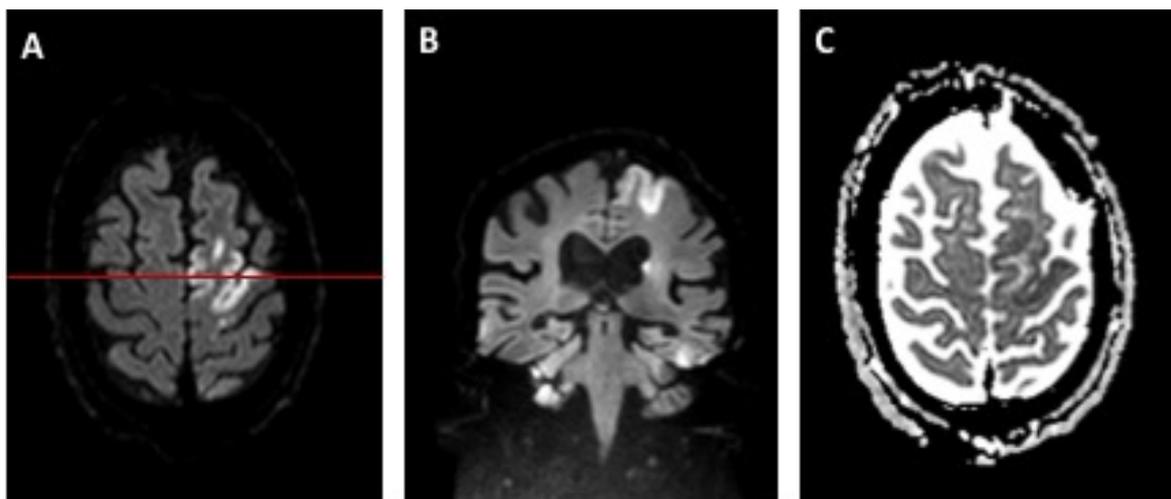


Abbildung 10: Beteiligung des Motorcortex (Abbildung nach Kaesmacher et al., 2021)

A: DWI axial, B: DWI coronal, C: ADC axial

2. Material und Methoden

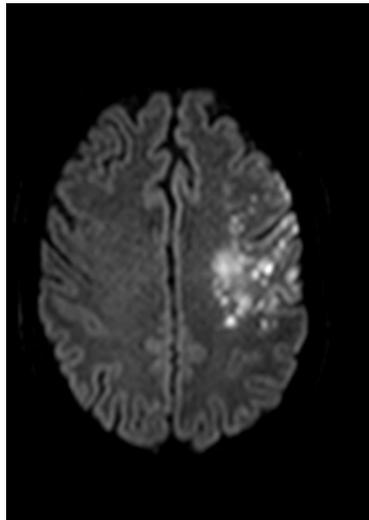


Abbildung 11: Infarzierung der weißen Substanz (Abbildung nach Kaesmacher et al., 2021)

DWI axial

2.4.6 Messung der Infarkt volumina

Zur Messung der Infarkt volumina wurden Personen herangezogen, die einen kompletten Mediaverschluss (proximal, distal) aufwiesen, erfolgreich rekanalisiert wurden und anschließend eine MRT-Bildgebung erhalten haben (Zeitraum: Juli 2007 bis April 2016, n=162). Es wurden DICOM-DW-MRI-Bilder (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) mit Hilfe der Software DICOM to NIFTI Converter (DCM2NII) auf das NIFTI-Format (*.nii, Neuroimaging Informatics Technology Initiative, NIFTI) umgeschrieben, welches für wissenschaftliche Analysen von MRT-Bildern genutzt wird (Mathotaarachchi et al., 2016). Anschließend wurden die Bilder mit Hilfe der semi-automatischen Segmentations-Software ITK-SNAP ausgewertet (Anleitung: www.itksnap.org), vgl. Abbildung 12. Manuell wurde die Infarktgröße korrigiert und bewertet. Die Volumina wurden in ml angegeben (Yushkevich et al., 2006).

Nach Exklusion aufgrund von schlechter Bildqualität konnten bei 90 Personen die Infarkt volumina gemessen werden.

2. Material und Methoden

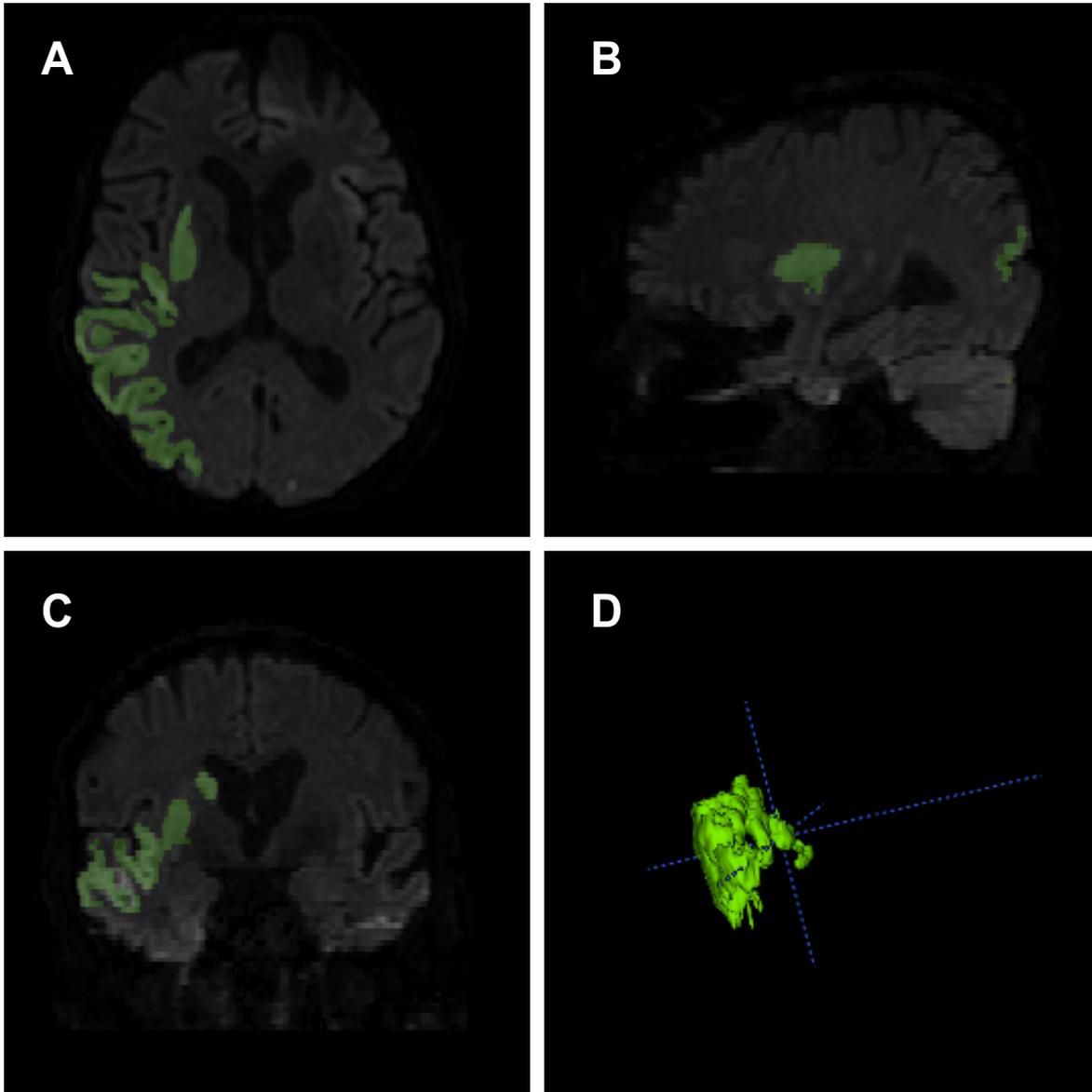


Abbildung 12: Messung von Infarktvolumina mit ITK-SNAP (Abbildung nach Kaesmacher et al., 2021)

A: DWI axial, B: DWI sagittal, C: DWI coronal, D: 3D-Darstellung

2.5 Beurteilung des klinischen Ergebnisses

2.5.1 NIHSS

Bei allen Personen wurde bei Aufnahme und an Tag 7 oder bei Entlassung der NIHSS ermittelt.

2. Material und Methoden

Der NIHSS wurde zur schnellen standardisierten Ermittlung des neurologischen Defizit bei Personen mit einem Schlaganfall erarbeitet (Brott et al., 1989; Goldstein, Bertels, & Davis, 1989). Es ist ein Messwert, der neurologische Defizite quantitativ beschreibt und die Stärke des Schlaganfalls aufdeckt. Er wird zur Entscheidungshilfe einer Therapie und als Vorhersagewert des klinischen Outcomes herangezogen (Abdul-rahim et al., 2015; Adams et al., 1999; Sucharew et al., 2013).

Die Punkteskala reicht von 0 bis 42, wobei ein höherer Wert ein stärkeres neurologisches Defizit darstellt. In den einzelnen Kategorien wird mit 0 das Fehlen eines neurologischen Defizits bezeichnet, alle anderen Ausprägung mit Punktzahlen der Skala der jeweiligen Kategorie, wobei es pro Kategorie drei bis fünf Abstufungen gibt.

Folgende Kategorien werden bei dem NIHSS berücksichtigt: Bewusstseinsgrad, Orientierungslage, Befehlsausführung, Augenbewegung, Gesichtsfeld, Motorik des Gesichts sowie der Arme und Beine (jeweils seitengetreunt), Ataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie und Neglect.

Die NIHSS-Werte bei Aufnahme, an Tag 7 oder bei Entlassung wurden von Neurologen/Neurologinnen des Klinikums rechts der Isar bestimmt und für diese Arbeit aus dem Patientendokumentationssystem SAP entnommen. Der Gesamtwert und die einzelnen Kategorien der Motorik wurden gesplittet dokumentiert und für die Auswertung herangezogen. Dabei wurde der motorische NIHSS-Wert in die Kategorien Fazial, Arm und Bein eingeteilt (bei den motorischen Kategorien Arm und Bein jeweils Werte von 0 bis 4, im Gesichtsbereich Werte von 0 bis 3; alle jeweils seitengetreunt), vgl. Tabelle 3 (Brott et al., 1989; Oxbury, Greenhall & Grainger, 1975).

Bei Eintreffen des Todes wurde der NIHSS auf 42 gesetzt. Gutes neurologisches Outcome wurde definiert als ein NIHSS < 5, von substantieller, neurologischer Verbesserung wurde bei einem NIHSS von ≤ 1 bei Entlassung oder bei einer Differenz der NIHSS-Werte vor Intervention und nach Entlassung von ≥ 8 gesprochen.

2. Material und Methoden

Tabelle 3: NIHSS – Motorische Items (Berger et al., 1999; Bösel & Schönenberger, 2018; Lyden et al., 1994)

Motorik Arm (links/rechts)	0 Kein Absinken in 10 Sekunden 1 Absinken nach weniger als 10 Sekunden, ohne die Unterlage zu berühren 2 Anheben gegen Schwerkraft möglich 3 Kein Anheben gegen die Schwerkraft möglich 4 Keine Bewegung möglich
Motorik Bein (links/rechts)	0 Kein Absinken in 5 Sekunden 1 Absinken nach weniger als 5 Sekunden, ohne die Unterlage zu berühren 2 Anheben gegen Schwerkraft möglich 3 Kein Anheben gegen die Schwerkraft möglich 4 Keine Bewegung möglich
Mimische Muskulatur	0 normale symmetrische Bewegung 1 geringe Parese (glatte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lachen) 2 Partielle Parese (totale oder fast totale Parese der unteren Gesichtshälfte) 3 Vollständige Parese im unteren und oberen Gesichtsbereich

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

2.5.2 mRS

Die modifizierte Rankin-Skala (modified Rankin Scale, mRS) ist eine weitere weitverbreitete Einteilung zur Einschätzung des neurologischen Defizits. Sie berücksichtigt Einschränkungen des alltäglichen Lebens nach einem Schlaganfall und dient der Bewertung des klinischen Outcomes (van Swieten, Koudstaal, Visser, Schouten & van Gijn, 1989). Die Skala zeigt Werte von 0 bis 6, wobei beim Punktwert 0 keine neurologischen Symptome bestehen und der Punktwert 6 dem Tod entspricht, vgl. Tabelle 4. Der mRS ist ein etablierter Parameter zur Einschätzung der Effektivität der Therapie des ischämischen Schlaganfalls anhand des klinischen Outcomes (Lees, Bluhmki, von Kummer & Brott, 2010; Young, Weir & Lees, 2005). Es wurde der mRS-Wert bei Entlassung und nach drei Monaten von Neurologen/Neurologinnen des Klinikums rechts der

2. Material und Methoden

Isar ermittelt und dokumentiert. Funktionelle Unabhängigkeit wurde als mRS ≤ 2 definiert.

Tabelle 4: mRS (in Anlehnung an van Swieten et al., 1989)

mRS	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine erhebliche Behinderung, trotz Symptomatik; Person kann alltägliche Tätigkeiten ausüben
2	Leichtgradige Behinderung; Person ist nicht fähig, alle Tätigkeiten selber auszuführen, teilweise auf Hilfe angewiesen
3	Mittelgradige Behinderung; Person benötigt Hilfe, kann aber selbstständig gehen
4	Schwere Behinderung; Person ist nicht fähig, alleine zu gehen und den eigenen körperlichen Bedürfnissen nachzukommen
5	Sehr Schwerwiegende Behinderung; Person benötigt ständige Betreuung, ist inkontinent und bettlägerig
6	Tod

mRS: modified Ranking Scale

2.6 Software

Alle Patientendaten wurden aus dem klinikinternen Dokumentationssystem SAP entnommen.

Zur Bildbeurteilung und Messung von Blutperfusion und -volumen wurde das Programm PACS (Picture Archiving and Communication System, PACS)

2. Material und Methoden

benutzt, welches sich auf den Computern der neuroradiologischen Station befand.

Die Messung der Infarktvolumina wurde mit Hilfe der Software ITK-SNAP durchgeführt, indem die Infarktregionen in DWI-MRT-Bildern automatisch und manuell ausgewählt und segmentiert werden können.

Tabellarische Zusammenfassungen von Patientendaten und Messergebnissen wurden in Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 23.0 dokumentiert, Abbildungen wurden in Microsoft PowerPoint formatiert.

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programm IBM SPSS Statistics Version 23.0 und STATA Version 15.1 durchgeführt.

Für die deskriptive Statistik wurden Mediane mit 25-75 Quartile angegeben (Interquartilabstand, IQA). Zur tabellarischen Darstellung der Häufigkeiten von Kombination wurden Kreuztabellen von zwei Variablen herangezogen. Dabei wurde mit Hilfe des Fisher's exact Tests die Testung einer ungleichen Verteilung über die verschiedenen Variablen eruiert.

Bei unabhängigen nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt. Für multivariate Analysen wurden binäre logistische Regressionen oder multivariate lineare Regressionen verwendet. Für Analysen bezüglich des Auftretens von IC+ vs. IC- wurde für Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme und Gabe von intravenöser Lyse korrigiert. Bei Analysen bezüglich klinischer Endpunkte wurde für die Parameter Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, Gabe von intravenöser Lyse und finalem Infarktvolumen adjustiert. Das Signifikanzniveau wurde generell auf <0.05 festgelegt. Alle angegebenen Tests sind zweiseitig.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2007 bis August 2016 haben 413 Personen mit einem Verschluss der mittleren Zerebralarterie eine mechanische Thrombektomie erhalten. Davon haben 172 Personen ein postinterventionelles diffusionsgewichtetes MRT innerhalb von 10 Tagen erhalten. Von der Studie ausgeschlossen wurden Personen ohne Infarzierung der Basalganglien, da der Verschluss weiter distal zu finden, das M1-Segment komplett perfundiert war und somit nicht relevant für die Fragestellung dieser Arbeit (n=52). Weitere 28 Personen wurden aufgrund schlechter Bildqualität des MRTs (Bewegungsartefakte, Abbruch der Untersuchung durch die Person) oder dem Fehlen einer high-resolution DWI von der Studie ausgeschlossen, da keine Beurteilung über die Kapselbeteiligung zu eruieren war. Insgesamt blieben 92 Personen für die Analyse übrig, vgl. Abbildung 13.

3. Ergebnisse

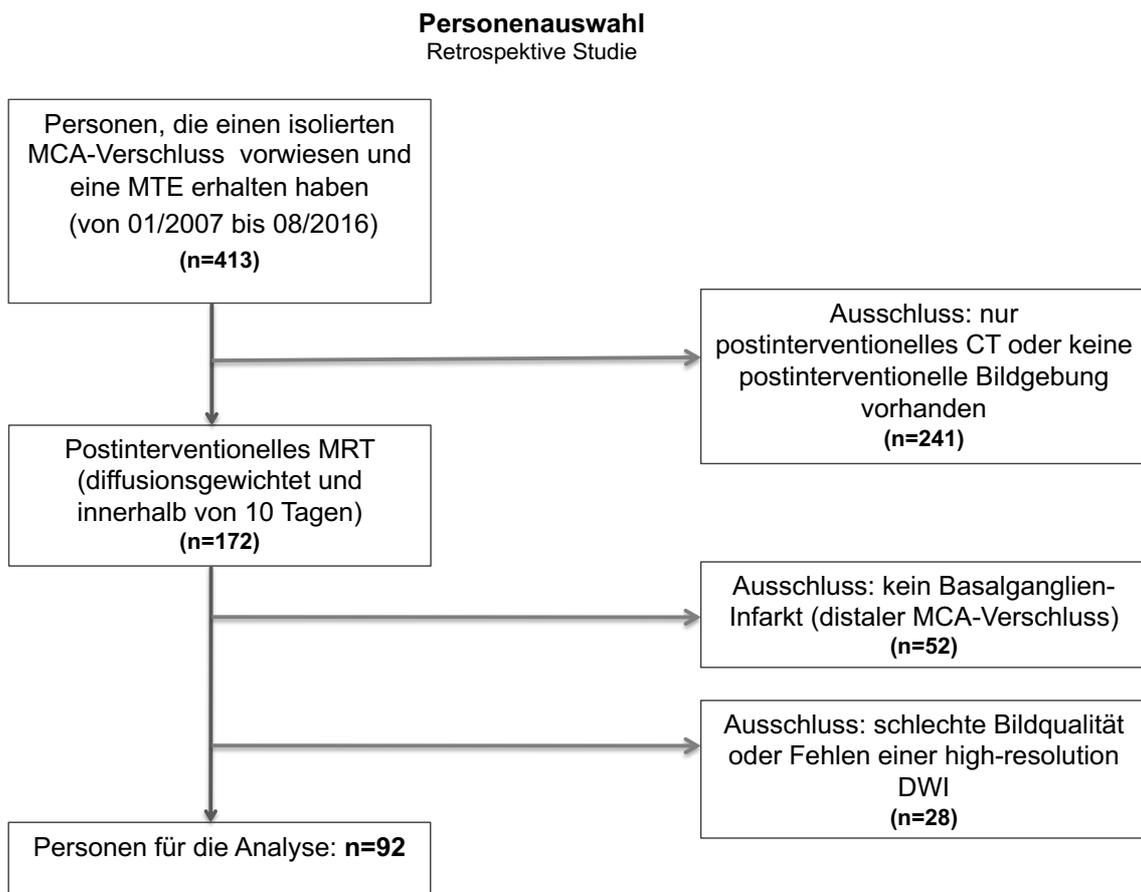


Abbildung 13: Personenauswahl für die retrospektive Analyse

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das Medianalter des Patientenkollektivs betrug 73.4 Jahre (IQA 58.2-81.3), dabei ging die Altersspanne bei Eintritt in die Klinik von 20 bis 94 Jahren. 3.3% der Personen waren jünger als 30 Jahre.

Von allen inkludierten Personen waren 58.7% Frauen (54) und 41.3% Männer (38). Das Medianalter der Frauen betrug 73.8, während Männer im Median 68.5 Jahre alt waren ($p=0.183$).

3. Ergebnisse

3.1.2 Vorerkrankungen

Es litten 68 Patienten/Patientinnen zum Behandlungszeitpunkt unter einer arteriellen Hypertonie (73.9%, 68/92). Diabetes mellitus wurde bei 13.0% (12/92) des Patientenkollektivs in der Vorgeschichte diagnostiziert. Vorhofflimmern war bei 46.7% (n= 43/92) der Patienten/Patientinnen vorbekannt oder wurde während des akuten Krankenhausaufenthaltes diagnostiziert. 13 Personen (14.1%, n=13/92) erlitten schon in früherer Krankheitsgeschichte einen ischämischen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke.

3.1.3 Klinische und radiologische Aufnahmezeiten

Der bei Aufnahme ermittelte NIHSS-Wert lag im Median bei 14 (12-16), bei einem maximal Wert von 22 und einem Minimum von 4, vgl. Abbildung 14. Alle eingeschlossenen Personen zeigten einen proximalen oder distalen M1-Verschluss in der CT-Angiographie. Der mediane ASPECTS war 9 (7-9).

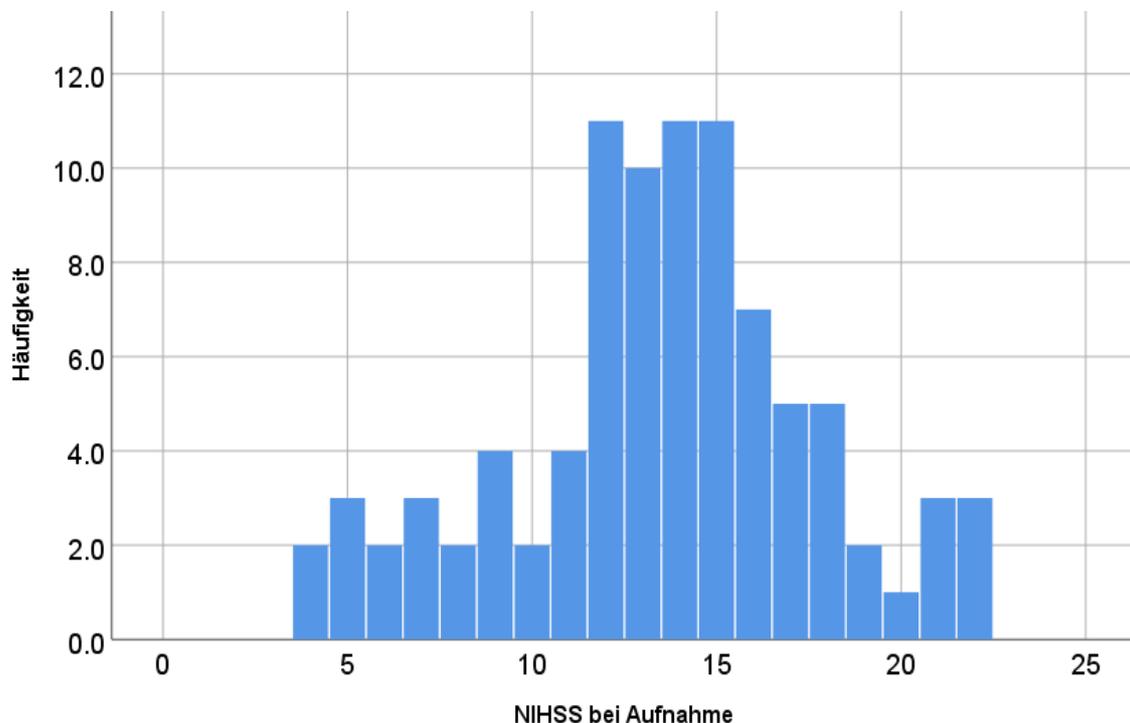


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung des NIHSS bei Aufnahme

3. Ergebnisse

3.2 Interventionsdaten

3.2.1 Therapieverfahren

Eine intravenöse Lyse mit rtPA als Übergangstherapie erhielten 70.7% (65/92) des Kollektivs. Kontraindikationen für eine Lyse waren vorausgegangene Infarkte, Zustand nach Operation, Einnahme von Antikoagulantien und unklarer Symptombeginn.

Bei allen Personen wurde eine MTE durchgeführt, dabei konnte bei 87.0% (80/92) der Personen eine erfolgreiche Rekanalisation erreicht werden. Bei 40 Personen (43.5%) konnte die MTE als TIC13 abgeschlossen werden.

Eine erfolgreiche Reperfusion im ersten Versuch wurde zu 37.0% (34/92) erreicht.

Es wurden 76 Personen (82.6%) mit einem Stent-Retriever behandelt, während Aspiration in 5.4% der Fälle angewandt wurde. Fünf Personen (5.4%) wurden mit einer Kombination aus vorheriger alleiniger Aspiration und anschließender Stent-Retriever-Thrombektomie behandelt. Bei einer Person wurde zunächst ein altes Device (Merci-Retriever) angewandt und anschließend auf eine Stent-Retriever-Thrombektomie gewechselt. Bei drei Personen (3.3%) konnte kein intrakranieller Zugang hergestellt werden (schwierige Anatomie, Gefäßelongation). Zwei Personen (2.2%) zeigten eine partielle oder vollständige Rekanalisation im ersten Angiographielauf, vgl. Tabelle 5.

Es wurden 42 Patienten/Patientinnen (45.7%) unter Intubationsnarkose behandelt, unter Analgosedierung wurden 47 Patienten/Patientinnen (51.1%) therapiert. Drei Personen (3.3%) waren erst wach und wurden im Verlauf der Behandlung noch vollständig narkotisiert.

3. Ergebnisse

Tabelle 5: Methodik der Thrombektomie

Technik	Anzahl
Stent-Retriever (Solitair, Trevo, pREset)	76 (82.6%)
Alte Devices (MERC1, pCR, Penumbra-System, CRC) + Stent-Retriever	1 (1.1%)
Alte Devices alleine (MERC1, pCR, Penumbra- System, CRC)	0
Aspiration / ADAPT	5 (5.4%)
Aspiration / ADAPT + Stent-Retriever	5 (5.4%)
Kein intrakranieller Zugang (schwierige Anatomie, Gefäßelongation)	3 (3.3%)
Keine Thrombektomie wegen spontaner Rekanalisation	2 (2.2%)

ADAPT: Direct Aspiration First Pass Technique

3.2.2 Interventionszeiten

Von Symptombeginn bis zur Punktion der Leistenarterie vergingen im Median 215 min (IQA 175-265 min, n mit bekanntem Symptombeginn n=86). Die Zeitspanne von Beginn der Symptome bis zur Reperfusion der LSA und endgültigen Rekanalisation betrug 234 min (IQA 199-199 min, n=55) und 269 min (207-320 min, n=82). Die Interventionsdauer betrug im Median 34 min (IQA 18-67 min). Bei 6 Personen (6.5%) lag ein Wake-Up-Stroke vor. Ein genauer Zeitpunkt des Symptombeginns konnte dadurch bei diesen Personen nicht eruiert werden.

Zwischen Angiographie und Durchführung des postinterventionellen MRTs lagen im Median 3 Tage (IQA 1-4).

3.2.3 Rekanalisation der LSA

In 59.8% (55/92) der Fälle waren die LSA aufgrund des proximalen Verschlusses zu Beginn der Angiographie vollständig verschlossen. Bei den restlichen 37 Personen waren die Perforatoren während des ersten DSA-Durchlaufes teilweise

3. Ergebnisse

oder schon komplett perfundiert, da der Thrombus zum Zeitpunkt der Intervention bereits weiter distal zu finden war (40.2%, 37/92). Der genaue Zeitpunkt der Reperfusion lässt sich nicht eruieren. Die durchschnittliche Zeit von Symptombeginn bis zur Rekanalisation der lenticulostriatalen Arterien betrug 234 min (IQA 199-299 min, verfügbar für 55 Personen mit initialem Verschluss, n=55, s.o.).

3.3 Klinische Ergebnisse

Der Median NIHSS an Tag 7 oder bei Entlassung lag im Durchschnitt bei 6 (IQA 2-10), welches eine Verbesserung im Vergleich zum Aufnahme-NIHSS um den ca. Faktor 2,3 entspricht ($p < 0.01$). Von den 92 Patienten/Patientinnen verstarben 3 Personen im Krankenhaus (3.3%), diesen Personen wurde ein NIHSS-Wert von 42 zugewiesen, vgl. Abbildung 15. Der mRS bei Entlassung war für 86 Personen verfügbar, während der mRS nach 3 Monaten nur für 70 Personen zur Verfügung stand. Eine funktionelle Unabhängigkeit ($mRS \leq 2$) erreichten 41.9% (36/86) der Personen bei Entlassung und 72.9% (51/70) der Personen nach 90 Tagen.

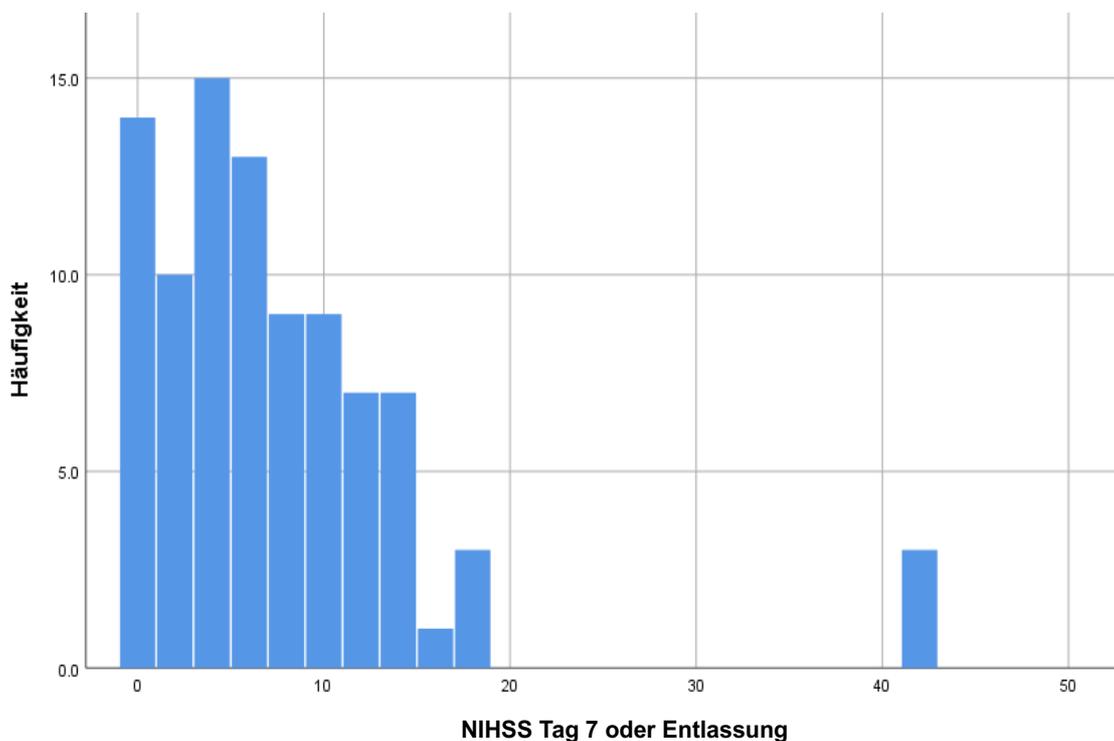


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des NIHSS an Tag 7 / bei Entlassung

3. Ergebnisse

3.4 Kapselbeteiligung

Es zeigte sich bei allen Personen eine striatale Infarzierung. Bei allen 92 Personen konnte eruiert werden, ob eine Kapselbeteiligung vorlag oder nicht. Im Konsensus-Read wurden 45 Personen (48,9%) als IC+ (also mit Infarzierung der Kapsel gewertet). Die Ratings der beiden Reader finden sich in Tabelle 6. Die Übereinstimmung gemäß Kappa-Statistik betrug: 0.89.

Tabelle 6: Konsensus-Read bei der Beurteilung der Kapselbeteiligung

Kappa: 0.89		Reader 1	
		IC+	IC-
Reader 2	IC+	46	1
	IC-	6	39

Bei allen Personen, bei denen die MCA-Perforatoren verschlossen waren und auch keine Reperfusion gelang, war die Capsula interna mit infarziert (n=3).

Bei mehr als der Hälfte der Personen mit kompletter Reperfusion der LSA wurde keine Involvierung der IC detektiert (47/89).

Die Hälfte der Personen, bei denen die MCA-Perforatoren verschlossen waren und kein spontaner Fluss in der ersten DSA aufgezeichnet wurde, hatten eine Infarzierung der Capsula interna (n=31/55, 56.4%).

37 der 92 Personen zeigten während der ersten Bildserie der DSA eine partielle Perfusion der LSA bei allerdings gleichzeitig bestehendem Infarkt in der striatokapsulären Region im MRT. Diese Patientengruppe tendierte weniger zur Entwicklung von IC-Infarkten als Personen ohne spontane Reperfusion der LSA (37.8% zu 56.4%, p=0.093), vgl. Abbildung 16.

3. Ergebnisse

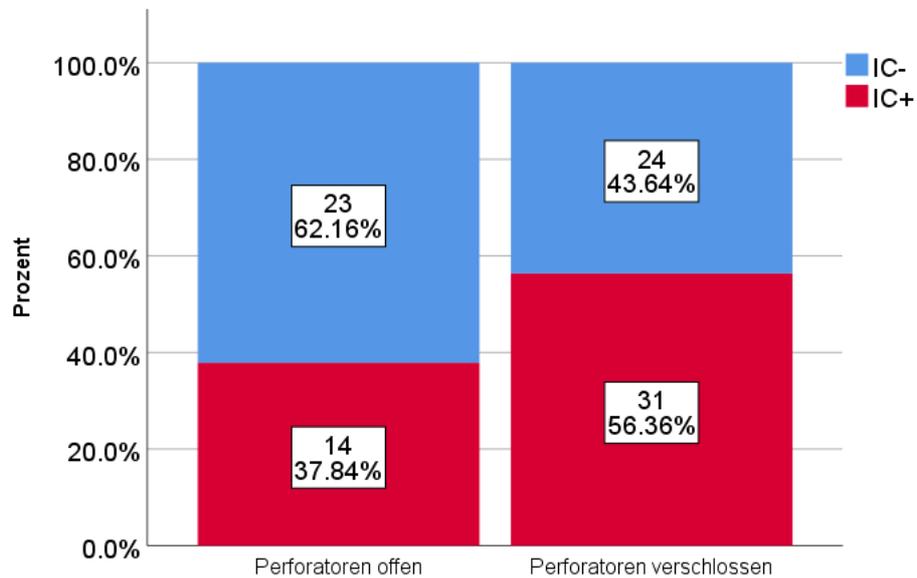


Abbildung 16: Infarkte mit (IC+) bzw. ohne (IC-) Kapselbeteiligung bei offenen/geschlossenen lenticulostriatalen Arterien zum Zeitpunkt des Beginns der Rekanalisation (n=37/n=55)

Die Zeit von Symptombeginn bis zum Leistenstich war bei Personen mit Kapselbeteiligung länger (221 vs. 210 min, $p=0.033$). Ebenso war die Zeitspanne von Symptombeginn bis zur vollständigen Reperfusion der LSA größer in der Gruppe mit Infarzierung der Capsula interna (IC+, 247 vs. 209 min $p<0.001$), vgl. Abbildung 17.

3. Ergebnisse

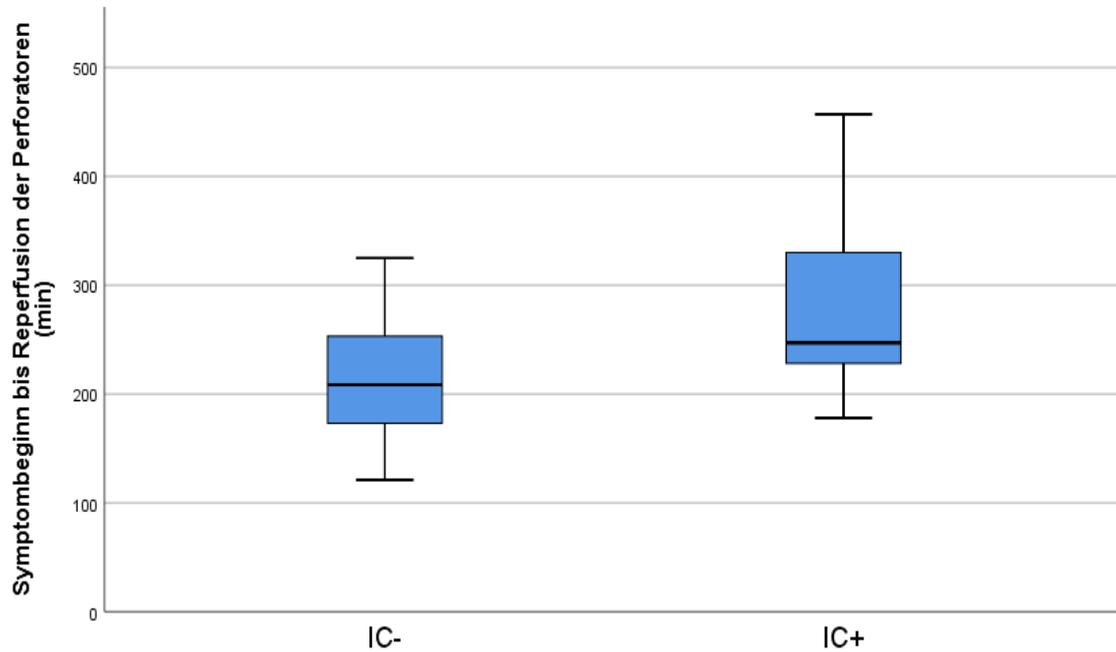


Abbildung 17: Personen ohne (IC-) und mit (IC+) Infarzierung der Capsula interna:

Die Zeit bis zur Perfusion der lenticulostriatalen Arterien war bei Personen mit Nachweis einer Infarzierung der Capsula interna signifikant länger

Die postinterventionelle MRT wurde bei Personen mit Infarzierung der IC (IC+) tendenziell früher durchgeführt als in der Gegengruppe (IC-) (Median Tage von Angiographie bis MRT 2 vs. 3 Tage, $p=0.148$).

Bei allen Vorerkrankungen wurde keine Tendenz, die die Involvierung der IC signifikant beeinflussen könnte, gefunden, vgl. Tabelle 7.

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Übersichtstabelle von grundlegenden Charakteristika und deren Tendenz zur Involvierung der Capsula interna (Tabelle nach Kaesmacher et al., 2021)

Grundlegende Charakteristika	IC- (n=47)	IC+ (n=45)	p
Alter	73.9 (65.9-81.1)	72.8 (49.4-81.6)	0.316
Geschlecht, weiblich	51.1% (24)	66.7% (30)	0.144
IV rtPA Lyse	72.3% (34)	68.9% (31)	0.820
NIHSS (Aufnahme)	13 (9-15)	15 (13-17)	0.036*
ASPECTS (Aufnahme)	9 (7-10)	8 (7-9)	0.525
Partielle Perfusion der LSA bei Aufnahme	48.9% (23/47)	31.1% (14/45)	0.093
Erfolgreiche Reperfusion der LSA nach MTE	100% (47/47)	93.3%(42/45)	0.113
Zeit von Symptombeginn bis Leistenstich (min)	210 (168-240)	221 (186-273)	0.033*
Zeit von Symptombeginn bis Reperfusion der LSA * (min)	209 (172-253)	247 (227-333)	0.002**
Erfolgreiche Reperfusion (TICI2b/3)	91.5%	82.2%	0.226
Zeit bis zur finale Reperfusion (min)	248 (190-288)	289 (234-350)	0.007**
Zeit von der Intervention bis zum Verlaufs-MRT (Tage)	3 (2-4)	2 (1-4)	0.148
Risikofaktoren			
Diabetes	12.8% (41/47)	13.6% (6/45)	>0.999
Arterielle Hypertonie	72.3% (34/47)	75.6% (34/45)	0.814
Vorhofflimmern	48.9% (23/47)	44.4% (20/45)	0.682
Vorausgegangener Infarkt/TIA	14.9% (7/47)	13.6% (6/45)	>0.999

*p<0.05, **p<0.01; IC-/IC+ - ohne/mit Infarzierung der Capsula interna, ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score, IV rtPA - intravenous recombinant tissue Plasminogen Activator, LSA – lenticulostriate arteries, MTE – mechanische Thrombektomie, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, TIA – transitorische ischämische Attacke, TICI – Thrombolysis in Cerebral Infarction,

3. Ergebnisse

Personen, bei denen zum MRT-Zeitpunkt eine Infarzierung der IC detektiert wurde, hatten schon bei Aufnahme einen schlechteren NIHSS-Wert (Median 15 vs. 13, $p=0,036$).

Das Infarktvolume bei Personen mit Involvierung der IC war tendenziell größer als bei Infarkten ohne Beteiligung der IC (Median 21.7 ml vs. 14.9 ml, $p=0.068$). Außerdem waren hämorrhagischer Transformation des Putamens mit Infarzierung der IC assoziiert (55,6% vs. 17,0%, $p<0,001$).

Bei einer binär logistischen Regression, bei der Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, Gabe von intravenöser Lyse, erfolgreiche Reperfusion und Zeit von Symptombeginn bis Leistenstich miteingeschlossen wurden, zeigte sich eine adjustierte Odds Ratio von 2.12 (95% KI 1.19-3.76) für das Auftreten von IC+ für jede Stunde Verzögerung von Symptombeginn bis Leistenstich, vgl. Abbildung 18A.

Bei Benutzung desselben Modells zeigte sich für Personen mit vollständigem Verschluss der Perforatoren zu Beginn der Angiographie ein noch stärkerer Zusammenhang, wenn die Zeit von Symptombeginn bis Rekanalisation der Perforatoren betrachtet wurde (adjustierte Odds Ratio pro 60 Minuten Verzögerung: 3.47, 95% KI 1.52-7.89), vgl. Abbildung 18B.

3. Ergebnisse

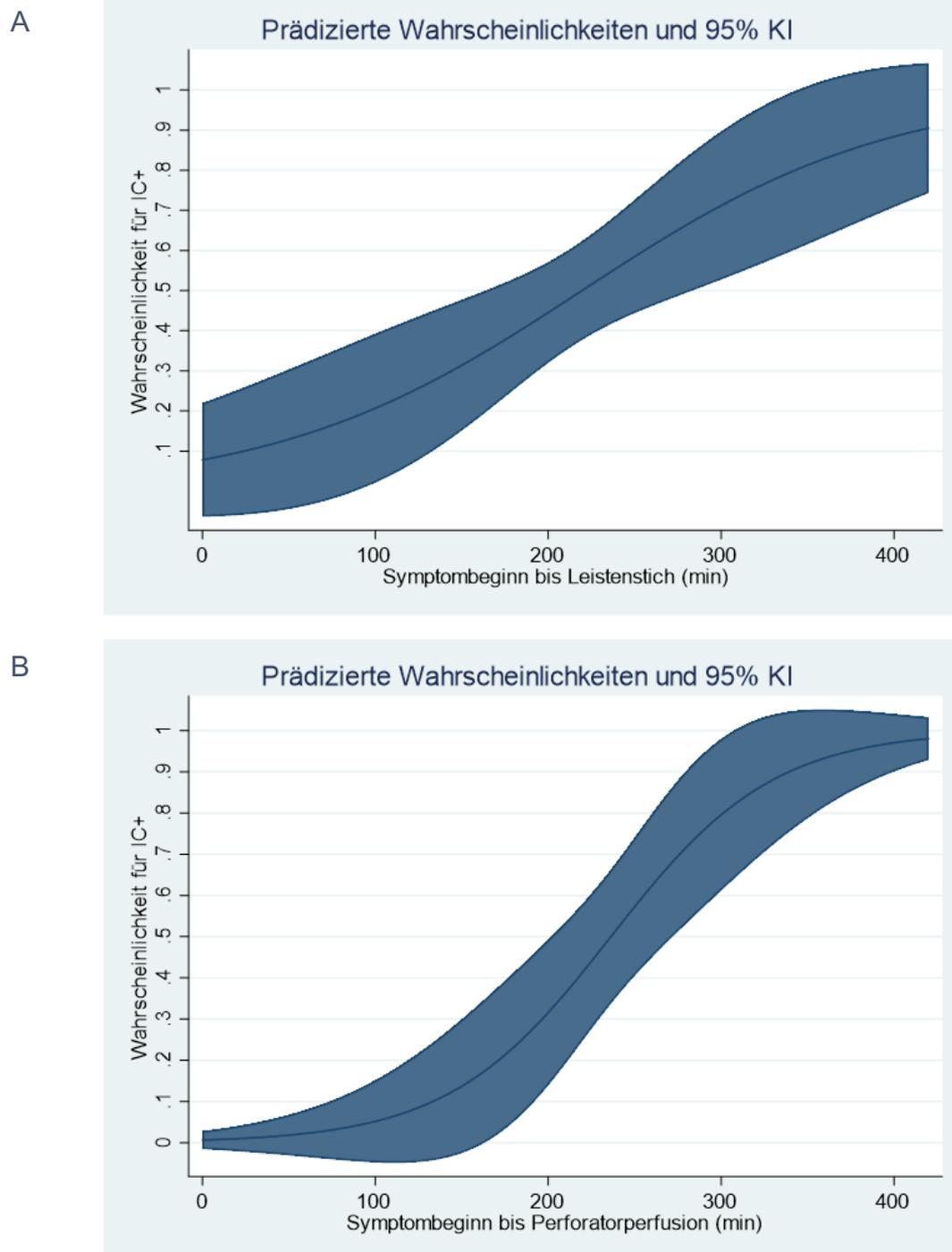


Abbildung 18: Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von IC+ in Abhängigkeit von der Zeit

A: Symptombeginn bis Leistenstich, B: Symptombeginn bis Perforatorperfusion

(Abbildung nach Kaesmacher et al., 2021)

3. Ergebnisse

3.5 Klinische Relevanz einer Infarzierung der Capsula interna

Sowohl der NIHSS-Wert als auch der mRS bei Entlassung war bei IC+-Personen höher als bei Personen ohne Kapselbeteiligung (Median 7 vs. 3, $p < 0,001$ und Median 4 vs. 2, $p < 0,001$), vgl. Abbildung 19. Die Raten an substantieller neurologischer Verbesserung (Δ NIHSS ≥ 8 oder NIHSS Entlassung ≤ 1) waren tendenziell niedriger, wenn IC+ vorlag (45.5% vs. 67.4%, $P=0.055$).

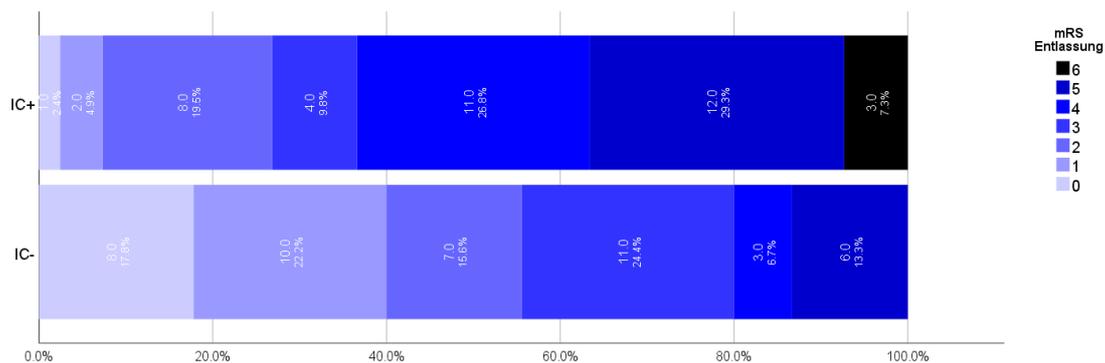


Abbildung 19: mRS bei Entlassung bei Personen mit (IC+) und ohne (IC-) Infarzierung der Capsula interna

Ebenso war der Median mRS nach 90 Tagen bei Personen mit IC+ höher als bei Personen ohne Infarzierung der IC (2 (IQA 1-4) vs. 1 IQA (0-1), $p < 0,001$). Dementsprechend waren die Raten an funktioneller Unabhängigkeit ($mRS \leq 2$) für Personen ohne Infarzierung der IC (IC-) bei Entlassung (55.6% vs. 26.8%, $p=0.009$) und nach 90 Tagen (91.2% vs. 55.6%, $p < 0,001$) höher, vgl. Tabelle 8.

3. Ergebnisse

Tabelle 8: Klinisches Outcome bei Personen mit und ohne Infarzierung der Capsula interna (Tabelle nach Kaesmacher et al., 2021)

Klinisches Outcome	IC- (n=47)	IC+ (n=45)	P
Median NIHSS Tag 7/Entlassung	3 (0-7)	7 (4-13)	<0.001*
Substantielle neurologische Verbesserung	67.4% (31/46)	45.5% (20/44)	0.055
mRS bei Entlassung	2 (1-3)	4 (2-5)	<0.001*
Funktionelle Unabhängigkeit bei Entlassung	55.6% (25/45)	26.8% (11/41)	<0.009*
Funktionelle Unabhängigkeit an Tag 90	91.2% (31/34)	55.6% (20/36)	<0.001*

**p<0.01, mRS: modified Rankin Scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, IC-/IC+ - ohne/mit Infarzierung der Capsula interna. Funktionelle Unabhängigkeit wurde definiert als mRS-Wert von ≤2*

Die Assoziationen von IC-Infarkteteiligung und einem schlechteren klinischen Outcome blieben beobachtbar, nachdem man für andere klinische Faktoren korrigierte (Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, Gabe von intravenöser Lyse, und finales Infarktvolumen). Die Odds Ratio für ein gutes Outcome bei IC+ war 0.26 (95%-KI 0.009-0.81), 0.25 (95%-KI 0.07-0.86) und 0.17 (95%-KI 0.037-0.89) für die Endpunkte substantielle neurologische Verbesserung, funktionelle Unabhängigkeit bei Entlassung und funktionelle Unabhängigkeit nach 90 Tagen.

Um eine Verfälschung des Einflusses der Capsula interna auf das motorische Outcome auszuschließen, wurde in der nachkommende Tabelle, vgl. Tabelle 9, Personen mit einer Ischämie im Bereich des Motorcortexes und Involvierung der IC oberhalb der striatocapsulären Region ausgeschlossen (n=41). Bei 38 Personen stellte sich eine Beteiligung des Motorcortexes dar, davon waren 18 Personen lediglich von kleineren, punktförmigen Embolien betroffen. 21 Personen wiesen eine Beteiligung der weißen Substanz oberhalb der striatocapsulären Region auf. Bei 18 Personen traten die beiden Ereignisse

gleichzeitig auf, das heißt in 75.7% der Fälle, bei denen eine Beteiligung der weißen Substanz vorlag, lag auch eine Infarzierung des Motorcortexes vor.

Bei den verbliebenen Personen (51/92; 23 IC+, 28 IC-) wurden die NIHSS-Werte bei Entlassung die einzelnen Motor-Items des NIHSS verglichen. Auch hier blieb die Assoziation von IC+ und schlechterem Outcome nach einer multivariaten linearen Regression konstant (vgl. letzte Spalte mit Regressionskoeffizienten).

Tabelle 9: NIHSS an Tag 7 oder bei Entlassung bei Personen ohne Beteiligung des Motorcortexes und/oder der weißen Substanz oberhalb der striatocapsulären Region (n=51) (Tabelle nach Kaesmacher et al., 2021)

	NIHSS gesamt	NIHSS gesamte Motor-Items	NIHSS Fazial	NIHSS Arm	NIHSS Bein
IC-	1 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)
IC+	7 (3-11)	4 (2,5-7)	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)
P	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
β (IC+) und 95% KI	+7.3 (2.6- 12.0)	+2.8 (1.5- 4.1)	+0.6 (0.2- 1.1)	+1.3 (0.7- 1.9)	+0.9 (0.4- 1.3)
P(β)	0.003*	<0.001*	0.008	<0.001*	0.001*

*p<0.01, β linearer Regressionskoeffizient berichtigt für Alter, NIHSS bei Aufnahme, Infarktvolume, erfolgreiche Reperfusion, intravenöse Thrombolyse

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, IC-/IC+ - ohne/mit Infarzierung der Capsula interna

4. Diskussion

Die vorliegende Studie hat die folgenden Hauptergebnisse offenbart: (1) Trotz proximalen Gefäßverschluss mit Beteiligung der striatokapsulären Region ist die IC bei manchen Patienten mit erfolgreicher Reperfusion nicht infarziert; (2) Die Infarzierung der IC ist klar zeitabhängig, mit geringer Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Rettung >6h, (3) Die Rettung der IC durch frühe Thrombektomie und Reperfusion der LSA führt zu einem verbesserten neurologischen Outcome.

Zeitgerechte Thrombektomie rettet selektiv die Capsula interna

Die zeitgerechte endovaskuläre Reperfusion der LSA kann die IC im Bereich der Basalganglien vor einer Infarzierung bewahren. Trotz eines Infarktes des Nucleus caudatus und Putamens kann die weiße Substanz der Hypoperfusion länger standhalten und durch zeitgerechte Thrombektomie und die dadurch entstehende Reperfusion gerettet werden. Durch ihre Eigenschaften als Endarterien kommt es bei Verschluss der LSA zur frühzeitigen Infarzierung von Teilen des LSA-Territoriums (Bozzao et al., 1989; Kleine, Beller, Zimmer & Kaesmacher, 2017). Unter ischämischen Bedingungen bestehen pathophysiologische Unterschiede zwischen der grauen und weißen Substanz (Dohmen, Kumura, Rosner, Heiss & Graf, 2001). Es wurden unterschiedliche Grenzwerte von Perfusion und Diffusion, bei der die graue und weiße Substanz infarziert, beschrieben. Die graue Substanz ist bereits ab einer geringeren Minderung des Blutflusses und Blutvolumens gefährdet, wohingegen die weiße Substanz erst bei höhergradigen Reduktionen zu infarzieren droht (Arakawa et al., 2006; Bristow et al., 2005). Es wird eine Gewebe-abhängige Infarzierung dargestellt, bei der die weiße Substanz durch andere physiologischen Zusammensetzung einem geringeren Blutfluss standhält und somit noch von einer zeitgerechten Thrombektomie profitieren kann (Berner et al., 2016; Falcao et al., 2004; Kleine, Kaesmacher, Wiestler & Kaesmacher, 2017). Durch den Unterschied zwischen den ischämischen Toleranzbereichen der weißen und

4. Diskussion

grauen Substanz ist anzunehmen, dass es zuerst zum Untergang der vulnerableren grauen Substanz, also zum Infarkt des Nucleus caudatus und des Putamens, und erst später zu einer Infarzierung der weißen Substanz, der Capsula interna, kommt. Daraus ließe sich ein unterschiedliches Zeitfenster für die weiße und graue Substanz ableiten, da auch nach einer Infarzierung der grauen Substanz die weiße Hirnsubstanz gerettet werden kann, was bereits von Koga et al. (2005) beschrieben wurde (Koga et al., 2005).

Die Resultate dieser Arbeit legen nahe, dass die selektive Rettung von Hirngewebe auch im Bereich von Endarterien vorkommt. Gemäß der Versorgung der striatocapsulären Region des MCA-Territoriums ist diese selektive Rettung der IC deutlich zeitabhängig.

Die Beobachtungen haben mehrere klinische Implikationen. Zum einen ist zu erwarten, dass trotz frühen Infarktzeichen der striatokapsulären Region im Aufnahmebild eine Rettung der eloquenten Faserbahnen der striatokapsulären Region möglich ist. Umgekehrt scheint bei einem proximalen M1-Verschluss mit vollständigem Verschluss der proximalen LSA, eine vollständige Rettung der IC nach >6h unwahrscheinlich. Dies heißt nicht, dass eine Thrombektomie >6h nicht zu einem klinischen Nutzen führt, denn dies wurde durch große, randomisierte Studien (DAWN, DEFUSE3, MR CLEAN-LATE) bereits belegt (Albers et al., 2018; Nogueira et al., 2018, Pirson et al., 2021). Vielmehr könnte es darauf hinweisen, dass trotz guter Kollateralsituation im peripheren Media-Stromgebiet eine Infarzierung von Anteilen der IC im LSA-Stromgebiet unweigerlich stattfindet und so bei Personen mit einem proximalen Gefäßverschluss den positiven Effekt der MT vermindert.

In diesem Zusammenhang ist es auch wichtig zu erwähnen, dass trotz Infarzierung der IC 26.8% der Patienten/Patientinnen zum Zeitpunkt der Entlassung funktionell unabhängig waren ($mRS \leq 2$).

Die vorliegende Studie ist eine rein qualitative Dichtomisierung eines Bildaspekts (i.e. IC+ vs. IC-) und erlaubt keine genaue Aussage über das Ausmaß der Infarzierung der IC. So könnte es durchaus möglich sein, dass es zwischen den Personen mit Kapselbeteiligung unterschiedliche Ausprägung des Ausmaßes

4. Diskussion

der Infarzierung der IC gibt. Dies würde auch erklären, warum der Entlassungs-NIHSS bei Personen mit Kapselbeteiligung zwar generell höher, aber dennoch relativ heterogen war (Median 7, IQA 4-13).

Die Rate an Infarktwachstum und das Ausmaß des rettbaren Gewebes sind neben der Zeit stark vom Kollateralisierungsgrad des Gewebes abhängig (Jung et al., 2013). Im Bereich der striatokapsulären Region gibt es einen Mangel an Kollateralen (Bozzao et al., 1989; Donzelli et al., 1998). In der Arbeit wird gezeigt, dass es bei proximalen MCA-Verschlüssen in Bereichen mit geringer Anzahl an kollateralen Zuflüssen durch Reduzierung der Zeit bis zur interventionellen Reperfusion durch eine MTE zur Rettung von hypoperfundiertem Gewebe mit Besserung des motorischen Outcomes kommt. Somit ist der Zeitfaktor bis zur Reperfusion bei proximalen Verschlüssen der MCA besonders von Bedeutung. Der periphere Anteil der MCA versorgt Territorien mit Kollateralflüssen, sodass es bei peripheren Verschlüssen zusätzlich zur Zeit auch der Grad der Kollateralen von besonderer Bedeutung ist. Es ist bekannt, dass der Übergang der präinterventionell gezeigten Penumbra zum Infarktkern von arteriellen Kollateralzuflüssen abhängt (Hakimelahi et al., 2014; Jung et al., 2013). Die Zeitabhängigkeit wird in den Regionen mit einem hohen Anteil an Kollateralarterien abgeschwächt (Hedderich et al., 2017). Somit bekommt der Zeitfaktor eine unterschiedlich gewichtete Bedeutung in Hinblick auf das rettbare Gewebe in Abhängigkeit von der Position der MCA-Okklusion und deren versorgendem Gewebe mit unterschiedlichem Grad der kollateralen Zuflüsse. Dementsprechend besteht eine Diskrepanz zwischen zentralem und peripherem Mediastromgebiet. Während das Risiko der Infarzierung des peripheren Mediastromgebiets stark von der Kollateralisierung abhängig ist, wird die Infarktentwicklung der striatokapsulären Region mutmaßlich nicht von unterschiedlich ausgeprägten Kollateralen beeinflusst. Dies würde bedeuten, dass auch bei guten Kollateralen und einem proximalen Gefäßverschluss eine gewisse zeitabhängige Komponente unumgänglich ist, da nach einer gewissen Ischämiezeit die klinisch relevante IC im LSA-Territorium infarziert. Diese Überlegungen werden dadurch unterstützt, dass für periphere Mediaverschlüsse

4. Diskussion

eine geringere Zeitabhängigkeit des klinischen Ergebnisses beobachtet wurde als es für proximale Verschlüsse der Fall war (Hedderich et al., 2017).

Erweitertes Penumbra-Infarktkern-Konzept

Durch die unterschiedliche Gewebetoleranz der grauen und weißen Substanz bezüglich der Hypoperfusion sowie dem unterschiedlichen Grad der Kollateralen lässt sich ein differenzierteres Penumbra-Infarktkern-Konzept bzw. ein Modell der Infarktentwicklung in einem klassischen proximalen M1-Verschluss erstellen. Die Penumbra, das hypoperfundierte aber noch rettbar Gewebe, besitzt somit je nach Hirnsubstanz einen unterschiedlichen Toleranzbereich, welche bisher in der klinisch-angewandten Evaluierung des Infarktausmaßes nicht mitberücksichtigt wird. Durch weitere Differenzierung der Penumbra könnten präinterventionell nähere Einschätzungen für das rettbar Gewebe hinsichtlich der unterschiedlichen Gewebe getroffen werden.

Hinsichtlich der Infarktentwicklung werden zwei Szenarien, gute und schlechte Kollateralisierung im peripheren Mediastromgebiet, unterschieden, vgl. Abbildung 20 (Kaesmacher et al., 2021).

In beiden Fällen infarziert (rote Markierung) zunächst die zentrale graue Substanz, die Basalganglien, durch fehlende oder gering ausgeprägte Kollateralen des LSA-Territoriums. Im ersten Szenario (A) besitzt auch das periphere Mediastromgebiet gering ausgeprägte Kollateralflüsse und somit kommt es im weiteren Verlauf zur Infarzierung der peripheren grauen Substanz, also des Cortex. Durch die unterschiedliche Gewebetoleranz der Substanzen kommt es erst später zur Infarzierung zunächst der zentralen (IC) und dann der peripheren weißen Substanz. Im Fall einer guten Kollateralisierung peripher (B) ist die Infarzierung der peripheren Substanz weniger zeitabhängig und somit infarzieren zunächst die zentralen Strukturen erst der grauen und dann der weißen Substanz, bevor es zum Untergang des Cortex und anschließend zur Infarzierung der peripheren weißen Substanz kommt.

4. Diskussion

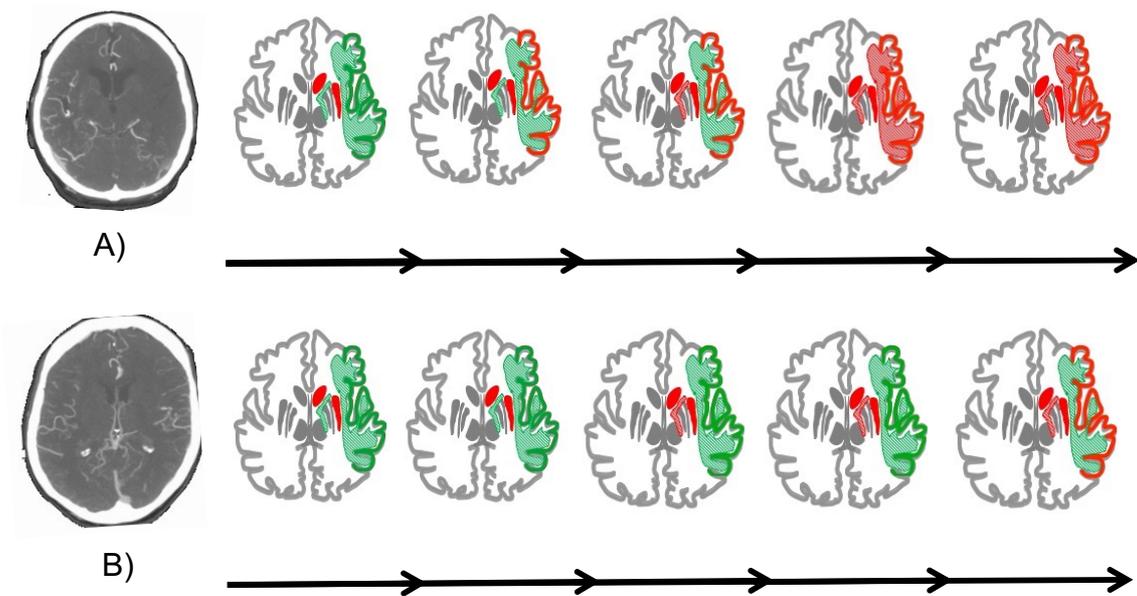


Abbildung 20: Infarkt-Wachstumsmodell bei proximalen M1-Verschlüssen für A: schlechte periphere Kollateralisierung, B: gute periphere Kollateralisierung

(in Anlehnung an Kaesmacher et al., 2021)

Allerdings wird in den aktuellen Software-Optionen zur Berechnung des Mismatches zwischen Penumbra und Infarktkern die Thematik der unterschiedlichen Gewebetoleranz nicht berücksichtigt. Es wird ein klassisches Penumbra-Infarkt-Konzept ohne die hypothetische Beeinflussung der gewebsspezifischen Eigenschaften entworfen, vgl. Abbildung 21.

4. Diskussion

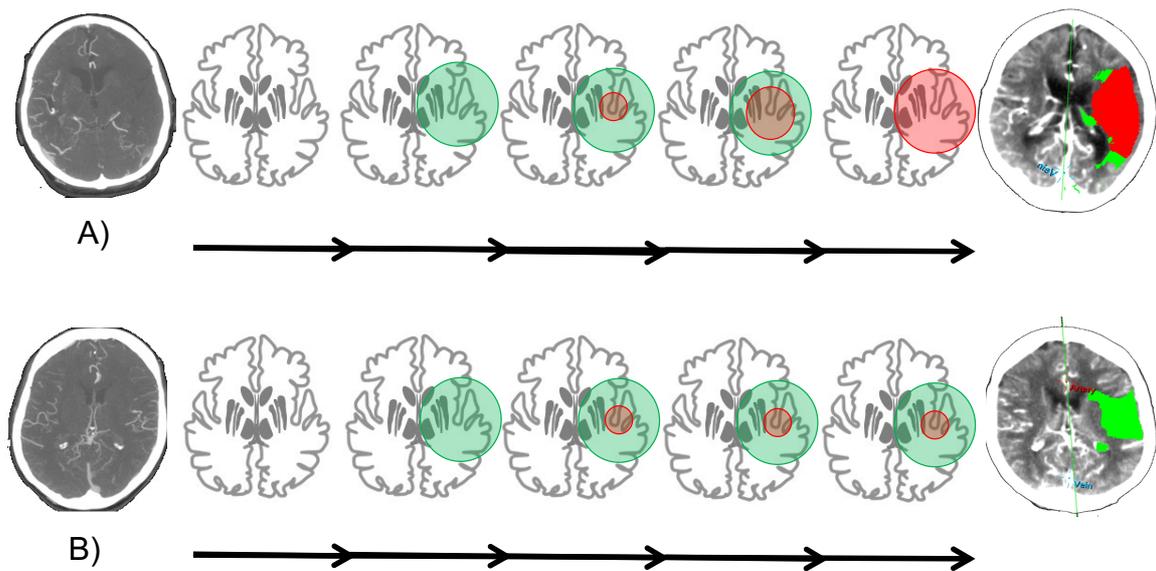


Abbildung 21: Klassisches Infarkt-Penumbra-Konzept ohne gewebspezifische Unterscheidung bei A: schlechter peripherer Kollateralisierung, B: guter peripherer Kollateralisierung (grün: Penumbra, rot: Infarktkern)

(in Anlehnung an Kaesmacher et al., 2021)

Selektive Rettung der IC verbessert das motorische Outcome

In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die selektive Rettung der IC das klinische Outcome der Patienten/Patientinnen, vor allem die motorische Funktionsfähigkeit, signifikant verbessert werden konnte. Bekannt ist, dass durch die Erhaltung der Pyramidenbahn, welche mithilfe von Diffusionstensor-Bildgebung und Traktographie in der IC dargestellt wurden, ein besseres motorisches Outcome erzeugt werden konnte (Werring et al., 1998). Die Fasern der Pyramidenbahn sind maßgeblich für das motorische Outcome verantwortlich (Zhu, Lindenberg, Alexander & Schlaug, 2011). Es wurde bereits gezeigt, dass es, gemessen anhand des Verlustes an N-Acetyl-Aspartat, bei Beschädigung der IC zu größeren motorischen Defiziten kommt (Pendlebury, Blamire, Lee, Styles & Matthews, 1999). Die Infarzierung des posterioren Schenkels der IC ist mit schweren motorischen Funktionseinschränkungen assoziiert; insbesondere der Nachweis eines Infarktes des posterioren Schenkels nach 12 Stunden besaß den größten Vorhersagewert. Es wird eine signifikante Korrelation zwischen Infarkt

4. Diskussion

im Bereich des posterioren Schenkels der IC und motorischer Einschränkung beschrieben (Puig et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass das Infarktvolumen bei Personen mit Kapselbeteiligung signifikant größer war als bei Personen ohne Infarzierung der Kapsel. Es ist bekannt, dass das Infarktvolumen bei proximalen Verschlüssen im vorderen Kreislauf Einfluss auf das funktionelle Outcome hat und somit als möglicher Confounder bezüglich der Bedeutung der IC-Infarzierung auf das Outcome fungiert (Boers et al., 2018). Aus diesem Grund wurde eine Korrektur für das finale Infarktvolumen durchgeführt, nach welcher die Assoziation von IC+ und schlechterem klinischen Outcome bestehen blieb.

Da Infarkte im Motorcortex bereits eine Verschlechterung des motorischen Outcomes unabhängig von der Beteiligung der IC mit sich bringen (Miyai, Suzuki, Kang, Kubota & Volpe, 1999), wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der Personen mit Infarkten im Motorcortex/prämotorische Rinde ausgeschlossen wurden. Dadurch konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation nur zwischen Beteiligung der IC und Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten besteht. Ohne Infarkt-beteiligung der IC kommt es trotz Infarzierung der Basalganglien zur klinischen Verbesserung der Patienten/Patientinnen.

Hämorrhagische Transformationen im Bereich des Putamens können auf eine Kapselbeteiligung hinweisen

Hämorrhagische Transformationen im Bereich des Putamens waren mit einer Infarzierung der IC assoziiert (55.6% vs. 17.0%, $p < 0.001$). Intrakranielle Blutungen im Bereich des Putamens gelten als Indikator für schwerwiegende Infarkte und gehen oft mit einem schlechten klinischen Outcome und erhöhter Mortalität einher (Kaesmacher et al., 2017; Tan, Wang & Liu, 2014). Somit können hämorrhagische Transformationen als Indiz für einen schweren Infarkt und bei Infarkten des M1-Segments unter Beteiligung der LSA als Hinweis für eine Involvierung der IC angesehen werden. Schlussfolgernd ist anzunehmen, dass hämorrhagische Transformationen im Putamen und IC-Infarzierung mit einer langanhaltenden Hypoxie und somit schwerwiegenden Infarkten mit großen

4. Diskussion

Gewebedefekten einhergehen. Hämorrhagische Transformation im Putamen kann so als möglicher Proxy für eine IC-Beteiligung in post-interventionellen CT-Untersuchungen herangezogen werden. Bei CT-Untersuchungen ist sonst eine reliable Differenzierung von Infarkten der grauen und weißen Substanz im LSA-Stromgebiet schwierig.

Limitationen der Arbeit

1) Arterielle Versorgung der IC ist nicht eindeutig nur von den LSA abhängig

Die IC wird nicht alleine von den Perforatoren der MCA, sondern zu gewissen Teilen auch von Perforatoren der Ach, ACA und ICA versorgt:

Auch der inferiore Teil des posterioren Schenkels der IC sowie der inferiore Part des Genus wird von der Ach mitversorgt (Mohr, Steinke, Timsit, Sacco & Tatemichi, 1991). Die ACA versorgt den vorderen Schenkel der IC, Perforatoren der ICA den inferioren Teil des Genus der IC (Djulejic et al., 2016).

2) Fehlende Faserbestimmung des Tractus corticospinalis

In dieser Arbeit wurden zur Erfassung der Beteiligung der IC die Fasern des Tractus corticospinalis nicht mit Hilfe einer Diffusions-Tensor-Bildgebung (Diffusion Tensor Imaging, DTI) dargestellt. Zur genauen Darstellung der Lage der Fasern wurde einmalig eine DTI erstellt und die Fasern dargestellt, vgl. Abbildung 8. Die DTI kann im Gegensatz zur DWI die Richtung der Diffusion und somit der Nervenfasern darstellen (Mamata et al., 2002; Virta, Barnett, & Pierpaoli, 1999). In der DWI-MRT kann die weiße und graue Substanz gut voneinander unterschieden und die Infarzierung beurteilt werden ohne Aussage über die Nervenfaserrichtung zu treffen. Es wird angenommen, dass die Fasern des Tractus corticospinalis im posterioren Schenkel der IC verlaufen (Konishi et al., 2005). Anatomisch wurde dieser Bereich mit Hilfe von DWI- und ADC-Aufnahmen aufgesucht und von zwei unabhängigen Personen befundet.

4. Diskussion

3) Unterschiedlicher Zeitpunkt der postinterventionellen Bildgebung

Bei Personen mit Involvierung der IC wurde das postinterventionelle MRT tendenziell früher durchgeführt als bei Personen ohne Infarkt der IC (Median Tage von Angiographie bis MRT 2 vs. 3 Tage, $p=0.148$). Dies könnte die Beurteilung der Kapselbeteiligung und Infarktgröße verfälscht haben. Schwamm et al. zeigten, dass die am Ende bestehende Läsion kleiner war als die zwischenzeitlich maximal gemessene Läsion, welches für eine zu groß gemessene Infarktgröße für die IC+ Gruppe sprechen würde. Allerdings wurde in dieser Studie nach 70h das maximale Volumen gemessen, welches dem Zeitpunkt der Messung der IC- Gruppe entspricht (Schwamm et al., 1998). Lansberg et al. beschrieben ein Wachstum der Läsionen innerhalb der ersten vier Tage in der T2-Gewichtung, bei stabilen ADC-Sequenzen. In den DWI-Sequenzen zeigten sich nur minimale Veränderung während der ersten Woche nach Symptombeginn (Lansberg et al., 2001). Dies würde gegen eine Verfälschung der Beurteilung sprechen, da die MRT-Aufnahmen im Median nach zwei bzw. drei Tagen durchgeführt wurden.

4) Kleine Fallzahl bei Personen mit endgültig fehlender Perfusion der LSA

Bei Personen, bei denen keine Perfusion der LSA gelang, war die IC bei allen mit vom Infarkt betroffen. Die Zahl jener Personen war aber sehr gering ($n=5$), wodurch die Aussagekraft, dass durch fehlende Perfusion der LSA der Bereich der IC nicht mehr versorgt werden kann und zwangsläufig infarziert, abgeschwächt wird.

5) Selektions-Bias durch Auswahl von Personen für ein Verlaufs-MRT

Von anfangs 413 Personen mit einem isolierten proximalen MCA-Verschluss, die eine MTE erhalten haben, wurden 241 Personen von der Analyse ausgeschlossen, da diese nur ein CT postinterventionell bzw. keine weitere Bildgebung im Verlauf erhalten haben. Nur eine Subkohorte von 172 Personen haben ein postinterventionelles MRT (diffusionsgewichtet und innerhalb von zehn Tagen) erhalten und wurden zur weiteren Untersuchung herangezogen. Dabei entsteht ein Selektionsbias, da die Verlaufsbildgebung unter anderem vom

4. Diskussion

klinischen Erscheinungsbild abhängig ist. Bei Personen mit einem höheren NIHSS und somit einem schlechteren klinischen Outcome ist anzunehmen, dass sie im Gegensatz zu klinisch stabileren Personen weniger MRT-fähig sind und somit von der Analyse ausgeschlossen wurden. Demnach könnten Personen mit einem höheren NIHSS selektiv von der Untersuchung ausgeschlossen worden sein, welches zu einer Verzerrung der Analyse hinsichtlich des klinischen Outcomes im Hinblick auf das Infarktgeschehen (IC-Involvierung, Infarktgröße etc.) führen würde. Insbesondere die absolute Häufigkeit der IC-Rettung könnte dadurch überschätzt worden sein.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Ischämische Schlaganfälle durch Verschlüsse proximaler großer Hirngefäße sind häufige und schwerwiegende Erkrankungen. Durch die Entwicklung und klinische Anwendung der mechanischen Thrombektomie konnte das klinische Outcome signifikant verbessert werden. Diese hat daher eine große Bedeutung in der heutigen Schlaganfalltherapie und ist in der aktuellen Forschung von Interesse.

Eine für die Motorik wichtige Hirnstruktur, die Capsula interna, wird durch die nicht-kollateralisierten lenticulostriatalen Arterien, Perforatoren der A. cerebri media, versorgt. Dies bedingt, dass es nach einem thrombotischen Verschluss der A. cerebri media trotz zeitnaher Reperfusion zu einer raschen und schweren Infarzierung dieser Region kommt. Der Annahme zufolge, dass die graue und weiße Hirnsubstanz eine unterschiedliche Gewebetoleranz gegenüber der Hypoxie besitzen, wurde selektiv die Infarkteteiligung der Capsula interna, bestehend aus eloquenten Faserbahnen, beurteilt.

Methode: In der vorliegenden Arbeit wurden 92 Personen mit einem ischämischen Schlaganfall im Stromgebiet der A. cerebri media (M1-Segment) nach mechanischer Thrombektomie untersucht. Mittels diffusionsgewichteter MRT wurde die Infarzierung der Capsula interna, im Gebiet der Pyramidenbahn und im Versorgungsgebiet der lenticulostriatalen Arterien, eruiert (IC+/infarziert vs. IC-/kein Infarkt). Anschließend wurden Determinanten, die Einfluss auf die Kapselinfarzierung haben könnten, und die Auswirkung der Kapselbeteiligung auf das klinische Outcome ermittelt.

Ergebnisse: Bei 45 der 92 Personen konnte eine Infarzierung der Capsula interna dargestellt werden (IC+). Umgekehrt konnte bei 47 Personen trotz Infarkten im Striatum kein Infarkt in der Capsula interna nachgewiesen werden (IC-). Die Zeit von Symptombeginn bis zur vollständigen Rekanalisation war bei Personen mit Infarzierung der Capsula interna signifikant länger (IC+, 247 vs. 209 min

5. Zusammenfassung

$p < 0.001$). Zudem waren größere Infarktvolumina (IC+ 21.7 ml vs. 14.9 ml, $p = 0.068$) und Infarkte mit hämorrhagische Transformationen im Bereich des Putamens mit einer Kapselbeteiligung assoziiert (IC+ 55.6% vs. 17.0%, $p < 0.001$). Personen mit Infarzierung der Capsula interna hatten ein schlechteres klinisches Outcome bei Entlassung und nach 90 Tagen (NIHSS bei Entlassung: IC+ Median 7 vs. 3, $p < 0,001$ und mRS bei Entlassung: IC+, Median 4 vs. 2, $p < 0.001$). Ebenso war die Rate an funktioneller Unabhängigkeit ($mRS \leq 2$) tendenziell niedriger, wenn eine Kapselbeteiligung vorlag (bei Entlassung: IC+ 26.8% vs. 55.6%, $p = 0.009$; nach 90 Tagen: IC+ 55.6% vs. 91.2%, $p < 0.001$).

Die Ergebnisse zeigen, dass bei proximalen Verschlüssen der A. cerebri media durch die mechanische Thrombektomie die Capsula interna trotz Infarzierung der Basalganglien selektiv gerettet werden kann. Diese selektive Rettung der eloquenten weißen Substanz war stark zeitabhängig und mit einem deutlich verbesserten motorischen Outcome assoziiert. Die Zeitabhängigkeit dieser Rettung unterstreicht die zügige Behandlung eines Verschlusses der proximal großen Hirngefäße im Bereich der lenticulostriatalen Arterien im Sinne einer mechanischen Thrombektomie. Insbesondere bei Verschlüssen in Bereichen ohne starke kollaterale Zuflüsse ist das Ausmaß des Infarkts stärker von der Zeit bis zur Behandlung abhängig als in Regionen, in denen durch arterielle Kollateralen der Blutfluss länger aufrechterhalten werden kann. Außerdem kann aufgrund selektiver Rettung der weißen Substanz über ein erweitertes Penumbra-Infarkt-Konzept im Hinblick auf die unterschiedliche Vulnerabilität der grauen und weißen Substanz diskutiert werden.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit beschreibt die Wichtigkeit einer zeitnahen mechanischen Thrombektomie bei Verschlüssen im proximalen Territorium der A. cerebri media im Hinblick auf eine verbesserte motorische Funktionsfähigkeit und unterstützt eine gewebe-differente Infarktprogression im nicht-kollateralisierten LSA-Gebiet.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Infarktkern-Penumbra-Konzept	6
Abbildung 2: Circulus arteriosus cerebri	16
Abbildung 3: Segmente der mittleren zerebralen Arterie (MCA: M1-M4)	18
Abbildung 4: Vaskuläre Versorgung der zerebralen Hemisphäre.....	20
Abbildung 5: ASPECTS – topographische Einordnung.....	26
Abbildung 6: ASPECTS – CT-morphologische Einteilung.....	27
Abbildung 7: DSA der linken Carotis interna und ihre Abgänge (MCA, ACA)	28
Abbildung 8: Infarktbeteiligung (IC+) und Aussparung (IC-) der Capsula interna	31
Abbildung 9: Hämorrhagische Transformation	32
Abbildung 10: Beteiligung des Motorcortexes	32
Abbildung 11: Infarzierung der weißen Substanz.....	33
Abbildung 12: Messung von Infarkt volumina mit ITK-SNAP	34
Abbildung 13: Personenauswahl für die retrospektive Analyse	40
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung des NIHSS bei Aufnahme	41
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des NIHSS Tag 5-7 / bei Entlassung	44
Abbildung 16: Infarkte mit (IC+) bzw. ohne (IC-) Kapselbeteiligung bei offenen/geschlossenen lenticulostriatalen Arterien.....	46
Abbildung 17: Personen ohne (IC-) und mit (IC+) Infarzierung der Capsula interna	47
Abbildung 18: Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von IC+ in Abhängigkeit von der Zeit.....	50
Abbildung 19: mRS bei Entlassung bei Personen mit (IC+) und ohne (IC-) Infarzierung der Capsula interna	51
Abbildung 20: Infarkt-Wachstumsmodell bei proximalen M1-Verschläüssen	58
Abbildung 21: Klassisches Infarkt-Penumbra-Konzept ohne gewebspezifische Unterscheidung	59

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahl von Kontraindikationen für eine Lysetherapie mit IV-rtPA.....	9
Tabelle 2 : TICl Score.....	29
Tabelle 3: NIHSS – Motorische Items.....	36
Tabelle 4: mRS	37
Tabelle 5: Methodik der Thrombektomie	43
Tabelle 6: Konsensus-Read bei der Beurteilung der Kapselbeteiligung.....	45
Tabelle 7: Übersichtstabelle von grundlegenden Charakteristika und deren Tendenz zur Involvierung der Capsula interna	48
Tabelle 8: Klinisches Outcome bei Personen mit und ohne Infarzierung der Capsula interna	52
Tabelle 9: NIHSS an Tag 7 oder bei Entlassung bei Personen ohne Beteiligung des Motorcortexes und/oder der weißen Substanz oberhalb der striatocapsulären Region	53

7. Literaturverzeichnis

- Abdul-rahim, A. H., Fulton, R. L., Sucharew, H., Kleindorfer, D., Khatri, P., Broderick, J. P., & Lees, K. R. (2015). National Institutes of Health Stroke Scale Item Profiles as Predictor of Patient Outcome External Validation on Independent Trial Data. *Stroke*, *46*(2), 395–400. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006837>
- Adams, H. J., Bendixen, B., Kappelle, L., Biller, J., Love, B., Gordon, D., & Marsh, E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, *24*(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- Adams, H. J., Davis, P., Leira, E., Chang, K., Bendixen, B., Clarke, W., ... Hansen, M. (1999). Baseline NIH Stroke Scale Score Strongly Predicts Outcome After Stroke: A Report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*, *13*(53), 126–31. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.1.126>
- Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutierrez, S., ... Lansberg, M. G. (2018). Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine*, *378*(8), 708–718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973.Thrombectomy>
- Alonso, M., Egido, J., Casado, I., Ribó, M., Dávalos, A., Masjuan, J., ... Vivancos, J. (2014). Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurología (Barcelona, Spain)*, *29*(2), 102–22. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.09.012>
- Arakawa, S., Wright, P. M., Koga, M., Phan, T. G., Reutens, D. C., Lim, I., ... Donnan, G. A. (2006). Ischemic Thresholds for Gray and White Matter: A Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Study. *Stroke*, *37*(5), 1211–1216. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217258.63925.6b>
- Astrup, J., Siesjö, B. K., & Symon, L. (1981). Thresholds in Cerebral Ischemia — The Ischemic Penumbra. *Stroke*, *12*(6), 723–725. <https://doi.org/10.1161/01.STR.12.6.723>
- Bammer, R. (2003). Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European*

7. Literaturverzeichnis

- Journal of Radiology*, 45(3), 169–184. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(02\)00303-0](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00303-0)
- Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J., & Buchan, A. M. (2000). Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*, 355(9216), 1670–1674. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02237-6)
- Behme, D., Kowoll, A., Weber, W., & Mpotsaris, A. (2015). M1 is not M1 in ischemic stroke: the disability-free survival after mechanical thrombectomy differs significantly between proximal and distal occlusions of the middle cerebral artery M1 segment. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 7(8), 559-63. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011212>
- Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., ... Mussolino, M. E. (2018). Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 137(12), 67-492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>
- Berger, K., Weltermann, B., Kolominsky-Rabas, P., Meves, S., Heuschmann, P., Böhner, J., ... Büttner, T. (1999). Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 67(2), 81–93. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993985>
- Berkhemer, O. A., Fransen, P. S. S., Beumer, D., van den Berg, L. A., Lingsma, H. F., Yoo, A. J., ... Dippel, D. W. J. (2015). A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>
- Berner, L.-P., Cho, T.-H., Haesebaert, J., Bouvier, J., Wiart, M., Hjort, N., ... Berthezène, Y. (2016). MRI Assessment of Ischemic Lesion Evolution within White and Gray Matter. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 41(5–6), 291–297. <https://doi.org/10.1159/000444131>
- Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. V. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*, 120(3), 472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Boers, A. M. M., Jansen, I. G. H., Beenen, L. F. M., Devlin, T. G., Roman, L. S., Heo, J. H., ... Majoie, C. B. L. M. (2018). Association of follow-up infarct

7. Literaturverzeichnis

- volume with functional outcome in acute ischemic stroke : a pooled analysis of seven randomized trials. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 10(12), 1137–1142. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013724>
- Bösel, J., & Schönenberger, S. (2018). *Neuro-Intensivmedizin* (1. Auflage). Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe.
- Bozkurt, B., Yagmurlu, K., Middlebrooks, E. H., Karadag, A., Ovalioglu, T. C., Jagadeesan, B., ... Grande, A. W. (2016). Microsurgical and Tractographic Anatomy of the Supplementary Motor Area Complex in Humans. *World Neurosurgery*, 95, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.07.072>
- Bozzao, L., Fantozzi, L. M., Bastianello, S., Bozzao, A., & Fieschi, C. (1989). Early Collateral Blood Supply and Late Parenchymal Brain Damage in Patients With Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*, 20(6), 735–40. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.6.735>
- Bracard, S., Ducrocq, X., Mas, J. L., Soudant, M., Oppenheim, C., Moulin, T., & Guillemin, F. (2016). Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 15(11), 1138–1147. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30177-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30177-6)
- Bradac, G. B. (2014). *Cerebral Angiography: normal anatomy and vascular pathology* (Second Edit). Turin: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-15678-6>
- Bratane, B. T., Bastan, B., Fisher, M., Bouley, J., & Henninger, N. (2009). Ischemic lesion volume determination on diffusion weighted images vs. apparent diffusion coefficient maps. *Brain Research*, 1279, 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.002>
- Bristow, M. S., Simon, J. E., Brown, R. A., Eliasziw, M., Hill, M. D., Coutts, S. B., ... Mitchell, J. R. (2005). MR Perfusion and Diffusion in Acute Ischemic Stroke: Human Gray and White Matter have Different Thresholds for Infarction. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(10), 1280–1287. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600135>
- Broderick, J. P., Palesch, Y. Y., Demchuk, A. M., Yeatts, S. D., Khatri, P., Hill, M. D., ... Tomsick, T. A. (2013). Endovascular Therapy after Intravenous t-PA

7. Literaturverzeichnis

- versus t-PA Alone for Stroke. *New England Journal of Medicine*, 368(10), 893–903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214300>
- Brott, T., Jr, H. P. A., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., ... Walker, M. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 20(7), 864–70. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.7.864>
- Busch, M. A., Schienkewitz, Nowossadeck, & Größwald. (2013). Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 56, 656–660. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1659-0>
- Campbell, B. C. V., Hill, M. D., Rubiera, M., Menon, B. K., Demchuk, A., Donnan, G. A., ... Goyal, M. (2016). Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*, 47(3), 798–806. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012360/-/DC1>
- Campbell, B. C. V., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M., Churilov, L., Yassi, N., ... Davis, S. M. (2015). Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1009–1018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>
- Caplan, L. R., Schmahmann, J. D., Kase, C. S., Feldmann, E., Baquis, G., Greenberg, J. P., ... Hier, D. B. (1990). Caudate Infarcts. *Archives of Neurology*, 47(2), 133–143. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530020029011>
- Ciccone, A., Valvassori, L., Nichelatti, M., Sgoifo, A., Ponzio, M., Sterzi, R., & Boccardi, E. (2013). Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 368(10), 904–913. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213701>
- Decavel, P., Vuillier, F., & Moulin, T. (2012). Lenticulostriate infarction. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 30, 115–119. <https://doi.org/10.1159/000333606>
- Del Zoppo, G. J., Higashida, R. T., Furlan, A. J., Pessin, M. S., Rowley, H. A., & Gent, M. (1998). PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant

7. Literaturverzeichnis

- Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*, 29(1), 4–11. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.1.4>
- Del Zoppo, G. J., Saver, J. L., Jauch, E. C., & Adams, H. P. (2009). Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: A science advisory from the American heart association/american stroke association. *Stroke*, 40(8), 2945–2948. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.192535>
- Destatis Statistisches Bundesamt. (2017). Todesursachen in Deutschland 2015. *Statistisches Bundesamt*, 12(4), 23. Retrieved from https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile
- Djulejic, V., Marinkovic, S., Georgievski, B., Stijak, L., Aksic, M., Puskas, L., & Milic, I. (2016). Clinical significance of blood supply to the internal capsule and basal ganglia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 25, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.04.034>
- DGN. (2019). *Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Schlaganfall: Epidemiologie, Risikofaktoren, Anzeichen, Diagnostik und Therapie.*
- Dohmen, C., Kumura, E., Rosner, G., Heiss, W., & Graf, R. (2001). Adenosine in Relation to Calcium Homeostasis: Comparison Between Gray and White Matter Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 21(5), 503–510. <https://doi.org/10.1097/00004647-200105000-00004>
- Donnell, M. J. O., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., ... Langhorne, P. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*, 388(10046), 761–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
- Donzelli, R., Marinkovic, S., Brigante, L., de Divitiis, O., Nikodijevic, I., Schonauer, C., & Maiuri, F. (1998). Territories of the perforating

7. Literaturverzeichnis

- (lenticulostriate) branches of the middle cerebral artery. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 20(6), 393–398. <https://doi.org/10.1007/bf01653128>
- Emberson, J., Lees, K. R., Lyden, P., Blackwell, L., Albers, G., Bluhmki, E., ... Hacke, W. (2014). Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*, 384(9958), 1929–1935. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5)
- Endres, M., Heuschmann, P. U., Laufs, U., & Hakim, A. M. (2011). Primary prevention of stroke : blood pressure , lipids , and heart failure. *European Heart Journal*, 32, 545–555. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq472>
- Falcao, A. L. E., Reutens, D. C., Markus, R., Koga, M., Read, S. J., Tochon-Danguy, H., ... Donnan, G. A. (2004). The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Annals of Neurology*, 56(5), 695–701. <https://doi.org/10.1002/ana.20265>
- Feekes, J. A., Hsu, S., Chaloupka, J. C., & Cassell, M. D. (2005). Tertiary Microvascular Territories Define Lacunar Infarcts in the Basal Ganglia. *Annals of Neurology*, 58(1), 18–30. <https://doi.org/10.1002/ana.20505>
- Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Bennett, D. A., Moran, A. E., ... Ezzati, M. (2014). Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 383(9913), 245–254. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61953-4)
- Ghika, J., Bogousslavsky, J., & Regli, F. (1985). Infarcts in the territory of lenticulostriate branches from the middle cerebral artery. Etiological factors and clinical features in 65 cases. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 142(1), 5–18.
- Ghika, J., Bogousslavsky, J., & Regli, F. (1990). Deep perforators from the carotid system. Template of the vascular territories. *Archives of Neurology*, 47(10), 1097–1100. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530100063014>
- Goldstein, L. B., Bertels, C., & Davis, J. (1989). Interrater Reliability of the NIH Stroke Scale. *Archives of Neurology*, 46(6), 660–2.

7. Literaturverzeichnis

- <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420080026>
- Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., ... Hill, M. D. (2015). Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1019–1030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>
- Goyal, M., Menon, B. K., Zwam, W. H. Van, Dippel, D. W. J., Mitchell, P. J., Demchuk, A. M., ... Saver, J. L. (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 387(10029), 1723–1731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
- Grau, A. J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., ... Brandt, T. (2001). Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke The German Stroke Data Bank. *Stroke*, 32(11), 2559–2566. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/hs1101.098524>
- Grysiewicz, R., Thomas, K., & Pandey, D. (2008). Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurologic Clinics*, 26(4), 871–95. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.07.003>
- Hacke, W. (2010). *Neurologie*. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-12382-5>
- Hacke, W., Donnan, G., Fieschi, C., Kaste, M., von Kummer, R., Broderick, J. P., ... The ATLANTIS, ECASS, and N. rt-P. S. G. I. (2004). Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 363(9411), 768–774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15692-4)
- Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., ... Toni, D. (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 359(13), 1317–1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
- Hakimelahi, R., Vachha, B. A., Copen, W. A., Papini, G. D. E., He, J., Higazi, M. M., Lev, M. H., Schaefer, P. W., Yoo, A. J., Schwamm, L. H., & Gonzalez, G. (2014). Time and Diffusion Lesion Size in Major Anterior Circulation Ischemic Strokes. *Stroke*, 45(10), 2936–2941.

7. Literaturverzeichnis

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA>

- Hatano, S. (1976). Experience from a multicentre stroke register : a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*, 54(5), 541–53.
- Hedderich, D. M., Boeckh-behrens, T., Friedrich, B., Wiestler, B., Wunderlich, S., Zimmer, C., ... Kaesmacher, J. (2017). Impact of time to endovascular reperfusion on outcome differs according to the involvement of the proximal MCA territory. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 10(6), 530–536. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013319>
- Hennerici M. G., Kern R. et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
- Herrero, M. T., Barcia, C., & Navarro, J. M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, 18(8), 386–404. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0604-1>
- Higashida, R. T., & Furlan, A. J. (2003). Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 34(8), e109–e137. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000082721.62796.09>
- Jansen, O., Schellinger, P., Fiebach, J., Hacke, W., & Sartor, K. (1999). Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet*, 353(9169), 2036–2037. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01146-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01146-0)
- Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., Bruno, A., Connors, J. J. B., Demaerschalk, B. M., ... Yonas, H. (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(3), 870–947. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>
- Jovin, T. G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M. A., Molina, C. A., Rovira, A., ... Dávalos, A. (2015). Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2296–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>

7. Literaturverzeichnis

- Jung, S., Gilgen, M., Slotboom, J., El-koussy, M., Zubler, C., Kiefer, C., ... Fischer, U. (2013). Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. *Brain*, 136(12), 3554–3560. <https://doi.org/10.1093/brain/awt246>
- Kaesmacher, J., Kaesmacher, M., Berndt, M., Maegerlein, C., Mönch, S., Wunderlich, S., ... Kleine, J. F. (2021). Early Thrombectomy Protects the Internal Capsule in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*, 52(5), 1570–1579. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031977>
- Kaesmacher, J., Kaesmacher, M., Maegerlein, C., Zimmer, C., Gersing, A. S., Wunderlich, S., ... Kleine, J. F. (2017). Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *Cerebrovascular Diseases*, 43(5–6), 294–304. <https://doi.org/10.1159/000460265>
- Kameda, K., Uno, J., Otsuji, R., Ren, N., Nagaoka, S., Maeda, K., ... Gi, H. (2018). Optimal thresholds for ischemic penumbra predicted by computed tomography perfusion in patients with acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 10(3), 279–284. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013083>
- Khalaf, G. M., Abdkadhim, M., & Suhail, I. M. (2018). Value of Alberta Stroke Program early Computed Tomography Score (ASPECTS) in the Evaluation of Middle Cerebral Artery Acute Ischemic Stroke using CT and DW-MRI. *Journal of Medical Diagnostic Methods*, 7(4), 1–6. <https://doi.org/10.4172/2168-9784.1000280>
- Kidwell, C. S., Jahan, R., Gornbein, J., Alger, J. R., Nenov, V., Ajani, Z., ... Saver, J. L. (2013). A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 368(10), 914–923. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212793>
- Kim, S. K., Song, P., Hong, J. M., Pak, C. Y., Chung, C. S., Lee, K. H., & Kim, G. M. (2008). Prediction of progressive motor deficits in patients with deep subcortical infarction. *Cerebrovascular Diseases*, 25(4), 297–303. <https://doi.org/10.1159/000118373>
- Kleine, J. F., Beller, E., Zimmer, C., & Kaesmacher, J. (2017). Lenticulostriate

7. Literaturverzeichnis

- infarctions after successful mechanical thrombectomy in middle cerebral artery occlusion. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 9(3), 234–239. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012243>
- Kleine, J. F., Kaesmacher, M., Wiestler, B., & Kaesmacher, J. (2017). Tissue-Selective Salvage of the White Matter by Successful Endovascular Stroke Therapy. *Stroke*, 48(10), 2776–2783. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017903>
- Kleine, J. F., Wunderlich, S., Zimmer, C., & Kaesmacher, J. (2017). Time to redefine success? TICl 3 versus TICl 2b recanalization in middle cerebral artery occlusion treated with thrombectomy. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 9(2), 117–121. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012218>
- Koga, M., Reutens, D. C., Wright, P., Phan, T., Markus, R., Pedreira, B., Fitt, G., Lim, I., & Donnan, G. A. (2005). The Existence and Evolution of Diffusion–Perfusion Mismatched Tissue in White and Gray Matter After Acute Stroke. *Stroke*, 36(10), 2132–2137. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000181066.23213.8f>
- Konishi, J., Yamada, K., Kizu, O., Ito, H., Sugimura, K., Yoshikawa, K., ... Nishimura, T. (2005). MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. *Neurology*, 64(1), 108–113. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148477.65273.0C>
- Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Asgari, H. S., & Moseley, M. (1991). Diffusion/perfusion MR imaging of acute cerebral ischemia. *Magnetic Resonance in Medicine*, 19(2), 311–315. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910190220>
- Lansberg, M. G., Albers, G. W., & Wijman, C. A. C. (2007). Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: A review of the risk factors. *Cerebrovascular Diseases*, 24(1), 1–10. <https://doi.org/10.1159/000103110>
- Lansberg, M. G., Thijs, V. N., Brien, M. W. O., Ali, J. O., Crespigny, A. J. De, Tong, D. C., ... Albers, G. W. (2001). Evolution of Apparent Diffusion Coefficient, Diffusion-weighted, and T2-weighted Signal Intensity of Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 22(4), 637–644. PMID:

7. Literaturverzeichnis

11290470; PMCID: PMC7976036

- Lees, K. R., Bluhmki, E., Kummer, R. Von, Brott, T. G., Toni, D., Grotta, J. C., ... Hacke, W. (2010). Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke : an updated pooled analysis of ECASS , ATLANTIS , NINDS , and EPITHET trials. *Lancet*, 375(9727), 1695–703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60491-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60491-6)
- Linfante, I., Llinas, R. H., Selim, M., Chaves, C., Kumar, S., Parker, R. A., ... Schlaug, G. (2002). Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 33(8), 2066–2071. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000021001.18101.A5>
- Lyden, P., Brott, T., Tilley, B., Welch, K., Mascha, E., Levine, S., ... Marler, J. (1994). Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*, 25(11), 2220–6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.11.2220>
- Mamata, H., Mamata, Y., Westin, C., Shenton, M. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., ... M, W. H. H. (2002). High-Resolution Line Scan Diffusion Tensor MR Imaging of White Matter Fiber Tract Anatomy. *American Journal of Neuroradiology*, 23(1), 67–75. PMID: 11827877; PMCID: PMC2845164.
- Man, F., Patrie, J. T., Xin, W., Zhu, G., Hou, Q., Michel, P., ... Wintermark, M. (2015). Delay-sensitive and delay-insensitive deconvolution perfusion-CT : similar ischemic core and penumbra volumes if appropriate threshold selected for each. *Neuroradiology*, 57(6), 573–581. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1507-7>
- Marcoux, F., Morawetz, R., Crowell, R. M., De Girolami, U., & Halsey, J. (1982). Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke*, 13(3), 339–346. <https://doi.org/10.1161/01.str.13.3.339>
- Marinkovic, S., Gibo, H., Milisavljevic, M., & Cetkovic, M. (2001). Anatomic and clinical correlations of the lenticulostriate arteries. *Clinical Anatomy*, 14(3), 190–5. <https://doi.org/10.1002/ca.1032>
- Marinkovic, S., Milisavljevic, M. M., Kovacevic, M., & Stevic, Z. D. (1985). Perforating Branches of the Middle Cerebral Artery Microanatomy and

7. Literaturverzeichnis

- Clinical Significance of Their Intracerebral. *Stroke*, 16(6), 1022–1030.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.16.6.1022>
- Mathotaarachchi, S., Wang, S., Shin, M., Pascoal, T. A., Benedet, A. L., Kang, M. S., ... Rosa-Neto, P. (2016). VoxelStats : A MATLAB Package for Multi-Modal Voxel-Wise Brain Image Analysis. *Frontiers of Neuroinformatics*, 10(20), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00020>
- Mattle, H., & Mumenthaler, M. (2012). *Neurologie* (13. Auflag). Zürich/Bern: Georg Thieme Verlag Stuttgart New York. Kapitel 12. Buch-DOI: 10.1055/b-002-44918
- Mc Taggart, R., Jovin, T. G., Lansberg, M. G., Mlynash, M., Jayaraman, M. V., Choudhri, O. A., ... Albers, G. W. (2015). Alberta stroke program early computed tomographic scoring performance in a series of patients undergoing computed tomography and MRI: reader agreement, modality agreement, and outcome prediction. *Stroke*, 46(2), 407–412. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006564>
- Mishra, N. K., Diener, H. C., Lyden, P. D., Bluhmki, E., & Lees, K. R. (2010). Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: A controlled comparison in patients from the virtual international stroke trials archive (VISTA). *Stroke*, 41(12), 2840–2848. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.586206>
- Mishra, N. K., Lyden, P., Grotta, J. C., & Lees, K. R. (2010). Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*, 41(11), 2612–2617. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589317>
- Miyai, I., Suzuki, T., Kang, J., Kubota, K., & Volpe, B. T. (1999). Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. *Stroke*, 30(7), 1380–1383. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1380>
- Mohr, J. P., Steinke, W., Timsit, S. G., Sacco, R. L., & Tatemichi, T. K. (1991). The anterior choroidal artery does not supply the corona radiata and lateral ventricular wall. *Stroke*, 22(12), 1502–7. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.12.1502>

7. Literaturverzeichnis

- Mordasini, P., Zubler, C., Wha-Vei Hsieh, K., Chan, P. K., & Gralla, J. (2014). Stent-retriever thrombectomy: Impact on the future of interventional stroke treatment. *Clinical Neuroradiology*, 24(1), 17–22. <https://doi.org/10.1007/S00062-014-0299-1>
- Moseley, M. E., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Cohen, Y., Kurhanewicz, J., Derugin, N., ... Norman, D. (1990). Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: Correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *American Journal of Neuroradiology*, 11(3), 423–429.
- Muir, K. W., Ford, G. A., Messow, C.-M., Ford, I., Murray, A., Clifton, A., ... White, P. (2017). Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(1), 38–44. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314117>
- Murphy, B. D., Fox, A. J., Lee, D. H., Sahlas, D. J., Black, S. E., Hogan, M. J., ... Pelz, D. (2006). Identification of Penumbra and Infarct in Acute Ischemic Stroke Using Computed Tomography Perfusion – Derived Blood Flow and Blood Volume Measurements. *Stroke*, 37(7), 1771-1777. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000227243.96808.53>
- Ng, Y. S., Stein, J., Ning, M., & Black-Schaffer, R. M. (2007). Comparison of Clinical Characteristics and Functional Outcomes of Ischemic Stroke in Different Vascular Territories. *Stroke*, 38(8), 2309–14. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.475483>
- NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group). (1995). Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 333(24), 1581–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
- Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., ... Jovin, T. G. (2018). Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England Journal of Medicine*, 378(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>
- Nogueira, R. G., Lutsep, H. L., Gupta, R., Jovin, T. G., Albers, G. W., Walker, G. A., ... Smith, W. S. (2012). Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy

7. Literaturverzeichnis

- revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *The Lancet*, 380(9849), 1231–1240. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61299-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61299-9)
- Oxbury, J. M., Greenhall, R. C., & Grainger, K. M. (1975). Predicting the outcome of stroke: acute stage after cerebral infarction. *British Medical Journal*, 3(5976), 125–127. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5976.125>
- Pendlebury, S. T., Blamire, A. M., Lee, M. A., Styles, P., & Matthews, P. M. (1999). Axonal injury in the internal capsule correlates with motor impairment after stroke. *Stroke*, 30(5), 956–962. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.5.956>
- Pirson, A., Hinsenveld, W. H., Goldhoorn, R.-J. B., Staals, J., de Ridder, I. R., van Zwam, W. H., ... van Oostenbrugge, R. J. (2021). MR CLEAN-LATE, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment of acute ischemic stroke in The Netherlands for late arrivals: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 22(160). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05092-0>
- Plass, D., Vos, T., Hornberg, C., Scheidt-Nave, C., Zeeb, H., & Krämer, A. (2014). Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study. *Deutsches Arzteblatt International*, 111(38), 629–638. <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2014.0629>
- Puig, J., Pedraza, S., Blasco, G., Daunis-i-Estadella, J., Prados, F., Remollo, S., ... Serena, J. (2011). Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 32(5), 857–863. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2400>
- Reith, W. (2011). Gehirn. In: Vogl, T.J., Reith, W., Rummeny, E.J. (eds) Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-87668-7_9
- Ringleb, P., & Veltkamp, R. (2015). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015 Rekanalisierende Therapie. Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Aufl. 5, 2012. Kapitel Vaskuläre Erkrankungen, 4–8.

7. Literaturverzeichnis

- Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
- Rosner, S., Rhoton, A. J., Ono, M., & Barry, M. (1984). Microsurgical Anatomy of the Anterior Perforating Arteries. *Journal of Neurosurgery*, 61(3), 468–85. <https://doi.org/10.3171/jns.1984.61.3.0468>
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... Tirschwell, D. L. (2018). 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49(3), e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000158>
- Rücker, V., Wiedmann, S., Flaherty, M. O., Busch, M. A., & Heuschmann, P. U. (2018). Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany From 1998 to 2015. *Stroke*, 49(11), 2577–2583. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023193>
- Saqqur, M., Uchino, K., Demchuk, A. M., Molina, C. A., Garami, Z., Calleja, S., ... Alexandrov, A. V. (2007). Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*, 38(3), 948–954. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257304.21967.ba>
- Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.-C., Levy, E. I., Pereira, V. M., ... Jahan, R. (2015). Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2285–2295. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>
- Saver, J. L., Jahan, R., Levy, E. I., Jovin, T. G., Baxter, B., Nogueira, R. G., ... Zaidat, O. O. (2012). Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*, 380(9849), 1241–1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61384-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61384-1)
- Schaefer, P. W., Hunter, G. J., He, J., Hamberg, L. M., Sorensen, A. G.,

7. Literaturverzeichnis

- Schwamm, L. H., ... Gonzalez, R. G. (2002). Predicting Cerebral Ischemic Infarct Volume with Diffusion and Perfusion MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 23(10), 1785–1794. PMID: 12427640; PMCID: PMC8185825.
- Schwamm, L. H., Koroshetz, W. J., Sorensen, A. G., Wang, B., Copen, W. A., Budzik, R., ... Gonzalez, R. G. (1998). Time course of lesion development in patients with acute stroke: serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*, 29(11), 2268–2276. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.11.2268>
- Sener, R. N. (2001). Diffusion MRI : apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 25(4), 299–326. [https://doi.org/10.1016/S0895-6111\(00\)00083-5](https://doi.org/10.1016/S0895-6111(00)00083-5)
- Shellshear, J. L. (1920). The Basal Arteries of the Forebrain and their Functional Significance. *Journal of Anatomy*, 55(1), 27–35. PMID: 17103911; PMCID: PMC1262925.
- Sivan-Hoffmann, R., Gory, B., Rabilloud, M., Gherasim, D. N., Armoiry, X., Riva, R., ... Turjman, F. (2016). Patient Outcomes with Stent-Retriever Thrombectomy for Anterior Circulation Stroke: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 18(9), 561–566. PMID: 28471607.
- Smith, E. E., Shobha, N., Dai, D., Olson, D. M., Reeves, M. J., Saver, J. L., ... Schwamm, L. H. (2013). A Risk Score for In-Hospital Death in Patients Admitted With Ischemic or Hemorrhagic Stroke. *Stroke*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.005207>
- Sucharew, H., Khoury, J., Moomaw, C. J., Alwell, K., Kissela, B. M., Belagaje, S., ... Kleindorfer, D. (2013). Profiles of the national institutes of health stroke scale items as a predictor of patient outcome. *Stroke*, 44(8), 2182–2187. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001255>
- Suh, S. H., Cloft, H. J., Fugate, J. E., Rabinstein, A. A., Liebeskind, D. S., & Kallmes, D. F. (2013). Clarifying differences among thrombolysis in cerebral infarction scale variants: Is the artery half open or half closed? *Stroke*, 44(4),

7. Literaturverzeichnis

- 1166–1168. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000399>
- Tan, S., Wang, D., & Liu, M. (2014). Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *Journal of Neurology*, *261*(5), 905–912. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7297-8>
- Tatu, L., Moulin, T., Vuillier, F., & Bogousslavsky, J. (2012). Arterial Territories of the Human Brain. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, *30*, 99–110. <https://doi.org/10.1159/000333602>
- Toni, D., Lorenzano, S., Agnelli, G., Guidetti, D., Orlandi, G., Semplicini, A., ... Prencipe, M. (2008). Intravenous thrombolysis with rt-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, *25*(1–2), 129–35. <https://doi.org/10.1159/000112323>
- Turk, A. S., Spiotta, A., Frei, D., Mocco, J., Baxter, B., Fiorella, D., ... Chaudry, I. (2014). Initial clinical experience with the ADAPT technique: A direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *Journal of Neurointerventional Surgery*, *6*(3), 231–7. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-010713>
- Umansky, F., Gomes, F. B., Dujovny, M., Diaz, F. G., Ausman, J. I., Mirchandani, H. G., & Bermans, S. K. (1985). The perforating branches of the middle cerebral artery. A microanatomical study. *Journal of Neurosurgery*, *62*(2), 261–268. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.62.2.0261>
- van Swieten, J. ., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. A., & van Gijn, J. (1989). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, *20*(6), 828–828. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.6.828>
- Vargas, J., Spiotta, A., Fargen, K., Turner, R., Chaudry, I., & Turk, A. (2017). Long term experience using the ADAPT technique for the treatment of acute ischemic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, *9*(5), 437–441. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012211>
- Virta, A., Barnett, A., & Pierpaoli, C. (1999). Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, *17*(8), 1121–1133. [https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(99\)00048-X](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(99)00048-X)

7. Literaturverzeichnis

- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E. M., GuimarÃ, L., Abreu, es, M Abrigo, M. R., Jamal Abu-Raddad, L., ... Collaborators, I. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396, 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Wafa, H. A., Wolfe, C. D. A., Rudd, A., & Wang, Y. (2018). Long-term trends in incidence and risk factors for ischaemic stroke subtypes: Prospective population study of the South London Stroke Register. *PLOS Medicine*, 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002669>
- Werring, D. J., Clark, C. A., Barker, G. J., Miller, D. H., Parker, G. J. M., Brammer, M. J., ... Thompson, A. J. (1998). The structural and functional mechanisms of motor recovery: complementary use of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging in a traumatic injury of the internal capsule. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65(6), 863–869. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.6.863>
- Westberg, G. (1966). Arteries of the basal ganglia. *Acta Radiologica Diagnosis*, 5(P1), 581–596. <https://doi.org/10.1177/02841851660050p163>
- WHO. (2020, December). *The top 10 causes of death*. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Young, F. B., Weir, C. J., & Lees, K. R. (2005). Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale with disability outcome measures in acute stroke trials. *Stroke*, 36(10), 2187–2192. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000181089.41324.70>
- Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., & Gerig, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*, 31(3), 1116–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>
- Zhu, L., Lindenberg, R., Alexander, M. P., & Schlaug, G. (2011). Lesion load of

7. Literaturverzeichnis

the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke*, 41(5), 910–915. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.577023>

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Justus Kleine und Herrn PD Dr. med. Johannes Kaesmacher für die interessante Thematik und ideenreiche Unterstützung bei der Umsetzung der Doktorarbeit. Durch die klinische und wissenschaftliche Erfahrung, konstruktive Kritik und verlässliche Betreuung konnte ich viel lernen und die Arbeit fertigstellen.

Nicht weniger danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. C. Zimmer, und meinem Mentor, Herrn PD Dr. med. T. Boeckh-Behrens, für die fachliche und tatkräftige Unterstützung und Möglichkeit der Durchführung meiner Promotion in der neuroradiologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar.

Bei der Rekrutierung der Patientendaten und Auswertung der Bilder durfte ich immer auf die fachliche Unterstützung und stetige Hilfsbereitschaft des gesamten Teams der Abteilung für Neuroradiologie zurückgreifen, dafür danke ich sehr!

Von ganzem Herzen möchte ich mich außerdem bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Schwester, meinem Mann und meinen Freunden und Freundinnen für die immer liebevolle Unterstützung und motivierenden Worte während meines gesamten Studiums und der Doktorarbeit bedanken.

Vielen Dank!

9. Publikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden am 08. April 2021 im *Stroke* veröffentlicht:

Kaesmacher, J.*, **Kaesmacher, M.***, Berndt, M., Maegerlein, C., Mönch, S., Wunderlich, S., Meinel, T., Fischer, U., Zimmer, C., Boeckh-Behrens, T., Kleine, J. F. (2021). Early Thrombectomy Protects the Internal Capsule in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*, 52(5), 1570–1579. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031977>

* J. Kaesmacher and M. Kaesmacher contributed equally

Stroke

CLINICAL AND POPULATION SCIENCES



Early Thrombectomy Protects the Internal Capsule in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion

Johannes Kaesmacher¹, MD^{*}; Mirjam Kaesmacher, MD^{*}; Maria Berndt², MD; Christian Maegerlein, MD; Sebastian Mönch, MD; Silke Wunderlich, MD; Thomas R. Meinel³, MD; Urs Fischer⁴, MD; Claus Zimmer, MD; Tobias Boeckh-Behrens, MD; Justus F. Kleine⁵, MD

BACKGROUND AND PURPOSE: Proximal middle cerebral artery (MCA) occlusions impede blood flow to the noncollateralized lenticulostriate artery territory. Previous work has shown that this almost inevitably leads to infarction of the dependent gray matter territories in the striate even if perfusion is restored by mechanical thrombectomy. Purpose of this analysis was to evaluate potential sparing of neighboring fiber tracts, ie, the internal capsule.

METHODS: An observational single-center study of patients with proximal MCA occlusions treated with mechanical thrombectomy and receiving postinterventional high-resolution diffusion-weighted imaging was conducted. Patients were classified according to internal capsule ischemia (IC+ versus IC−) at the postero-superior level of the MCA lenticulostriate artery territory (corticospinal tract correlate). Associations of IC+ versus IC− with baseline variables as well as its clinical impact were evaluated using multivariable logistic or linear regression analyses adjusting for potential confounders.

RESULTS: Of 92 included patients with proximal MCA territory infarctions, 45 (48.9%) had an IC+ pattern. Longer time from symptom-onset to groin-puncture (adjusted odds ratio, 2.12 [95% CI, 1.19–3.76] per hour), female sex and more severe strokes were associated with IC+. Patients with IC+ had lower rates of substantial neurological improvement and functional independence (adjusted odds ratio, 0.26 [95% CI, 0.09–0.81] and adjusted odds ratio, 0.25 [95% CI, 0.07–0.86]) after adjustment for confounders. These associations remained unchanged when confining analyses to patients without ischemia in the corona radiata or the motor cortex and here, IC+ was associated with higher National Institutes of Health Stroke Scale motor item scores (β , +2.8 [95% CI, 1.5 to 4.1]) without a significant increase in nonmotor items (β , +0.8 [95% CI, −0.2 to 1.9]).

CONCLUSIONS: Rapid mechanical thrombectomy with successful reperfusion of the lenticulostriate arteries often protects the internal capsule from subsequent ischemia despite early basal ganglia damage. Salvage of this eloquent white matter tract within the MCA lenticulostriate artery territory seems strongly time-dependent, which has clinical and pathophysiological implications.

Key Words: basal ganglia ■ perfusion ■ reperfusion ■ thrombectomy ■ white matter

Mechanical thrombectomy is the standard of care for patients with acute ischemic stroke because of a large vessel occlusion in the anterior circulation.^{1–8} Recently, the scientific focus

has shifted toward a more detailed analysis on how to further maximize clinical benefit and technical safety and elucidate determinants of good clinical outcomes.

Correspondence to: Johannes Kaesmacher, MD, University Institute of Diagnostic and Interventional Neuroradiology and University Institute of Diagnostic, Interventional and Pediatric Radiology, University of Bern, University Hospital Bern, Freiburgstrasse, 3010 Bern, Switzerland, Email johannes.kaesmacher@insel.ch or Justus F. Kleine, MD, Charité Centrum (Radiologie und Nuklearmedizin), Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Email justus.kleine@charite.de
J. Kaesmacher and M. Kaesmacher contributed equally.

The Data Supplement is available with this article at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/STROKEAHA.120.031977>.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 1577.

© 2021 The Authors. Stroke is published on behalf of the American Heart Association, Inc, by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited, the use is noncommercial, and no modifications or adaptations are made.

Stroke is available at www.ahajournals.org/journal/str

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

CT	computed tomography
DWI	diffusion-weighted imaging
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times
HERMES	Highly Effective Reperfusion Using Multiple Endovascular Devices
INTERRSeCT	Identifying New Approaches to Optimize Thrombus Characterization for Predicting Early Recanalization and Reperfusion With IV tPA Using Serial CT Angiography Interquartile range
IQR	interquartile range
MCA	middle cerebral artery
MRI	magnetic resonance imaging
MT	mechanical thrombectomy
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
r-tPA	recombinant tissue-type plasminogen activator

Proximal middle cerebral artery (MCA) occlusions and subsequent infarction of the striatocapsular region supplied by the MCA lenticulostriate arteries have been associated with a worse outcome.^{7,8} This association has been attributed to the infarction of eloquent white matter tracts passing through the striatocapsular territory (eg, pyramidal tract).⁹ Because the striatocapsular region is supplied by noncollateralized end arteries,¹⁰ infarction in this area occurs relatively early and hence, is seldom completely avoidable, even in cases of successful reperfusion.^{11,12} However, tissues within the striatocapsular region might have different resistances to hypoxia because white matter tracts may survive longer than gray matter.^{13–15} Infarct growth and initial mismatch, indicating potentially salvageable tissue were indeed shown to be substantially larger in white matter than in gray matter.¹⁶ Furthermore, evidence derived from r-tPA (recombinant tissue-type plasminogen activator) lysis and mechanical thrombectomy studies suggests that successful recanalization was associated with preferential salvage of the white matter as compared with gray matter in the MCA territory.^{17,18} Within this study, we evaluated if rapid mechanical thrombectomy is capable of protecting the internal capsule at the level supplied by the MCA lenticulostriate arteries and if this salvage is associated with a clinical benefit.

METHODS

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request and after clearance by the local ethics committee.

Study Population

All consecutive isolated MCA occlusion subjected to angiography between January 2007 and June 2016 and available follow-up imaging were evaluated (n=325). After the exclusion of patients without lenticulostriate artery occlusions and/or patients with follow-up computed tomography (CT) only, 92 patients receiving post-interventional magnetic resonance imaging (MRI) with high-resolution diffusion-weighted imaging (DWI) constituted the final study population. The local ethics committee approved this retrospective study waiving informed consent.

Endovascular Therapy

Patients were generally eligible for endovascular therapy during the study period if they met the following inclusion criteria:

- National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) >3
- Symptom-onset to groin puncture <6 hours
- Demarcation on native CT <1/3 of the MCA territory
- CT/MR angiography proven large vessel occlusion in the anterior circulation

Nearly half of the patients were transferred from remote hospitals (drip-and-ship, n=50%, n=46). In cases of transfer from another hospital, usually, no additional CT imaging was performed before the thrombectomy procedure. Patients received intravenous r-tPA bridging in the absence of contraindication (70.7%, n=65). Patients were treated under conscious sedation or general anesthesia using transfemoral access and standard tri-axial approach with a distal aspiration catheter as described before.¹⁹ One patient was treated with a first-generation Penumbra Aspiration System (The Penumbra System, Penumbra, Alameda, CA). In 2 patients, spontaneous reperfusion occurred and in 3 patients, intracranial access could not be established owing to difficult supraaortic vessel configuration/elongation. All other patients were treated with second-generation devices, mostly stent-retrievers (n=76, Solitaire AB, eV3, Irvine, CA Solitaire, Medtronic, Trevo, Stryker, pRESET thrombectomy device, Phenox), large bore aspiration catheters (n=5, eg, 5MAX, Penumbra) or a combination thereof (n=5). In 2 patients, additional intraarterial tPA was infused as rescue therapy.

Image Analysis

Digital Subtraction Angiography

Perfusion of the lenticulostriate arteries was evaluated on the first digital subtraction angiography runs acquired before thrombectomy, according to 3 patterns as previously described (Figure 1).¹¹ If no, or only the most proximal group of the MCA lenticulostriate arteries was visible on the first angiography runs, this was rated as complete occlusion of the lenticulostriate arteries relevant for superior internal capsule supply (Figure 1A and 1B).¹¹ In this occlusion pattern, flow to the upper part of the internal capsule cannot be expected.^{20,21} If any of the medial or lateral lenticulostriate artery groups were already partially perfused on first angiography runs, this was rated as partial or no lenticulostriate artery occlusion (residual flow to the upper part of the internal capsule can be expected, see Figure 1C or no lenticulostriate artery is occluded).^{20,21} This dichotomization was made according to results by Donzelli et al²¹ and Rosner et al²⁰ suggesting that the entire anteroposterior length of the upper part of the internal capsule is supplied by the medial and lateral

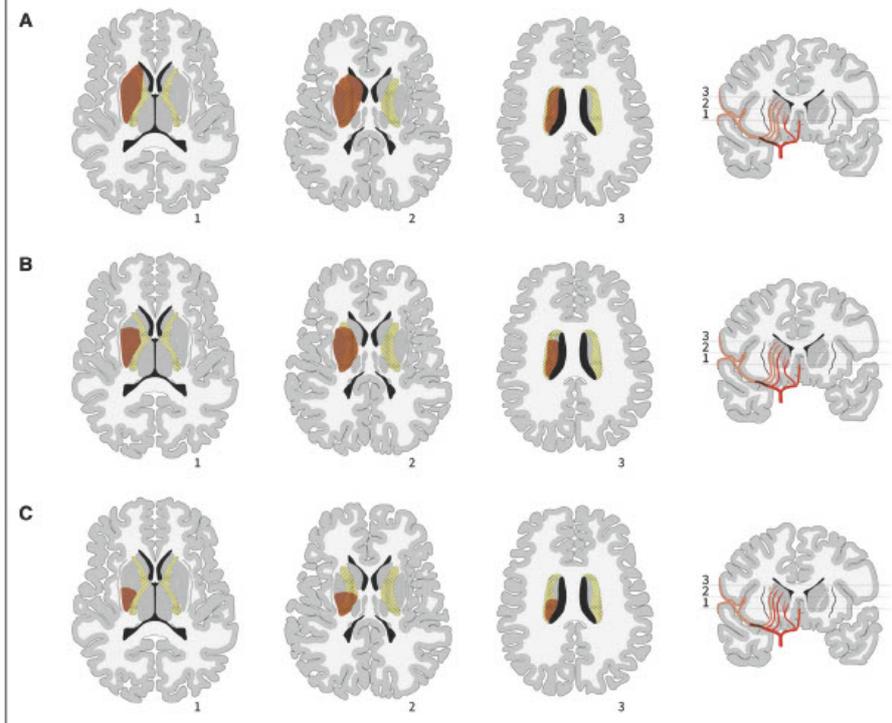


Figure 1. Involvement of the internal capsule depending on the middle cerebral artery (MCA) occlusion location and occlusion of the lenticulostriate orifices.

The inferior part of the posterior limb of the internal capsule is usually supplied by the anterior choroidal artery while almost the entire anteroposterior length of the superior part of the internal capsule is supplied by the lateral and middle groups of lenticulostriate arteries. Involvement of the upper part of the internal capsule is almost complete in occlusion patterns (A) and (B), while residual flow to the upper part of the internal capsule can be expected in the distal occlusion pattern (C; cf. methods for further details and rationale). Generally, internal capsule involvement in MCA lenticulostriate artery occlusion is typically superior (slice 2 and 3) and not seen at the level of the thalamus (1).

lenticulostriate artery group. Hence, complete occlusion of the medial and lateral lenticulostriate artery group should result in a severe reduction of blood flow to the upper part of the internal capsule. In contrast, the internal capsule remains partially perfused if the medial and/or lateral lenticulostriate arteries orifices are not occluded.

Final mechanical thrombectomy reperfusion success was graded according to the Thrombolysis in Cerebral Infarction scale with Thrombolysis in Cerebral Infarction score of 2b/3 defined as successful reperfusion. Successful reperfusion of the lenticulostriate arteries was defined as reperfusion of all lenticulostriate arteries including the lateral group.^{11,20} The following time points were assessed: groin puncture, the time point of reperfusion of all lenticulostriate arteries, and the time point of final reperfusion achieved.

Admission CT

Admission CT data were available in 46 patients only (see above, drip-and-ship). In 45 patients, collateral grading

according to the methods outlined by the MR CLEAN investigators was performed.²² For this purpose, patients were classified using a 4-step grading system ranging from 0 (0% filling of the occluded territory) to 3 (100% filling of the occluded territory).²²

Follow-Up MRI

Infarction of the internal capsule was evaluated at the level and shortly before the fiber tracts pass through the gray matter bridges between the caudate and the putamen on coronal-reformatted high-resolution DWI (Figure 2). This area is known as the postero-superior lenticulostriate artery territory, supplied by the most lateral or rarely intermediate MCA lenticulostriate artery group.^{9,20,21,23–25} The presence (IC+) or absence (IC-) of internal capsules ischemia at this level was evaluated on postinterventional 3T DWI sequences and corresponding apparent diffusion coefficient maps (Figure 2). DWI was performed by using a double refocused spin-echo echo-planar DWI sequence on the axial plane, with the following

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on July 14, 2021

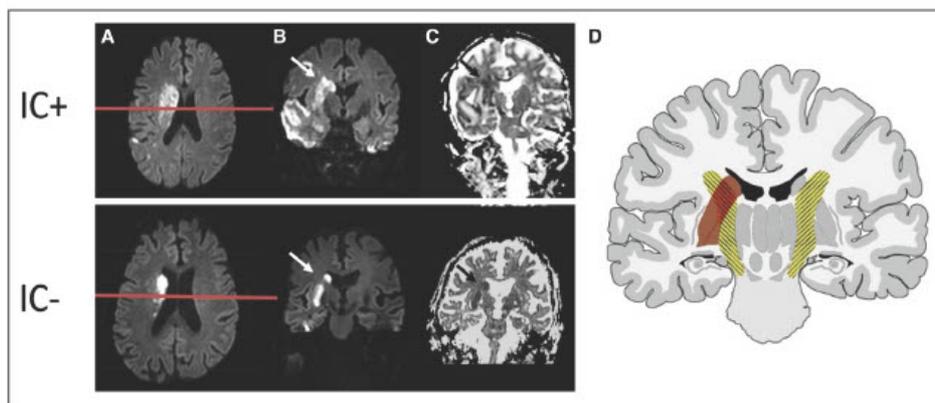


Figure 2. Involvement and sparing of the internal capsule.

A–C, Internal capsule sparing (IC[−]) or ischemia (IC⁺) at the posterosuperior level. The latter is shown by continuous diffusion restriction from the putamen to the caudate body on axial (**A**) and coronal DWI (**B**) as well as corresponding apparent diffusion coefficient map (**C**). Red lines on axial diffusion-weighted imaging correspond to the level of coronal reformatting. **D,** Schematic representation of an IC⁺ pattern.

parameters: (b-value=1000 seconds/mm²; TR=7695 ms; TE=55 ms; flip angle: 90°; matrix: 256×256×73; voxel size, mm: 0.875×0.875×2; slice thickness: 2 mm without a gap). Grading was performed by 2 raters, including 1 neuroradiologist with >3 years of experience. A consensus read was performed in cases of discrepancies. Hemorrhagic transformation within the putamen was evaluated on T2* sequences (Figure I in the [Data Supplement](#)). Additionally, infarction in the white matter territory above the basal ganglia (corona radiata/centrum semiovale) and involvement of the motor cortex was assessed (see Figure II in the [Data Supplement](#)). Final infarct volume was evaluated using a threshold-based semiautomated algorithm of the Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK-snap).²⁰ Manual corrections were performed in cases of inadequate segmentations, leading to the volume measurements used for subsequent analyses (see Figure III in the [Data Supplement](#)).

Clinical Outcome

NIHSS on admission and day 7 or discharge were evaluated by a qualified vascular neurologist. Motor items (facial, arm, limb) were extracted from medical charts separately. Functional outcome was assessed at discharge and day 90 using the modified Rankin Scale. Functional assessment at discharge and day 90 was available in 86/92 and 70/92, respectively. Functional independence was defined as modified Rankin Scale score ≤2. Substantial neurological improvement was defined as either NIHSS at discharge ≤1 or difference between NIHSS at discharge and on admission ≥8.²⁷ Patients who died during the acute hospital stay were assigned a NIHSS score of 42.

Statistical Analysis Plan

Continuous and ordinal scaled variables are displayed as median (interquartile range [IQR]), while frequency counts are presented as n/N (%). Independent group comparisons were performed using Mann-Whitney *U* test or Fisher exact test. To identify independent associations of baseline variables with

IC⁺ versus IC[−], we used a logistic regression model including all variables with *P*<0.200 on univariable comparison. To display an association of IC⁺ versus IC[−] with increasing symptom-onset to groin puncture or symptom-onset to lenticulostriate artery reperfusion intervals, we plotted predicted probabilities of the logistic regression models holding all other included variables at mean (continuous variables) or at balance (categorical variables). Logistic regression models with clinical end points as dependent variables were generally adjusted for age, admission NIHSS (per point increase), final infarct volume (per cc increase), reperfusion success, and intravenous thrombolysis. The significance level was set to α <0.05. All tests are 2-sided. All statistical analyses were performed using standard software packages (Stata, version 15.1; StataCorp or SPSS Statistics version 25, IBM).

RESULTS

Ninety-two patients with adequate postinterventional DWI were included (median age, 73 years; IQR, 58–81 years; 58.7%, 54/92 female). Successful recanalization was achieved in 80 patients (87.0%) while reperfusion of the proximal M1 segment with subsequent restoration of complete MCA lenticulostriate artery flow was observed in 89 patients (96.7%). Median time from symptom onset to groin puncture, reperfusion of all lenticulostriate arteries, and final reperfusion success was 215 minutes (IQR, 175–265 minutes), 234 minutes (IQR, 199–299 minutes), and 269 minutes (IQR, 207–320 minutes), respectively. All patients showed striatal ischemia. In 45 patients (48.9%), postinterventional MRI revealed involvement of the internal capsule (IC⁺). Concerning the dichotomization of IC⁺ versus IC[−], interrater agreement was near-perfect (Cohen κ =0.89). The median time from thrombectomy to postinterventional MRI was 3 days (IQR,

1–4 days). Patients presented with a median baseline NIHSS of 14 (IQR, 12–16) and improved to an NIHSS of 6 (IQR, 2–10) at day 7 or day of discharge. Functional independence at discharge and day 90 was observed in 41.9% (36/86) and 72.9% (51/70), respectively.

Determinants of IC Ischemia

All patients without reperfusion of the MCA perforators had an IC+ pattern ($n=3$). In more than half of patients with complete reperfusion of the lenticulostriate arteries, IC– was observed (47/89). Despite striatocapsular territory ischemia on postinterventional DWI, 37 patients showed partial perfusion of the MCA perforators as revealed by first DSA runs before thrombectomy, possibly because the thrombus had migrated.²⁸ Patients with partial perfusion of the MCA perforators before thrombectomy were numerically more likely to have an IC– pattern as opposed to patients without spontaneous reperfusion of the lenticulostriate arteries (56.4% versus 37.8%; $P=0.093$). Time from symptom onset to groin puncture and delays from symptom onset to reperfusion of the lenticulostriate arteries was lower in the IC– group (median, 210 versus 221 minutes, $P=0.033$ minutes and median 209 versus 247 minutes, $P<0.001$). In 45 patients with available collateral grade status, collateral grade did not differ between IC+ and IC– patients (2, IQR, 1–3 versus 2; IQR, 2–2, $P=0.664$). After correcting for other baseline differences with $P<0.200$ in univariable comparison, there was an association between symptom-onset to groin puncture and IC+ (adjusted odds ratio [aOR], 2.12 [95% CI, 1.19–3.76] per hour, $P=0.010$, Table 1). Using the same model in patients with occluded lenticulostriate arteries on admission imaging, every hour delay in symptom-onset to lenticulostriate artery reperfusion increased the Odds for IC+ (3.47 [95% CI, 1.52–7.89]; $P=0.003$). Predicted probabilities of IC+ versus IC– with increasing time from symptom-onset to lenticulostriate artery reperfusion and symptom onset to groin puncture intervals are shown in Figure 3 and Figure IV in the Data Supplement.

Clinical Impact of Salvaging the IC

IC+ patients had more putaminal hemorrhages (55.6% versus 17%, $P<0.001$, Table 2), and NIHSS scores on the day of discharge or day 7 were higher (median 7 versus 3, $P<0.001$). Moreover, patients with IC+ tended to have lower rates of substantial neurological improvement (45.5% versus 67.4%, $P=0.055$) and achieving functional independence on discharge or day 90 was less likely (26.8% versus 55.6%; $P=0.009$ and 55.6% versus 91.2%; $P<0.001$). For these end points, associations remained statistically significant, when adjusting for potential confounders including age, admission NIHSS, intravenous thrombolysis, reperfusion grade, and final infarct volume (aOR, 0.26 [95% CI, 0.09–0.81]; aOR,

0.25 [95% CI, 0.07–0.86]; and aOR, 0.17 [95% CI, 0.03–0.89], respectively).

To increase the specificity for evaluating the effect of IC+, we confined a subanalysis to cases without white matter tract involvement of the internal capsule above the level of the striatocapsular region and/or ischemic lesions within the motorcortex. In this subgroup ($n=51$, 23 IC+, 28 IC–), IC– patients had lower NIHSS scores on the day of discharge (median 1 versus 7, $P<0.001$). The lower NIHSS scores were mainly attributable to lower score on the motor items (median motor sum 0 versus 4, median facial: 0 versus 1, $P<0.001$, arm: 0 versus 2, $P<0.001$ and leg: 0 versus 1, $P<0.001$). These differences remained significant on linear regression analyses after adjusting for the same clinical covariates used for the binary logistic regression model about the main clinical outcomes (Table I in the Data Supplement).

DISCUSSION

This study shows 4 major findings. First, endovascular reperfusion may salvage the internal capsule at the level supplied by the MCA lenticulostriate arteries despite ischemia in the putamen and the caudate nucleus, providing further evidence for higher ischemic resistance of white matter within this area. Second, salvage of the capsule is clearly time-dependent, most likely reflecting the noncollateralized end artery supply in this territory. Third, putaminal hemorrhage may be associated with internal capsule infarction potentially because both phenomena are related to prolonged and/or more severe ischemia and hence, more severe tissue damage. Fourth, protection of the internal capsule was associated with a clinical benefit (ie, mainly of motor functions) in patients with and without ischemia above the level of the basal ganglia.

Multiple studies suggested that infarct growth is distinctly different between cerebral gray and white matter^{16,20} because ischemic tolerance is higher in white matter.^{19,20–21} Correspondingly, white matter tracts may be protected from ischemia by early reperfusion, despite gray matter ischemia in the same territory.^{17,18} In this study, we specifically examined, if these associations are also tangible in the noncollateralized proximal MCA territory. For this purpose, we evaluated infarction of the internal capsule at the posterosuperior lenticulostriate artery territory encompassing the corticospinal tract.⁹ While there is some heterogeneity regarding the supply of the posterior limb of the internal capsule at different levels, the entire anteroposterior length of the upper part of the internal capsule is supplied by the lateral and intermediate groups of lenticulostriate arteries arising from the middle cerebral artery.^{20,23–25} As repeatedly reported by microstructural cadaver studies, there are no or very few anastomoses between the different lenticulostriate artery groups.^{20,23,22} Specifically, Rosner et al²⁰ did not observe

Table 1. Baseline Characteristics With Strata of IC− Versus IC+

Baseline characteristics	IC− (n=47)	IC+ (n=45)	P value	Logistic regression model: adjusted OR (95% CI)
Age	73.9 (65.0–81.1)	72.8 (49.4–81.6)	0.316	0.98 (0.95–1.01)
Sex, female	51.1% (24)	66.7% (30)	0.144	3.36 (1.11–10.19)*
IV r-tPA	72.3% (34)	68.9% (31)	0.820	Not included
Baseline NIHSS (n=91)	13 (9–15)	15 (13–17)	0.036*	1.20 (1.04–1.39)*
ASPECTS (n=46)	9 (7–10)	8 (7–9)	0.525	Not included
CTA-collaterals (n=45)	2 (1–3)	2 (2–2)	0.664	Not included
Partial perfusion of LSA on admission	48.9% (23/47)	31.1% (14/45)	0.093	0.68 (0.24–1.92)
Successful reperfusion of LSA after MT	100% (47/47)	93.3% (42/45)	0.113	Did not converge
Symptom-onset to groin puncture, min	210 (168–240)	221 (186–273)	0.033*	2.12 (1.19–3.76) per hour*
Symptom-onset to LSA reperfusion, min	209 (172–253)	247 (227–333)	0.002†	Omitted (co-linearity)
Successful reperfusion (TICI2b/3)	91.5%	82.2%	0.226	Not included
Symptom-onset to final reperfusion, min	248 (190–288)	289 (234–350)	0.007†	Omitted (co-linearity)
Time to follow-up MRI, d	3 (2–4)	2 (1–4)	0.148	0.93 (0.73–1.19) per day
Diabetes	12.8% (4/47)	13.3% (6/45)	>0.999	Not included
Hypertension	72.3% (34/47)	75.6% (34/45)	0.814	Not included
Atrial fibrillation	48.9% (23/47)	44.4% (20/45)	0.682	Not included
History of stroke or TIA	14.9% (7/47)	13.6% (6/45)	>0.999	Not included

IC−/IC+ refer to sparing and involvement of the internal capsule, respectively. ASPECTS indicates Alberta Stroke Program Early CT Score; CT, computed tomography; CTA, computed tomography angiography; IV tPA, intravenous tissue-type plasminogen activator; LSA, lenticulostriate artery; MRI, magnetic resonance imaging; MT, mechanical thrombectomy; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio; r-tPA, recombinant tissue-type plasminogen activator; TIA, transient ischemic attack; and TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction. * $P < 0.05$, † $P < 0.01$.

a single anastomose between the lateral lenticulostriate arteries and any other group of perforating arteries studied in 50 cadaver hemispheres. Correspondingly, we found a strong time-dependency of the IC+ pattern corroborating findings that the proximal MCA territory is not or at best poorly collateralized. We also found no impact of collateral status; however, this analysis was confined to a subset of patients only. In contrast to deep gray matter

structures, which showed signs of ischemia in all included patients and have been reported to almost exclusively undergo infarction despite early reperfusion,¹¹ nearly half of the patients did not show signs of IC ischemia on post-interventional DWI. Nevertheless, the predicted probabilities of IC+ were >80% after 5 hours, and the maximum time from symptom-onset to lenticulostriate artery reperfusion observed in a patient with an IC− pattern was 325 minutes. Of course, this does not imply that thrombectomy is not beneficial beyond this time window in patients with proximal occlusions^{33,34}; however, its benefit may be reduced and may potentially be more time-dependent.³⁵ It is important to stress that the reported observations are of mere qualitative nature and dichotomization may not adequately reflect gradually changing damage of the corticospinal tract over time. This may also explain why IC+ ischemia patients showed significant heterogeneity concerning their neurological deficits (interquartile range of NIHSS day 7/discharge 4–13). Another explanation for this heterogeneity may be pervious thrombi allowing residual flow through macroscopically occluding thrombi, which has been associated with good outcomes.³⁶

We found a strong association of IC+ pattern and clinical outcomes, which was driven by increased motor deficits. Several studies have investigated the correlation of acute corticospinal tract injury and patients' motor and functional outcomes.^{37–40} It is well known that infarct volume alone is a mediocre predictor of functional outcomes in patients with large vessel occlusions⁴¹ and a

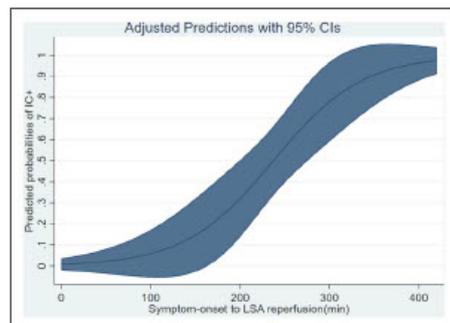


Figure 3. Time dependency of internal capsule ischemia predicted probabilities of IC+ with increasing symptom-onset to lenticulostriate artery reperfusion intervals.

Beyond 5 h (300 min), an IC+ pattern is likely (>80%, depending on the model, cf. methods for further detail). The increase in the odds of an IC+ pattern with time was considerable (adjusted odds ratio per hour delay 3.47 [95% CI, 1.52–7.89]). LSA indicates lenticulostriate arteries.

Table 2. Tissue and Clinical Outcomes of Patients With Strata of IC+ Versus IC– Pattern

Outcome variables	IC– (n=47)	IC+ (n=45)	P value
Hemorrhagic transformation (Putamen)	17.0% (8/47)	55.6% (25/45)	<0.001*
Infarct volume, cc	14.9 (4.8–67.9)	21.7 (10.7–78.0)	0.068
Median NIHSS on day 7 or discharge	3 (0–7)	7 (4–13)	<0.001*
Early neurological improvement	67.4% (31/46)	45.5% (20/44)	0.055
Discharge mRS	2 (1–3)	4 (2–5)	<0.001*
Functional independence at discharge	55.6% (25/45)	26.8% (11/41)	<0.009*
Functional independence at discharge 90 d	91.2% (31/34)	55.6% (20/36)	<0.001*

IC–/IC+ refer to sparing and involvement of the internal capsule. Functional independence was defined as mRS score ≤2. mRS indicates modified Rankin Scale; and NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale. *P<0.01.

post hoc analysis of HERMES (Highly Effective Reperfusion Using Multiple Endovascular Devices) revealed that only 12% of the relationship between the endovascular treatment effect and functional outcomes are mediated by infarct volume.⁴² Neurological and functional outcomes depend considerably on the eloquence of the injured tissue.^{43,44} In a post hoc analysis of HERMES, the involvement of the internal capsule was associated with unfavorable modified Rankin Scale-shifts (aOR, 0.44 [95% CI, 0.34–0.56]).⁴¹ Rajashekar et al⁴⁵ described an increased precision of predicting 24 hour NIHSS by analyzing the structural integrity of white matter tracts on postinterventional imaging in a subgroup of patients

Included in the ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times) and INTERRSeCT (Identifying New Approaches to Optimize Thrombus Characterization for Predicting Early Recanalization and Reperfusion With IV tPA Using Serial CT Angiography) Study. However, not all patients undergo follow-up MRI, which allows for an adequate delineation of functionally relevant areas involved. In our study, hemorrhagic transformation within the putamen was associated with an IC+ pattern, and the risk of observing an IC+ pattern was more than doubled in patients with evidence of hemorrhagic transformations

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on July 14, 2021

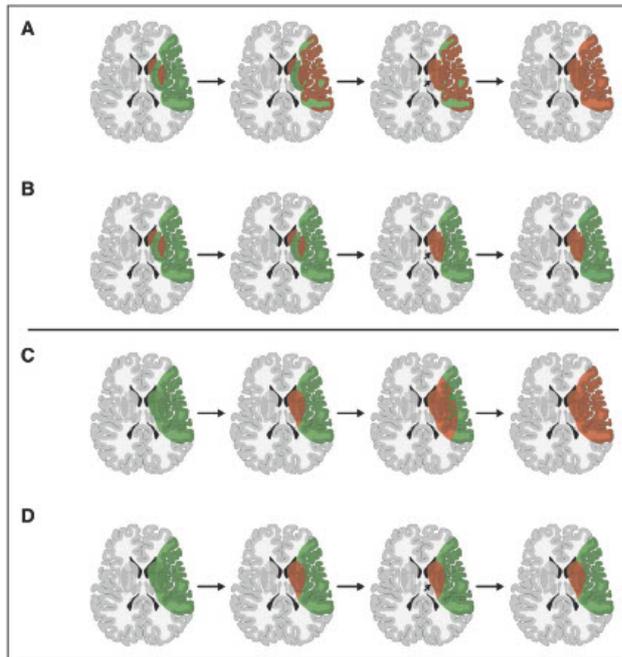


Figure 4. Hypothetical infarct growth model in a typical proximal M1 occlusion.

Infarct core and penumbra are displayed in red and green, respectively. Arrows between schematic drawings represent elapsing time from symptom-onset **A** and **B**, Hypothetical refined infarct model with poor (**A**) and good (**B**) collaterals taking into account different collateralization of the lenticulostriate and peripheral middle cerebral artery territory as well as different susceptibility to hypoperfusion in gray and white matter, respectively; **C** and **D**, Infarct evolution model without tissue-selective discrimination with poor (**C**) and good (**D**) collaterals.

in the lenticulostriate artery territory. Several studies have shown that hemorrhagic transformations correlate with the severity of ischemia,⁴⁶ which may explain this association.

In a preceding study, in which we assessed the occurrence of white matter infarctions after MCA occlusion globally (ie, not focusing on the IC), sparing of the white matter (including the subcortical and deep white matter) by thrombectomy was also time-dependent, but the time dependency of white matter involvement was modulated by collateral grades.^{17,18} In contrast, collateral grades appeared to have no impact on IC—involvement in the present study, as one would expect given the proven lack of an anatomic substrate for collateral supply to the LSA territories.

Thus, these observations also have implications for estimations and modeling of infarct growth, which may influence patient selection. Given the findings from this and other studies,^{17,19} a refined hypothetical model of infarct evolution with a typical sequence is suggested (see Figure 4A and 4B versus classical pattern Figure 4C and 4D). Infarct evolution of the MCA lenticulostriate artery territory may be largely independent of collateralization and hence follow a time-rigid sequential ischemia of gray and white matter. However, the evolution of gray and white matter infarction in the peripheral MCA territory will depend on both, time and collateralization. Hence, infarct sequences may vary. Such a potentially clinically relevant, model is usually not well captured in current estimations of infarct cores and to the best of our knowledge no commercially available vendor has implemented different thresholds for gray and white matter yet.

Limitations

First, the final study population consisted of 92 patients only. This was partially related to the exclusion of patients with distal MCA or M2 occlusions but also because many patients did not receive a follow-up MRI. Confinement to postinterventional MRI may thus have introduced significant selection biases because patients with poor neurological status or otherwise more severe morbidity were less likely to undergo a follow-up MRI examination. Second, the study population is constituted by a European sample without intracranial stenosis as stroke cause, thus limiting generalizability to other populations with a higher prevalence of in-situ atherosclerotic disease of the proximal MCA. Third, some patients were lost to follow-up allowing for attrition bias. Fourth, the deduction of a refined infarct growth model is hypothetical and if validated, its benefit and feasibility for patient selection must be evaluated in prospective studies.

Conclusions

Rapid successful reperfusion of the lenticulostriate arteries often selectively protects the internal capsule from

subsequent ischemia despite striatal infarction. Salvage of this eloquent white matter tract within the deep, non-collateralized MCA end artery territory seems strongly time-dependent, which has clinical and pathophysiological implications.

ARTICLE INFORMATION

Received May 14, 2020; final revision received December 9, 2020; accepted January 19, 2021.

Affiliations

Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Klinikum rechts der Isar, School of Medicine, Technical University Munich, Germany (J.K., M.K., M.B., C.M., S.M., C.Z., T.B.-B., J.F.K.), University Institute of Diagnostic and Interventional Neuroradiology (J.K.), University Institute of Diagnostic and Interventional and Pediatric Radiology (J.K.), and Department of Neurology (T.R.M., U.F.), University Hospital Bern, Inselspital, University of Bern, Switzerland. Department of Radiology, DONAUISAR Hospital, Deggendorf, Germany (M.B.), Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, School of Medicine, Technical University Munich, Germany (S.W.), Department of Neuroradiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany (J.F.K.).

Sources of Funding

Dr J. Kaesmacher reports grants from Swiss Stroke Society, grants from SAMW–Bangerter-Rhyner Foundation, grants from Clinical Trial Unit Bern, and grants from Technical University Munich (Kommission für klinische Forschung) during the conduct of the study.

Disclosures

Dr Fischer reports grants from Medtronic during the conduct of the study, grants and other from Medtronic, and other from Medtronic, Stryker, and CSL Behring outside the submitted work. Dr J. Kaesmacher reports grants from Swiss Stroke Society, grants from SAMW–Bangerter-Rhyner Foundation, grants from Clinical Trial Unit Bern, and grants from Technical University Munich (Kommission für klinische Forschung) during the conduct of the study.

Supplemental Materials

Online Table I
Online Figures I–IV

REFERENCES

- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
- Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:1138–1147. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
- Campbell BC, Mitchell RJ, Kleinrig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
- Loh Y, Towfighi A, Liebeskind DS, MacArthur DL, Vespa P, Gonzalez NR, Tateshima S, Starkman S, Saver JL, Shi ZS, et al. Basal ganglionic

- infarction before mechanical thrombectomy predicts poor outcome. *Stroke*. 2009;40:3315–3320. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.551705
8. Behme D, Kowoll A, Weber W, Mpotsaris A. M1 is not M1 in ischemic stroke: the disability-free survival after mechanical thrombectomy differs significantly between proximal and distal occlusions of the middle cerebral artery M1 segment. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:559–563. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011212
9. Korishi J, Yamada K, Kizu O, Ito H, Sugimura K, Yoshikawa K, Nakagawa M, Nishimura T. MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. *Neurology*. 2005;64:108–113. doi: 10.1212/01.WNL.0000148477.65273.0C
10. Decavel P, Vuillier F, Moulin T. Lenticulostriate infarction. *Front Neurol Neurosci*. 2012;30:115–119. doi: 10.1159/000333606
11. Kleine JF, Beller E, Zimmer C, Kaesmacher J. Lenticulostriate infarctions after successful mechanical thrombectomy in middle cerebral artery occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:234–239. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012243
12. Friedrich B, Lobsien D, Maegerlein C, Wunderlich S, Zimmer C, Kaesmacher J, Kleine J. Distance to thrombus in acute middle cerebral artery stroke predicts basal ganglia infarction after mechanical thrombectomy. *Oncotarget*. 2016;7:85813–85818. doi: 10.18632/oncotarget.13280
13. Falcao AL, Reutens DC, Markus R, Koga M, Read SJ, Tochon-Danguy H, Sachinidis J, Howells DW, Donnan GA. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol*. 2004;56:695–701. doi: 10.1002/ana.20265
14. Koga M, Reutens DC, Wright P, Phan T, Markus R, Pedreira B, Fitt G, Lim I, Donnan GA. The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke*. 2005;36:2192–2197. doi: 10.1161/01.STR.0000181066.23213.8f
15. Bristow MS, Simon JE, Brown RA, Blasziw M, Hill MD, Coutts SB, Frayne R, Demchuk AM, Mitchell JR. MR perfusion and diffusion in acute ischemic stroke: human gray and white matter have different thresholds for infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:1280–1287. doi: 10.1093/ajph.9600135
16. Berner LP, Cho TH, Haesebaert J, Bouvier J, Wiart M, Hjort N, Klerke Mikkelsen I, Derex L, Thomalla G, Pedraza S, et al. MRI assessment of ischemic lesion evolution within white and gray matter. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41:291–297. doi: 10.1159/000444131
17. Rosso C, Colliot O, Valabrègue R, Crozier S, Dormont D, Lehericy S, Samson Y. Tissue at risk in the deep middle cerebral artery territory is critical to stroke outcome. *Neurodiology*. 2011;53:763–771. doi: 10.1007/s00234-011-0916-5
18. Kleine JF, Kaesmacher M, Wiestler B, Kaesmacher J. Tissue-selective salvage of the white matter by successful endovascular stroke therapy. *Stroke*. 2017;48:2776–2783. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017903
19. Kleine JF, Wunderlich S, Zimmer C, Kaesmacher J. Time to redefine success? TICI 3 versus TICI 2b recanalization in middle cerebral artery occlusion treated with thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:117–121. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012218
20. Rosner SS, Rhoton AL Jr, Ono M, Barry M. Microsurgical anatomy of the anterior perforating arteries. *J Neurosurg*. 1984;61:468–485. doi: 10.3171/jns.1984.61.3.0468
21. Donzelli R, Marinkovic S, Brigante L, de Divitiis O, Nikodjivic I, Schonauer C, Mauri F. Territories of the perforating (lenticulostriate) branches of the middle cerebral artery. *Surg Radiol Anat*. 1998;20:393–398. doi: 10.1007/BF01653128
22. Berkhemer OA, Jansen IG, Beumer D, Fransen PS, van den Berg LA, Yoo AJ, Lingsma HF, Sprengers ME, Jenniskens SF, Lycklama A Nijeholt GJ, et al. MR CLEAN Investigators. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. *Stroke*. 2016;47:768–776. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011788
23. Marinkovic SV, Milisavljevic MM, Kovacevic MS, Stevic ZD. Perforating branches of the middle cerebral artery. Microanatomy and clinical significance of their intracerebral segments. *Stroke*. 1985;16:1022–1029. doi: 10.1161/01.str.16.6.1022
24. Takahashi S, Ishii K, Matsumoto K, Higano S, Kurihara N, Fukasawa H, Sakamoto K. Multiplanar MRI of cerebral infarcts along the distribution of the basal perforating arteries. In: Takahashi M, Korogi Y, Moseley I, eds. *Proceedings of the XV Symposium Neuroradiologicum*. Springer Berlin Heidelberg; 1995:98–99.
25. Takahashi S, Goto K, Fukasawa H, Kawata Y, Uemura K, Suzuki K. Computed tomography of cerebral infarction along the distribution of the basal perforating arteries. Part I: Striate arterial group. *Radiology*. 1985;155:107–118. doi: 10.1148/radiology.155.1.3975398
26. Yushkevich PA, Fiven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006;31:1116–1128. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015
27. Kerr DM, Fulton RL, Lees KR; VISTA Collaborators. Seven-day NIHSS is a sensitive outcome measure for exploratory clinical trials in acute stroke: evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive. *Stroke*. 2012;43:1401–1403. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.644484
28. Kaesmacher J, Maegerlein C, Kaesmacher M, Zimmer C, Poppert H, Friedrich B, Boeckh-Behrens T, Kleine JF. Thrombus migration in the middle cerebral artery: incidence, imaging signs, and impact on success of endovascular thrombectomy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005149.
29. Masatoshi K, Reutens DC, Peter W, Thanh P, Ramesh M, Bruno P, Greg F, Indra L, Donnan GA. The Existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke*. 2005;36:2132–2137.
30. Chen C, Bivard A, Lin L, Levi CR, Spratt NJ, Parsons MW. Thresholds for infarction vary between gray matter and white matter in acute ischemic stroke: A CT perfusion study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39:536–546. doi: 10.1177/0271678X17744453
31. Arakawa S, Wright PM, Koga M, Phan TG, Reutens DC, Lim I, Gunawan MR, Ma H, Perera N, Ly J, et al. Ischemic thresholds for gray and white matter: a diffusion and perfusion magnetic resonance study. *Stroke*. 2006;37:1211–1216. doi: 10.1161/01.STR.0000217258.63925.6b
32. Marinković SV, Kovacević MS, Marinković JM. Perforating branches of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*. 1985;63:266–271.
33. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
34. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai J, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
35. Hedderich DM, Boeckh-Behrens T, Friedrich B, Westler B, Wunderlich S, Zimmer C, Fischer U, Kleine JF, Kaesmacher J. Impact of time to endovascular reperfusion on outcome differs according to the involvement of the proximal MCA territory. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:530–536. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013319
36. Santos EM, Marquering HA, den Blanken MD, Berkhemer OA, Boers AM, Yoo AJ, Beenen LF, Treumiet KM, Wismans C, van Noort K, et al; MR CLEAN Investigators. Thrombus permeability is associated with improved functional outcome and recanalization in patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2016;47:732–741. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011187
37. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007;130(pt 1):170–180. doi: 10.1093/brain/awl333
38. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MR, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke*. 2010;41:910–915. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.577023
39. Stern A, Shen S, Szameitat AJ, Herron KA. The role of corticospinal tract damage in chronic motor recovery and neurorehabilitation: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24:413–419. doi: 10.1177/1545968309348310
40. Lam TK, Birns MA, Honjo K, Dawson DR, Ross B, Stuss DT, Black SE, Chen JJ, Fujioka T, Chen JL. Variability in stroke motor outcome is explained by structural and functional integrity of the motor system. *Sci Rep*. 2018;8:9480. doi: 10.1038/s41598-018-27541-8
41. Boers AMM, Jansen IGH, Beenen LFM, Devlin TG, San Roman L, Heo JH, Ribó M, Brown S, Almekhlafi MA, Liebeskind DS, et al. Association of follow-up infarct volume with functional outcome in acute ischemic stroke: a pooled analysis of seven randomized trials. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:1137–1142. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013724
42. Boers AMM, Jansen IGH, Brown S, Lingsma HF, Beenen LFM, Devlin TG, Román LS, Heo JH, Ribó M, Almekhlafi MA, et al. Mediation of the relationship between endovascular therapy and functional outcome by follow-up infarct volume in patients with acute ischemic stroke. *JAMA Neurol*. 2019;76:194–202. doi: 10.1001/jama.2018.3661
43. Ernst M, Boers AMM, Forkert ND, Berkhemer OA, Roos YB, Dippel DWJ, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Veltrop E, et

9. Publikationen

Kaesmacher et al

Deep White Matter Salvage

- al; MR CLEAN trial investigators (www.mrclean-trial.org). Impact of ischemic lesion location on the mRS score in patients with ischemic stroke: a voxel-based approach. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:1989–1994. doi: 10.3174/ajnr.A5821
44. Habegger S, Wiest R, Weder BJ, Mordasini P, Gralla J, Häni L, Jung S, Reyes M, McKinley R. Relating acute lesion loads to chronic outcome in ischemic stroke—an exploratory comparison of mismatch patterns and predictive modeling. *Front Neurol*. 2018;9:737.
45. Rajashekar D, Mouchès P, Fiehler J, Menon BK, Goyal M, Demchuk AM, Hill MD, Dukelow SP, Forkert ND. Structural integrity of white matter tracts as a predictor of acute ischemic stroke outcome. *Int J Stroke*. 2020;15:965–972. doi: 10.1177/1747493020915251
46. Tong DC, Adami A, Moseley ME, Marks MP. Relationship between apparent diffusion coefficient and subsequent hemorrhagic transformation following acute ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:2378–2384. doi: 10.1161/01.str.31.10.2378

CLINICAL AND POPULATION
SCIENCES

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on July 14, 2021

9. Publikationen

Weitere Publikationen:

Kaesmacher, J., **Kaesmacher, M.**, Maegerlein, C., Zimmer, C., Gersing, A. S., Wunderlich, S., ... Kleine, J. F. (2017). Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *Cerebrovascular Diseases*, 43(5–6), 294–304. <https://doi.org/10.1159/000460265>

Kleine, J. F., **Kaesmacher, M.**, Wiestler, B., Kaesmacher, J. (2017). Tissue-Selective Salvage of the White Matter by Successful Endovascular Stroke Therapy. *Stroke*, 48(10), 2776–2783. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017903>

Kaesmacher J, Maegerlein C, **Kaesmacher M**, Zimmer C, Poppert H, Friedrich B, Boeckh-Behrens T, Kleine J. (2017). Thrombus Migration in the Middle Cerebral Artery: Incidence, Imaging Signs, and Impact on Success of Endovascular Thrombectomy. *J Am Heart Assoc*, 15;6(2):e005149. doi: 10.1161/JAHA.116.0051