

Aus der Klinik für Neurologie am Campus Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
und dem Centrum für Schlaganfallforschung Berlin

DISSERTATION

Die Bedeutung des Infarktmusters  
beim ischämischen Schlaganfall für die ätiologische Zuordnung  
- speziell des Verteilungsmusters akuter und chronischer  
Schlaganfall-Läsionen  
in verschiedenen zerebralen vaskulären Territorien

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lennart Steffen Milles

aus Wuppertal

**Datum der Promotion: 06.03.2020**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Manteltext</b> .....	<b>8</b>
	2.1 Forschungsstand .....	8
	2.2 Methodik .....	11
	2.3 Wesentliche neue Erkenntnisse .....	16
	2.4 Klinische Anwendung der Ergebnisse .....	19
	2.5 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen .....	20
	2.6 Schlussfolgerung .....	21
	2.7 Literaturverzeichnis.....	23
<b>3</b>	<b>Anteilerklärung</b> .....	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Auszug aus der Journal Summary List</b> .....	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>Druckexemplar der ausgewählten Publikation</b> .....	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>Publikationsliste</b> .....	<b>43</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>45</b>

## Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
aOR	adjusted Odds Ratio
ASS	Acetylsalicylsäure
CI	Confidence Interval
CRYSTAL-AF	Study of Continuous Cardiac Monitoring to Assess Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion-weighted imaging
ECG	Electrocardiogram
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
ESUS	Embolic Stroke of Undetermined Source
FLAIR	Fluid-attenuated-inversion-recovery
KI	Konfidenz-Intervall
mm	Millimeter
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTLP <sub>a</sub>	Multiple Territory Lesion Pattern, acute
MTLP <sub>a/c</sub>	Multiple Territory Lesion Pattern, acute/chronic
NAVIGATE-ESUS	Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source
NIHSS	National Institute of Health Ischaemic Stroke Severity Scale
RE-SPECT ESUS	Randomized, Double-blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate (110 mg or 150 mg, Oral b.i.d.) Versus Acetylsalicylic Acid (100 mg Oral q.d.) in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Tesla
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

# 1 Abstrakt

## Deutsch

Einleitung: Die Detektion von Vorhofflimmern ist für die Sekundärprävention nach einem ischämischen Schlaganfall wegweisend, da bei Patienten mit Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation indiziert ist. Weil Vorhofflimmern häufig paroxysmal auftritt, ist für die Detektion ein aufwändiges EKG-Monitoring erforderlich. Bildgebend nachgewiesene Läsionen in mehreren vaskulären Territorien können auf eine proximale Emboliequelle wie Vorhofflimmern hinweisen. In dieser Arbeit wird der Zusammenhang zwischen Schlaganfall-Läsionen in mehr als einem Territorium („Multiple-Territory-Lesion-Pattern“ – MTLP) mit Vorhofflimmern und anderen Ursachen für ischämische Schlaganfälle untersucht. Der primäre Endpunkt ist ein MTLP unter Berücksichtigung akuter und chronischer Schlaganfall-Läsionen (MTLP acute/chronic – MTLP<sub>a/c</sub>). Der sekundäre Endpunkt ist MTLP unter Berücksichtigung von ausschließlich akuten Schlaganfall-Läsionen (MTLP acute – MTLP<sub>a</sub>).

Methoden: In dieser retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie (ClinicalTrials.gov NCT02606890) wurden Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall untersucht. Alle Patienten erhielten ein 3-Tesla-MRT nach standardisiertem Protokoll inklusive der Sequenzen Diffusion-weighted-Imaging (DWI) und Fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR). Die Auswertung aller MRTs hinsichtlich des Läsionsmusters erfolgte in Unkenntnis der klinischen Daten (verblindet). DWI-Läsionen wurden als Korrelat akuter Infarkte gewertet, FLAIR-Läsionen mit kortikaler Beteiligung als Korrelat chronischer Infarkte. Ein MTLP<sub>a/c</sub> war definiert als Schlaganfall-Läsionen in DWI und/oder FLAIR in mehr als einem der drei großen zerebralen Gefäßterritorien (vordere Zirkulation rechts *oder* links *oder* vertebrobasiläres Stromgebiet). MTLP<sub>a</sub> wurde vergeben, wenn DWI-Läsionen in mehr als einem Territorium vorhanden waren. Faktoren, die sich in der einfachen statistischen Analyse mit dem Läsionsmuster relevant assoziiert zeigten, wurden in einer multiplen logistischen Regressionsanalyse untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt wurden die MRT-Bilder und klinischen Daten von 1000 Patienten untersucht. Bei 43% der Patienten zeigte sich ein MTLP<sub>a/c</sub>, bei 24% ein MTLP<sub>a</sub>.

Vorhofflimmern bestand bei 30% der Patienten.  $MTLP_{a/c}$  zeigte sich in der adjustierten Analyse assoziiert mit Vorhofflimmern (aOR=1,44 95%-KI [1,06-1,94]), Nierenfunktion (aOR=0,90 95%-KI [0,84-0,97] pro 10 ml/min GFR), maligner Erkrankung (aOR=1,99 95%-KI [1,25-3,16]) und höherem Alter (aOR=1,21 95%-KI [1,06-1,39] pro Lebensdekade). In der Subgruppe von 305 Patienten, die neben dem EKG-Monitoring auch eine transösophageale Echokardiographie erhielten, war  $MTLP_{a/c}$  mit aortaler Plaquelast assoziiert (aOR=2,52 95%-KI [1,10-5,77]).  $MTLP_a$  zeigte sich mit maligner Erkrankung (aOR=2,03 95%-KI [1,27-3,23]) und Nierenfunktion (aOR=0,91 95%-KI [0,85-0,97] pro 10 ml/min GFR) assoziiert.

Schlussfolgerungen: Ein  $MTLP_{a/c}$  ist unabhängig mit Vorhofflimmern, geringerer Nierenfunktion, maligner Erkrankung, aortaler Plaquelast und höherem Lebensalter assoziiert. Ein  $MTLP_a$  ist unabhängig mit geringerer Nierenfunktion und maligner Erkrankung assoziiert. Diese Zusammenhänge könnten zur Stratifizierung von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall für ein erweitertes EKG-Monitoring genutzt werden. Ob  $MTLP_{a/c}$  mit einer erhöhten Detektionsrate von Vorhofflimmern im verlängerten EKG-Monitoring zusammenhängt, sollte in einer prospektiven Studie untersucht werden.

## Englisch:

Introduction: The detection of atrial fibrillation is a cornerstone for the choice of medical secondary prevention after ischaemic stroke. In patients with atrial fibrillation, the use of oral anticoagulants is indicated. Detection of atrial fibrillation may be difficult because atrial fibrillation is often paroxysmal. A stroke lesion pattern with ischaemic lesions in multiple vascular territories suggests a proximal embolic source such as atrial fibrillation. In this study, we investigate the relationship between a multiple territory lesion pattern (MTLP), atrial fibrillation and other causes of ischaemic stroke. The primary endpoint is MTLP with acute and chronic stroke lesions (MTLP acute/chronic – MTLP<sub>a/c</sub>). The secondary endpoint is MTLP with acute stroke lesions only (MTLP acute – MTLP<sub>a</sub>).

Methods: This retrospective, single-centre cohort study was conducted with patients suffering from acute ischaemic stroke (ClinicalTrials.gov NCT02606890). Patients underwent 3-Tesla-MRI with a standard protocol including Diffusion-weighted-Imaging (DWI) und Fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR). MRI scans were evaluated for lesion pattern by an investigator blinded for clinical information of the patients. Lesions on DWI were considered acute ischaemic lesions. FLAIR lesions involving the cerebral cortex were considered chronic ischaemic lesions. MTLP<sub>a/c</sub> was defined as separate DWI and/or FLAIR lesions in more than one vascular territory of the brain (left or right anterior circulation or posterior circulation). MTLP<sub>a</sub> was defined as separate lesions in more than one territory only in DWI sequence. Factors with relevant statistical relationship with lesion pattern in simple analysis were included in a multiple logistic regression analysis.

Results: Imaging and clinical data of 1000 patients were analysed. MTLP<sub>a/c</sub> was present in 43%, MTLP<sub>a</sub> in 24%. Of all patients, 30% had atrial fibrillation. MTLP<sub>a/c</sub> was independently associated with atrial fibrillation (aOR=1.44 95%-CI [1.06-1.94]), renal function (aOR=0,90 95%-CI [0.84-0.97] per 10ml/min GFR), malignancy (aOR=1.99 95%-CI [1.25-3.16]) and advanced age (aOR=1.21 95%-CI [1.06-1.39] per decade). In a subgroup of 305 patients who additionally underwent transesophageal echocardiography, MTLP<sub>a/c</sub> was independently associated with aortic plaque (aOR=2.52 95%-CI [1.10-5.77]). MTLP<sub>a</sub> was independently associated with malignancy (aOR=2.03 95%-CI [1.27-3.23]) and renal function (aOR=0.91 95%-CI [0.85-0.97] per 10ml/min GFR).

Conclusion:  $MTLP_{a/c}$  is independently associated with atrial fibrillation, lower renal function, malignancy, aortic plaque and advanced age.  $MTLP_a$  is independently associated with lower renal function and malignancy. This relationship could be used to assign patients to extended ECG-monitoring. Whether  $MTLP_{a/c}$  is associated with an improved detection rate of atrial fibrillation in extended ECG-monitoring should be investigated in a prospective trial.

## 2 Manteltext

### 2.1 Forschungsstand

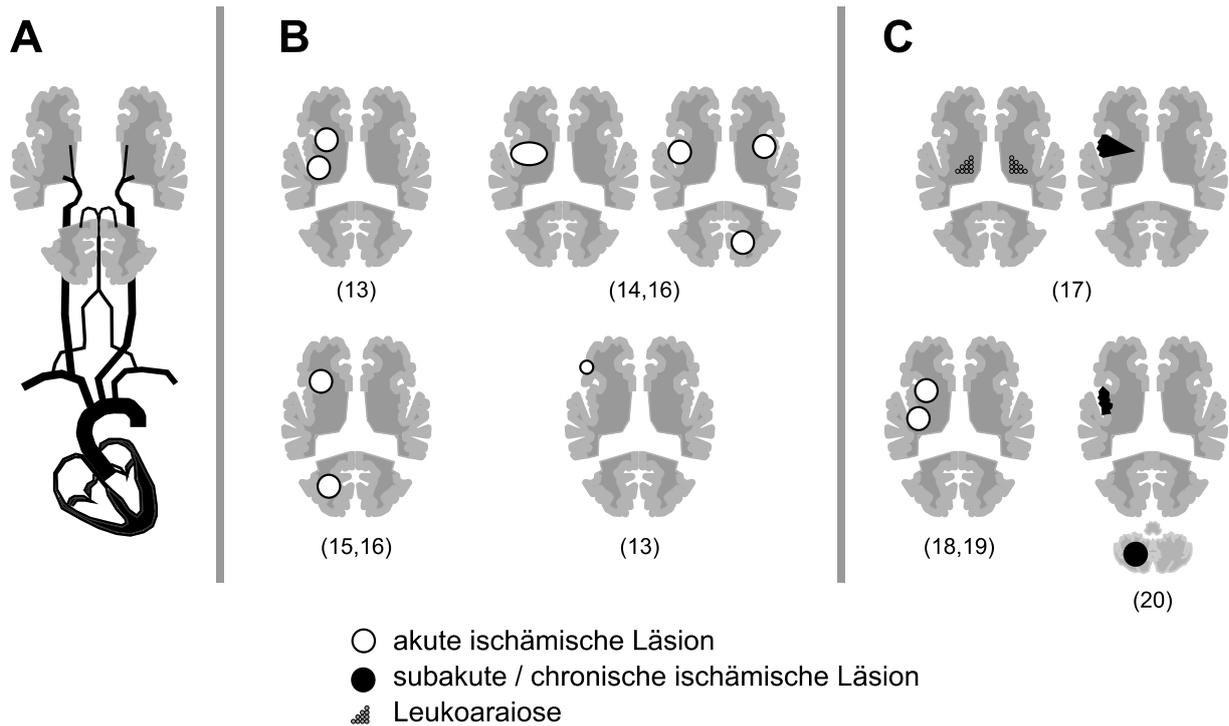
#### 2.1.1 Ursachenabklärung des ischämischen Schlaganfalls für optimierte Sekundärprävention

Der ischämische Schlaganfall ist eine bedeutende Ursache für Tod und Behinderung. In Deutschland nahm der Schlaganfall 2014 den zehnten Platz der häufigsten Todesursachen ein, weltweit 2016 sogar den zweiten Platz (1–3). Folge-Schlaganfälle haben dabei ein nahezu doppelt so hohes Risiko, tödlich zu enden als Erst-Schlaganfälle (4). Der Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle kommt daher eine erhebliche individuelle und sozioökonomische Bedeutung zu. Die jeweilige Therapiestrategie richtet sich nach der Schlaganfallursache. In den meisten Fällen wird eine medikamentöse Sekundärprävention mit ASS und einem Statin empfohlen. Die Sekundärprävention mit einer oralen Antikoagulation ist indiziert, wenn ein Vorhofflimmern vorliegt (5). Da Vorhofflimmern oft paroxysmal auftritt, ist der Nachweis eines Vorhofflimmerns häufig nur mittels aufwändigem EKG-Monitoring möglich (6,7). Bei Vorhofflimmern wird das Schlaganfallrisiko durch eine orale Antikoagulation um ca. 60% reduziert, durch ASS um lediglich 20% (8). Die Ursachenabklärung des ischämischen Schlaganfalls und insbesondere der Nachweis eines Vorhofflimmerns sind daher wegweisend für die weitere Sekundärprävention. Dennoch bleibt bei ca. 25% der Schlaganfallpatienten trotz ausführlicher Abklärung die Ätiologie ungeklärt (kryptogener Schlaganfall) (9). Verlängertes EKG-Monitoring kann bei bis zu 30% der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall innerhalb von drei Jahren ein Vorhofflimmern detektieren (10). Vorhofflimmern scheint bei Patienten mit ungeklärter Schlaganfallätiologie in der klinischen Routine also weiterhin unterdiagnostiziert zu sein, obwohl der Nachweis wichtige therapeutische Konsequenzen hätte.

#### 2.1.2 Zerebrale Bildgebung und kardio-embolische Schlaganfallursache

Zerebrale Bildgebung ist bereits für die Diagnose des ischämischen Schlaganfalls unerlässlich (11). Zusätzlich werden bildgebende Befunde in der klinischen Routine zur Klassifikation der wahrscheinlichen Schlaganfallursache herangezogen: Subkortikale Läsionen unter 1,5 cm Durchmesser wurden bereits in der ursprünglichen TOAST-

Klassifikation als mikroangiopathisch, größere und kortikale Läsionen als embolisch gewertet (12). Verschiedene Studien haben den Zusammenhang zwischen bildgebenden Befunden und einer spezifischen Schlaganfall-Ätiologie untersucht. Insbesondere kardio-embolische Schlaganfallursachen werden mit Schlaganfall-Läsionen in mehreren Stromgebieten in Verbindung gebracht. Pathophysiologisch wird davon ausgegangen, dass nur eine Emboliequelle, die am gemeinsamen Ursprung der Arterien liegt, die die betroffenen Gebiete versorgen, Schlaganfälle in allen nachgeschalteten Gebieten zur Folge haben kann (Abbildung 1). Mit einer kardio-embolischen Ursache zeigten sich in Voruntersuchungen mehrere punktförmige („scattered“) Läsionen im selben Stromgebiet *oder* Läsionen gleichzeitig in der vorderen und hinteren Zirkulation *oder* Läsionen mit gleichzeitig kortikaler und subkortikaler Beteiligung assoziiert (13–16). Spezifisch mit Vorhofflimmern assoziiert waren mehrere Läsionen in jeweils mehreren Territorien *oder* zusätzlich zu den akuten Läsionen vorbestehende chronische Schlaganfall-Läsionen unabhängig vom Stromgebiet *oder* eine ausgeprägte Leukoaraiose (17–20). In keiner der Studien wurde einheitlich bei allen Patienten ein 3-Tesla-MRT durchgeführt. Auch Varianten der zerebralen Gefäßversorgung wurden bisher nicht durchgehend berücksichtigt. Die Computertomographie bleibt die am weitesten verbreitete Standard-Bildgebung beim ischämischen Schlaganfall. Das MRT ist jedoch das sensitivste Instrument zur Detektion insbesondere kleiner ischämischer Läsionen (21).



**Abbildung 1** Vorhofflimmern als proximale Emboliequelle und assoziierte Schlaganfallmuster in der Literatur.

**A.** Wird von einer embolischen Genese des Schlaganfalls aus einer einzigen Quelle ausgegangen, kann nur eine Emboliequelle in der Aorta oder proximal der Aorta pathophysiologisch für Schlaganfall-Läsionen in mehr als einem der großen zerebralen Gefäßterritorien (vordere Zirkulation rechts *oder* links *oder* hintere Zirkulation) verantwortlich sein.

**B.** Mit kardiogen-embolischer Schlaganfallursache assoziierte Läsionsmuster und die jeweilige Literaturangabe.

**C.** Spezifisch mit Vorhofflimmern assoziierte Schlaganfallmuster mit jeweiliger Literaturangabe.

Abbildung: Selbst erstellte Grafik anhand der Gefäßterritorienkarten von Tatu et al.(22).

### 2.1.3 Anatomische Varianten der Gefäßversorgung und Konsequenzen für die Stromgebietszuordnung

Ein vollständig ausgebildeter Circulus arteriosus cerebri (willisi) besteht bei ca. 50-60% der Menschen. Normvarianten betreffen insbesondere die A. communicans posterior, seltener die A. communicans anterior (23). Beim sogenannten embryonalen Versorgungstyp der A. cerebri posterior wird die A. cerebri posterior nicht hauptsächlich über die A. basilaris, sondern über die ipsilaterale A. communicans posterior aus der A. carotis interna versorgt. In einer amerikanischen Kohorte zeigte sich bei 9,5% der

Patienten eine vollständige embryonale Versorgung mindestens einer A. cerebri posterior (24). Liegt eine Aplasie des ersten Segmentes der A. cerebri anterior (A1-Segment) einer Hemisphäre vor, muss die Versorgung beider Aa. cerebri anteriores durch die kontralaterale Seite erfolgen. Eine solche Aplasie mit konsekutiver Doppelversorgung durch die Gegenseite konnte in einer europäischen Kohorte aus Schlaganfall- und Kopfschmerzpatienten bei 0,4% der Patienten identifiziert werden (25). Die genannten anatomischen Varianten sind bei der Gefäßterritorien-Zuordnung von Schlaganfall-Läsionen relevant: Bei alleiniger Betrachtung der Parenchymbildgebung im CT oder MRT können Schlaganfall-Läsionen im Stromgebiet der A. cerebri anterior oder A. cerebri posterior ohne Informationen über die jeweilige Konfiguration des Circulus arteriosus cerebri nicht korrekt der vorderen oder hinteren Zirkulation zugeordnet werden.

## **2.2 Methodik**

### **2.2.1 Fragestellung und Endpunkte**

Der Ursachenabklärung des ischämischen Schlaganfalls kommt eine große Bedeutung für die Entscheidung über die sekundärpräventive Therapie zu. Bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns ist eine orale Antikoagulation der Therapie mit ASS deutlich überlegen (8). Da Vorhofflimmern oft paroxysmal auftritt, ist der Nachweis aufwendig. In der Vergangenheit konnten insbesondere Schlaganfallmuster mit mehreren Läsionen in mehreren Stromgebieten mit Vorhofflimmern in Verbindung gebracht werden; pathophysiologisch passt dies zu einer gemeinsamen proximalen Emboliequelle. Das MRT ist ein effektives Werkzeug zum Nachweis auch kleiner Schlaganfall-Läsionen. Eine systematische Studie zum Zusammenhang zwischen Schlaganfallmuster und Vorhofflimmern mit einem einheitlichen MRT-Protokoll und Berücksichtigung der anatomischen Varianten der Gefäßversorgung in einer großen Patientenkohorte existierte bisher nicht.

Diese retrospektive Kohortenstudie untersucht die Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen dem Schlaganfallmuster im MRT und der Schlaganfallätiologie besteht. Die Hypothese ist, dass ein Schlaganfallmuster mit Läsionen in DWI- und/oder FLAIR-Sequenz in mehr als einem der drei großen Gefäßterritorien des Gehirns (linke *oder* rechte vordere Zirkulation *oder* hintere Zirkulation) signifikant mit Vorhofflimmern – also

der häufigsten Ursache für eine kardiale Schlaganfallätiologie – assoziiert ist. Bei der Zuordnung zur vorderen oder hinteren Zirkulation wurde explizit die jeweilige Konfiguration des Circulus arteriosus cerebri berücksichtigt. Weitere präspezifizierte Analysen untersuchen den Zusammenhang des Musters lediglich akuter Schlaganfall-Läsionen mit Vorhofflimmern und den Zusammenhang beider Muster mit anderen Schlaganfallursachen und kardiovaskulären Risikofaktoren.

### 2.2.2 Kohorte

Bei der Kohorte handelt sich um 1000 Patienten, deren demographischen Basisdaten im Rahmen der 1000Plus Studie bereits erhoben worden waren (26). Wir identifizierten ursprünglich 1551 Patienten, die von Februar 2011 bis April 2014 auf einer Schlaganfallstation der Charité (Campus Benjamin Franklin) aufgrund akuter Schlaganfallsymptome behandelt worden waren. Aus dieser Gesamtkohorte wurden Patienten ausgeschlossen, wenn folgende Kriterien zutrafen:

1. Keine Bildgebung nach dem weiter unten ausgeführten standardisierten 3-Tesla-MRT-Protokoll erfolgt
2. Fehlender Nachweis einer Diffusionsrestriktion in der MRT-Untersuchung
3. Im MRT relevante Bewegungsartefakte oder unvollständige Sequenzen
4. Unvollständige Daten zum Aufnahme-EKG und/oder dem EKG-Monitoring auf Station.

### 2.2.3 Definition „Multiple-Territorien-Muster“

Das individuelle Schlaganfallmuster wurde als „Multiple-Territorien-Muster“ gewertet, wenn typisch ischämische Läsionen in mindestens zwei der folgenden Gefäßterritorien MR-tomographisch nachgewiesen waren:

1. Vordere Zirkulation hinter der linken Arteria carotis interna (Aa. cerebri anterior, media und im Falle einer embryonalen Versorgung auch A. cerebri posterior)
2. Vordere Zirkulation hinter der rechten Arteria carotis interna (Aa. cerebri anterior, media und im Falle einer embryonalen Versorgung auch A. cerebri posterior)
3. Vertebrobasiläre Zirkulation (A. vertebralis, basilaris und im Regelfall Aa. cerebri posteriores)

Dabei wurde in der Auswertung unterschieden, ob ein „Multiple-Territorien-Muster“ unter Berücksichtigung allein der Schlaganfall-Läsionen im DWI-Bild (akuten Schlaganfällen entsprechend) oder auch unter Mitberücksichtigung der Schlaganfall-Läsionen im FLAIR Bild (subakuten bis älteren Schlaganfällen entsprechend) zustande kam. Für die englischsprachige Originalveröffentlichung wurden als Akronyme für diese Muster „MTLP<sub>a</sub> Multiple Territory Lesion Pattern, acute –“ und „MTLP<sub>a/c</sub> Multiple Territory Lesion Pattern, acute/chronic –“ definiert und benutzt. Diese Begriffe werden der besseren Übersichtlichkeit und Lesbarkeit wegen auch im Folgenden verwendet.

#### 2.2.4 Planung und Registrierung

Vor Beginn der Datenerhebung wurde eine Pilotstudie mit 250 retrospektiv erhobenen Patientendatensätzen durchgeführt. Anhand der Ergebnisse wurde eine Fallzahlschätzung für die Hauptanalyse mit dem Programm G\*Power<sup>1</sup> durchgeführt. Diese ergab eine Mindestfallzahl von 894 Patienten, um mit einer Power von 80% und einem  $\alpha$  von 0,4577 eine um 9,3 Prozentpunkten höhere Rate an Vorhofflimmern bei Patienten mit MTLP<sub>a/c</sub> als signifikanten Effekt zu detektieren.

---

<sup>1</sup> Franz Faul, Edgar Erdfelder, Albert-Georg Lang, and Axel Buchner, 2006, 2009, Universität Düsseldorf

---

**Exact** Proportions: Inequality, two independent groups (Fisher's exact test)

**Options:** Exact distribution

**Analysis:** A priori: Compute required sample size

---

<b>Input:</b>	Tail(s)	=	Two
	Proportion p1	=	0.378
	Proportion p2	=	0.285
	$\alpha$ err prob	=	0.05
	Power (1- $\beta$ err prob)	=	0.8
	Allocation ratio N2/N1	=	1.82142857
<b>Output:</b>	Sample size group 1	=	317
	Sample size group 2	=	577
	Total sample size	=	894
	Actual power	=	0.8001604
	Actual $\alpha$	=	0.0455722

---

**Tabelle 1** Parameter der Fallzahlschätzung. Die jeweiligen Schätzungen basieren auf den Ergebnissen der Pilotstudie mit 250 Patienten. Proportion p1 = Schätzung des prozentualen Anteils der Patienten mit Vorhofflimmern der Gruppe der Patienten mit einem MTLP<sub>a/c</sub>. Proportion p2 = Schätzung des prozentualen Anteils der Patienten mit Vorhofflimmern an der Gruppe der Patienten ohne MTLP<sub>a/c</sub>.

Zudem erfolgte eine Registrierung der Studie auf Clinicaltrials.gov mit Spezifizierung der Haupt- und der geplanten Nebenanalysen vor Beginn der Datenerhebung (Identifizier [NCT02606890](#)). Nach Abschluss der Datenerhebung wurde die Studie als abgeschlossen gemeldet. Ein Ethik-Votum der Ethikkommission für den Campus Benjamin Franklin für die 1000Plus Studie liegt vor (Votum EA4/026/08). Ein erneutes Ethikvotum war nach Berliner Krankenhausgesetz für die vorliegende Auswertung nicht notwendig.

### 2.2.5 Erhebung der klinischen Daten

Die klinischen Informationen zu Alter, Geschlecht, Laborwerten, Blutdruck, Vormedikation und Befunden der Risikoabklärung wurden von den identifizierten Patienten retrospektiv aus der elektronischen Patientenakte erhoben. Während der Behandlung entschied die jeweilige Ärztin / der jeweilige Arzt über die Durchführung einer Transösophagealen Echokardiographie oder erweitertes EKG-Monitoring. Alle Daten

wurden pseudonymisiert in einer digitalen Datentabelle gespeichert. Die Schlaganfallursache wurde anhand der Ergebnisse der dokumentierten Risikoabklärung nach der TOAST Klassifikation eingeteilt (12).

### 2.2.6 Bildgebung

Alle Bilder wurden mit dem 3-Tesla-Forschungs-MRT am Campus Benjamin Franklin aufgenommen<sup>2</sup>. Die Bildgebung erfolgte nach dem Protokoll der sogenannten 1000Plus – Studie (26). Ausgewertet wurden für alle Patienten die diffusionsgewichtete Sequenz (Diffusion-weighted-imaging = DWI) und die flüssigkeits-supprimierte T2-Sequenz (Fluid-attenuated-inversion-recovery = FLAIR) sowie die Magnetresonanzangiographie (Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography, TOF-MRA). Die DWI wurde mit einem 230 mm Bild, fünfzig 2,5 mm Schichten und sechs Richtungen mit einem b-Wert von 1000 s/mm<sup>2</sup> einer Wiederholungs- / Echo-Zeit von 7600/93ms und einer Akquisitionsmatrix von 192x192 aufgenommen. Die FLAIR Bilder wurden in fünfundzwanzig 5mm Schichten ohne Gap und einer 256x256 Akquisitionsmatrix aufgenommen. Die TOF-Angiographie wurde mit einer 386 x 268 Akquisitionsmatrix aufgenommen (26).

### 2.2.7 Auswertung der Bildgebung

Die Bilder wurden im Rahmen der klinischen Routine befundet. Eine erneute Sichtung und Auswertung der Bilder erfolgte durch mich nach ausführlicher Einarbeitung in die Bewertung von Schlaganfall-MRTs durch Dr. Erdur. Schwierige Zuordnungen wurden im Konsens mit Dr. Erdur und mir entschieden, 22 Grenzfälle wurden in einem „Critical Case Committee“ mit Prof. Fiebach (Facharzt für Radiologie mit Zusatzbezeichnung Neuroradiologie), Prof. Nolte, Dr. Erdur und mir entschieden. Die MRT-Auswertung erfolgte stets verblindet für die klinischen Daten der Patienten.

Als akute Schlaganfall-Läsion wurde jedes Areal verminderter Diffusion mit korrespondierender Signalhypointensität in der Apparent-Diffusion-Coefficient Map (ADC) unabhängig von der Größe gewertet. Als chronische Schlaganfall-Läsion wurde jeder keilförmiger Gewebeverlust mit umgebender FLAIR-hyperintenser Gliose und

---

<sup>2</sup> Tim Trio, Siemens AG, Erlangen, Deutschland

kortikaler Beteiligung gewertet. Unter zwei Zentimeter große subkortikale Veränderungen wurden als Leukoaraiose gewertet. Alle Schlaganfall-Läsionen wurden einem Gefäßterritorium anhand der Gefäßterritorienkarten von Tatu et al. zugeordnet. Eine Überlappung von Gefäßterritorien wurde dabei berücksichtigt (22). Schlaganfälle im Stromgebiet der A. cerebri media und anterior sowie der A. cerebri posterior bei Vorliegen eines embryonalen Versorgungstyps wurden der „vorderen Zirkulation“ und alle anderen Läsionen der „hinteren Zirkulation“ zugeordnet.

### 2.2.8 Statistische Methoden

Gemäß der Registrierung und der bei Studienplanung durchgeführten Power-Analyse war der primäre Endpunkt der Studie  $MTLP_{a/c}$ , der sekundäre Endpunkt  $MTLP_a$ . Die univariate Hauptanalyse wurde per  $\chi^2$ - Test für dichotomisierte kategorielle Variablen durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine multifaktorielle Analyse mittels multipler logistischer Regression im Backwards-Stepwise Verfahren, um Einflussfaktoren auf die spezifischen Schlaganfallmuster identifizieren zu können. Faktoren wurden entweder aufgrund in der Literatur beschriebener Relevanz für das Schlaganfallmuster oder aufgrund eines statistisch relevanten Unterschiedes in der einfaktoriellen Analyse in das Modell eingeschlossen. Hierfür wurde der  $\chi^2$ - Test für dichotomisierte Variablen und der Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen durchgeführt. Faktoren wurden in das Modell eingeschlossen, wenn  $p < 0,1$  eine statistisch relevante Assoziation nahe legte. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanz-Level war in der multiplen Analyse 0,05. Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 24<sup>3</sup> durchgeführt.

## 2.3 **Wesentliche neue Erkenntnisse**

Im Folgenden sind die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit aufgeführt. (27)

### 2.3.1 Demographie

Insgesamt konnten 1000 Patienten eingeschlossen werden. Das mediane Alter betrug 74 Jahre, 45% waren weiblich. Von den 1000 eingeschlossenen Patienten hatten 30%

---

<sup>3</sup> IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.

(n=300) Vorhofflimmern. Ein MTLP<sub>a/c</sub> konnte in 426 Fällen nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit MTLP<sub>a/c</sub> lag in 38,7% (n=165) ein Vorhofflimmern vor. Bei den Patienten ohne MTLP<sub>a/c</sub> lag ein Vorhofflimmern in 23,5% (n=135) vor.

### 2.3.2 Mit dem Schlaganfallmuster assoziierte Faktoren

In die multiple logistische Regressionsanalyse eingeschlossen wurden die Faktoren:

1. Vorhofflimmern (dichotom: Vorhanden / nicht vorhanden)
2. Alter (nach Lebensdekade intervallskaliert)
3. Nierenfunktion (pro 10 ml/min glomeruläre Filtrationsrate, geschätzt nach der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (28))
4. Maligne Erkrankung (dichotom: Vorhanden / nicht vorhanden)
5. Aortale Plaquelast (dichotom: Hochgradige / mittlere und niedrige) für die n=305 Patienten, die eine transösophageale Echokardiographie erhalten hatten.
6. Diabetes mellitus (dichotom: Vorhanden / nicht vorhanden)
7. Schlaganfallschweregrad (quantifiziert anhand des NIHSS) bei Aufnahme (dichotom: Über oder unter 10 Punkte)
8. Biologisches Geschlecht (dichotom: Männlich / weiblich)

Mit einem MTLP<sub>a/c</sub> blieben in der multiplen logistischen Regression die folgenden Faktoren mit der nachgenannten adjustierten Odds Ratio (aOR) [95%-Konfidenzintervall] unabhängig assoziiert

1. Alter (pro Dekade)	aOR = 1,21 [1,06-1,39]	p= 0,01
2. Vorhofflimmern	aOR = 1,44 [1,06-1,94]	p= 0,02
3. Maligne Erkrankung	aOR = 1,99 [1,25-3,16]	p= 0,01
4. Nierenfunktion (pro 10ml/min GFR)	aOR = 0,90 [0,84-0,97]	p= 0,01
5. Aortale Plaquelast	aOR = 2,52 [1,10-5,77]	p= 0,03

Mit einem MTLP<sub>a</sub> zeigten sich in der multiplen logistischen Regression die folgenden Faktoren mit der der nachgenannten adjustierten Odds Ratio [95%-Konfidenzintervall] unabhängig assoziiert

1. Maligne Erkrankung	aOR = 2,03 [1,27-3,23]	p= 0,01
2. Nierenfunktion (pro 10ml/min GFR)	aOR = 0,91 [0,85-0,97]	p= 0,01

### 2.3.3 Schlaganfallmuster und TOAST-Klassifikation

Es erfolgte zusätzlich eine Auswertung der Schlaganfallätiologien (Tabelle 2 und 3). Im Wesentlichen zeigte sich hier eine hohe Rate an kardiogen-embolischen Schlaganfällen bei Patienten mit MTLP<sub>a/c</sub> (29%) im Vergleich zu Patienten ohne MTLP<sub>a/c</sub> (9%) sowie eine etwas höhere Rate an kryptogenen Schlaganfällen (36% vs. 26%).

Darüber hinaus erfolgte eine Auftragung des DWI-Läsionsmusters gegen die Ätiologie des Schlaganfalls. Der Anteil an Patienten mit MTLP<sub>a</sub> war in der Gruppe der kryptogenen Schlaganfälle (46%) und der kardiogen-embolischen Schlaganfälle (36%) am höchsten.

Patienten	Kardiogen- embolisch	Arterio- arteriell	Mikroangio- pathisch	Andere	Konkur- rierend	Kryptogen
Mit MTLP <sub>a/c</sub>	29%	13%	4%	4%	14%	36%
Ohne MTLP <sub>a/c</sub>	9%	21%	21%	3%	20%	26%

**Tabelle 2** Auftragung der Häufigkeiten der Schlaganfallätiologie-Kategorien nach TOAST-Klassifikation bei Patienten mit und ohne MTLP<sub>a/c</sub>. MTLP<sub>a/c</sub> bezeichnet das Auftreten von Schlaganfall-Läsionen in mehr als einem der drei großen Gefäßterritorien unabhängig vom Alter der Läsionen.

DWI-Muster	Kardiogen- embolisch	Arterio- arteriell	Mikroangio- pathisch	Andere	Konkur- rierend	Kryptogen
Eine Läsion	8%	12%	34%	3%	24%	19%
„Scattered“	18%	29%	0%	3%	17%	34%
MTLP <sub>a</sub>	36%	8%	0%	5%	5%	46%

**Tabelle 3** Auftragung der Häufigkeiten der Schlaganfallätiologie-Kategorien nach TOAST-Klassifikation je nach Muster der akuten Schlaganfall-Läsionen (DWI-Läsionen). „Scattered“ bezieht sich auf mehr als eine Läsion in einem einzigen vaskulären Territorium. MTLP<sub>a</sub> bezeichnet das Vorhandensein von DWI-Schlaganfall-Läsionen in mehr als einem der drei großen Gefäßterritorien des Gehirns.

## 2.4 Klinische Anwendung der Ergebnisse

### 2.4.1 Detektion von Vorhofflimmern

Unsere Studie konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Vorhofflimmern bei Patienten mit akuten und älteren Schlaganfall-Läsionen in mehr als einem Territorium relativ 44% (und absolut 15,2%) höher ist als bei Patienten, bei denen ein solches Muster nicht vorliegt (38,7% vs. 23,5%, aOR 1,44 95%-KI [1,06-1,94]). In der klinischen Praxis kann nicht jeder Patient ein aufwändiges EKG-Monitoring über viele Monate erhalten. Das Schlaganfallmuster im MRT könnte bei der Identifikation derjenigen Patienten helfen, bei denen die Wahrscheinlichkeit für Vorhofflimmern hoch ist: Ein MTLP<sub>a/c</sub> bei Patienten ohne wegweisende Befunde in neurovaskulärem Ultraschall, Echokardiographie und Standard-EKG-Monitoring könnte als Argument betrachtet werden, gezielt ein verlängertes EKG-Monitoring durchzuführen.

Insbesondere im Kontext der Diskussion um das Konzept „Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)“ ist diese Abwägung wichtig. ESUS bezeichnet einen kryptogenen Schlaganfall, der nach Ausschluss anderer Ursachen mutmaßlich embolischer Genese ist. Diskutiert wird, ob betroffene Patienten eine pragmatische orale Antikoagulation erhalten sollten (29). Allerdings zeigte sich dieses Therapieregime in der NAVIGATE-ESUS und in der RE-SPECT ESUS Studie ASS nicht überlegen (30,31). Der Nachweis von Vorhofflimmern ist also weiterhin nötig, damit für eine orale Antikoagulation ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis angenommen werden kann.

### 2.4.2 Schlaganfallmuster und Malignome

In dieser Studie zeigte sich eine doppelt so hohe Rate von malignen Erkrankungen sowohl bei Patienten mit MTLP<sub>a/c</sub> (aOR=1,99 95%-KI [1,25-3,16]) als auch bei Patienten mit MTLP<sub>a</sub> (aOR=2,03 95%-KI [1,27-3,23]) im Vergleich zu Patienten ohne Mehr-als-ein-Territorium-Muster. Es ist bekannt, dass verschiedene Malignome das systemische Thrombembolie-Risiko steigern, auch ein Zusammenhang spezifisch mit Schlaganfall ist beschrieben (32,33). Der Befund eines MTLP sollte im klinischen Alltag zur verstärkten Aufmerksamkeit bezüglich anderer Zeichen einer malignen Erkrankung, wie z.B. Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust führen und ggf. Anlass für weitere Diagnostik sein.

## 2.5 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

### 2.5.1 Erhöhte Rate von Vorhofflimmern nach bildgebungsstratifiziertem Monitoring?

Der nächste Schritt zur Evaluation der Relevanz des Schlaganfallmusters für die Sekundärprävention wäre eine prospektive Studie, in der überprüft wird, ob Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und  $MTLP_{a/c}$  im verlängerten EKG-Monitoring eine höhere Rate an Vorhofflimmern aufweisen. So könnte überprüft werden, ob eine Stratifizierung der Patienten zum EKG-Monitoring nach Schlaganfallmuster tatsächlich klinischen Nutzen bringt. Im Verlauf wäre eine Therapiestudie analog der ESUS-Studien denkbar. Patienten mit ischämischem Schlaganfall ungeklärter, aber nicht mikroangiopathischer Ätiologie und  $MTLP_{a/c}$  könnten zu einer Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien oder Standard of care randomisiert werden.

### 2.5.2 Aortale Plaquelast als vernachlässigter Risikofaktor?

Die Quote erhöhter aortaler Plaquelast zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die eine transösophageale Echokardiographie erhalten hatten ( $n=305$ ) um relative 152% erhöht ( $aOR=2,52$  95%-KI [1,10-5,77]), wenn  $MTLP_{a/c}$  vorlag. Der Zusammenhang zwischen aortaler Plaquelast und Schlaganfall ist ebenfalls beschrieben (34). Bis dato liegt jedoch kein spezifisches Therapieregime bei Schlaganfällen mit assoziierter hoher aortaler Plaquelast vor (35). Der beschriebene starke Zusammenhang sollte Ansporn sein, wirksame Therapien bei aortaler Plaquelast weiter zu erforschen.

### 2.5.3 Erweitertes Modell für den Schlaganfallmechanismus bei Vorhofflimmern

In dieser Studie zeigte sich ein robuster Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und  $MTLP_{a/c}$ . Die Patienten mit  $MTLP_{a/c}$  zeigten zu 29% eine kardiale Ursache des Indexschlaganfalls. Allerdings blieb die Ätiologie der Index-Schlaganfälle in 36% der Patienten mit  $MTLP_{a/c}$  ungeklärt. Es ist wahrscheinlich, dass bei einigen dieser Patienten nach Entlassung aus dem Krankenhaus die Schlaganfallätiologie geklärt wurde: Die bereits zitierte Crystal-AF-Studie konnte in einer vergleichbaren Kohorte unter optimalen Bedingungen nach drei Jahren intensiven EKG-Monitorings bei zusätzlichen 30% der Patienten Vorhofflimmern neu nachweisen. Mutmaßlich wird bei einem kleinen Teil der

Patienten eine seltenere Schlaganfallursache, wie z.B. ein Malignom diagnostiziert worden sein. Dennoch bleibt der Anteil der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und  $MTLP_{a/c}$  als suggestivem Muster für eine proximale Emboliequelle hoch.

Ein möglicherweise erklärendes Modell bieten Kamel et al., die eine Embolie aus dem linken Vorhof ohne detektierbare rhythmologische Veränderungen postulieren. Die Autoren beschreiben eine atriale Kardiopathie mit Veränderungen des Endothels und Myokards, die mit Alter und systemischen kardiovaskulären Risikofaktoren einhergeht. Ähnlich wie bei pathologischen Veränderungen des Ventrikels begünstigt diese atriale Kardiopathie Embolien und Arrhythmien. Das im EKG detektierbare Vorhofflimmern wäre damit lediglich die Endstrecke einer fortschreitenden atrialen Erkrankung, die bereits vorher zu embolischen Ereignissen führen könnte. Die Autoren ziehen die Konsequenz, dass die Veränderungen am Vorhof insbesondere per kardialem Ultraschall genauer untersucht werden sollten (36). Dieses Modell könnte die hohe Anzahl an kryptogenen Schlaganfällen in der vorliegenden Kohorte aus Patienten mit  $MTLP_{a/c}$  erklären: Die proximale Quelle der rezidivierenden Embolien läge zwar im Vorhof, könnte aber durch konventionelles Rhythmusmonitoring zunächst nicht detektiert werden, da es sich nicht um eine Arrhythmie, sondern eine Gewebeveränderung handelt. Leider ergibt sich aus dieser Überlegung eine mögliche Erklärung, aber bisher keine therapeutische Konsequenz: Die pragmatische Antikoagulation in NAVIGATE-ESUS und RESPECT-ESUS zeigte keinen klinischen Nutzen. Weitere Untersuchungen zu atrialen Pathologien ohne manifeste Arrhythmie sind notwendig, um eine gezielte Therapiestrategie zu entwickeln. Der Zusammenhang einer atrialen Kardiopathie mit  $MTLP_{a/c}$  könnte mit ergänzenden Untersuchungen von beispielsweise Vorhofvolumen, Fluss im Vorhof und epikardialen Fettgewebe mittels transösophagealer Echokardiographie untersucht werden.

## 2.6 Schlussfolgerung

Zusammengefasst konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das spezifische Infarktmuster eines  $MTLP_{a/c}$  unabhängig mit Vorhofflimmern, eingeschränkter Nierenfunktion, malignen Erkrankungen, aortalen Plaques und höherem Alter assoziiert ist. Ein  $MTLP_a$  zeigte sich unabhängig mit malignen Erkrankungen und eingeschränkter Nierenfunktion assoziiert.

Die wichtigste methodische Limitation der Studie ist das retrospektive Design ohne Follow-Up bezüglich poststationärer Befunde, insbesondere der Diagnose eines Vorhofflimmerns. Die wichtigste methodische Stärke ist die hohe Fallzahl. Bis zur Einreichung ist dies die größte Kohortenstudie, die mittels standardisierter 3-T-MRT-Bildgebung unter Berücksichtigung der individuellen Gefäßanatomie den Zusammenhang zwischen Läsionsmuster und Ätiologie untersuchte.

Diese Ergebnisse der Studie unterstreichen die wichtige Rolle der zerebralen Bildgebung in der Schlaganfalldiagnostik. Die beschriebenen Zusammenhänge könnten in Zukunft bei der Stratifizierung von Patienten für ein erweitertes EKG-Monitoring zur Suche nach Vorhofflimmern helfen. Sie zeigen gleichzeitig, dass nicht allein Vorhofflimmern, sondern verschiedene andere systemische Erkrankungen zu rezidivierenden Schlaganfällen in mehreren Stromgebieten beitragen. Nicht alle Schlaganfälle mit MTLP können durch Vorhofflimmern oder eine systemische Erkrankung erklärt werden. Weitere Forschung zu atrialen Pathologien als proximale Emboliequelle ohne manifestes Vorhofflimmern ist nötig. Ob ein stratifizierter Einsatz von erweitertem EKG-Monitoring zu einer höheren Detektionsrate von Vorhofflimmern führt, könnte in einer prospektiven Studie untersucht werden.

## 2.7 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland 2014. Wiesbaden; 2015.
2. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurol.* 2010;37(07):333–40.
3. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Death by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva; 2018.
4. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology.* 1997;48(4):891–5.
5. Daniels W, Dichgans M, Deuschl G, Döhner W, Eckstein H-H, Fiehler J, Gerloff C, Grond M, Heuschmann P, Hohlfeld P, Daniels S. S3 Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. 2015.
6. Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P, Pappone C, Ravens U, Tamargo J, Tavazzi L, Vicedomini GG. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *Int J Cardiol.* 2016;203:22–9.
7. Haeusler KG, Gröschel K, Köhrmann M, Anker SD, Brachmann J, Böhm M, Diener H-C, Doehner W, Endres M, Gerloff C, Huttner HB, Kaps M, Kirchhof P, Nabavi DG, Nolte CH, Pfeilschifter W, Pieske B, Poli S, Schäbitz WR, Thomalla G, Veltkamp R, Steiner T, Laufs U, Röther J, Wachter R, Schnabel R. Expert opinion paper on atrial fibrillation detection after ischemic stroke. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(10):871–80.
8. Hart R, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;857–67.
9. Kolominsky-Rabas PL, Wiedmann S, Weingärtner M, Liman TG, Endres M, Schwab S, Buchfelder M, Heuschmann PU. Time Trends in Incidence of Pathological and Etiological Stroke Subtypes during 16 Years: The Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology.* 2015;44(1):24–9.
10. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2478–86.

11. Veltkamp R, Fiehler J, Grond M, Hacke W, Jungehülsing GJ, Lang W, Mattle H, Nabavi D, Röther J, Seifert V, Weimar C. S1-Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Dtsch Gesellschaft für Neurol. 2014;1–17.
12. Adams H, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35–41.
13. Purroy F, Begué R, Gil MI, Quílez a., Sanahuja J, Brieva L, Piñol-Ripoll G. Patterns of diffusion-weighted magnetic resonance imaging associated with etiology improve the accuracy of prognosis after transient ischaemic attack. Eur J Neurol. 2011;18(1):121–8.
14. Wessels T, Wessels C, Ellsiepen A, Reuter I, Trittmacher S, Stolz E, Jauss M. Contribution of Diffusion-Weighted Imaging in Determination of Stroke Etiology. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(1):35–9.
15. Roh JK, Kang DW, Lee SH, Yoon BW, Chang KH. Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. Stroke. 2000;31(3):688–94.
16. Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S. Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. Arch Neurol. 2003;60(12):1730–4.
17. Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Thijs V, Rogers T, Liu S, Ziegler PD, Diener H-C. Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. Cerebrovasc Dis. 2015;40(1–2):91–6.
18. Bhatt A, Majid A, Razak A, Kassab M, Hussain S, Safdar A. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring. Stroke Res Treat. 2011;2011:172074.
19. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Katramados AM, Russman AN, Mitsias PD. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. J Neurol Sci. 2013;324(1–2):57–61.
20. Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messé SR, Mullen MT, Prasad A, Siegler J, Hutchinson MD, Kasner SE. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. Stroke. 2015;46(5):1210–5.
21. Abdelgawad EA, Higazi MM, Abdelbaky AO, Abdelghany HS. Diagnostic performance of CT cerebral blood volume colour maps for evaluation of acute

- infarcts; comparison with diffusion-weighted MRI within 12 hours of major stroke onset. *J Neuroradiol.* 2017;44(1):10–6.
22. Tatu L, Moulin T, Vuillier F, Bogousslavsky J. Arterial Territories of the Human Brain. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Bogousslavsky J (eds): Manifestations of Stroke. *Front Neurol Neurosci.* Basel, Karger, 2012. 2012. 99-110 p.
  23. Drenckhahn D. Kapitel 12.14 Blutgefäße des Zentralnervensystems. In: Anatomie - Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 2. 16. Auflag. Elsevier; 2004.
  24. Shaban A, Albright KC, Boehme AK, Martin-Schild S. Circle of Willis Variants: Fetal PCA. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:105937.
  25. Kovač JD, Stanković A, Stanković D, Kovač B, Šaranović D. Intracranial arterial variations: a comprehensive evaluation using CT angiography. *Med Sci Monit.* 2014;20:420–7.
  26. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, Rozanski M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Martus P, Endres M, Jungehülsing GJ, Villringer A, Fiebach JB. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol.* 2009;9(1):60.
  27. Erdur H, Milles LS, Scheitz JF, Villringer K, Haeusler KG, Endres M, Audebert HJ, Fiebach JB, Nolte CH. Clinical significance of acute and chronic ischaemic lesions in multiple cerebral vascular territories. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1338–47.
  28. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K-U. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Off J Int Soc Nephrol.* 2013;3(1).
  29. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–38.
  30. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon B-W, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A,

- Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–201.
31. Diener H, Sacco R, Easton J, Cronin L, Grauer C. RE-SPECT ESUS: Dabigatran versus acetylsalicylic acid for stroke prevention in patients with embolic stroke of undetermined source. *Int J Stroke*. 2018;(published online).
  32. Schwarzbach CJ, Fatar M, Eisele P, Ebert AD, Hennerici MG, Szabo K. DWI Lesion Patterns in Cancer-Related Stroke - Specifying the Phenotype. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5(3):139–45.
  33. Kim SJ, Park JH, Lee M-J, Park YG, Ahn M-J, Bang OY. Clues to Occult Cancer in Patients with Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2012;7(9):e44959.
  34. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol*. 2004;3(7):408–14.
  35. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss W-D, Kaste M, Laouénan C, Young D, Wood J, et al. Clopidogrel Plus Aspirin Versus Warfarin in Patients With Stroke and Aortic Arch Plaques. *Stroke*. 2014;45(5):1248–57.
  36. Kamel H, Okin PM, Elkind MS V, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016;47(3):895–900.

### 3 Anteilserklärung

**Publikation 1:** H. Erdur\*, **L.S. Milles\***, J.F. Scheitz, K. Villringer, K.G. Häusler, M. Endres, H.J. Audebert, J.B. Fiebach, C.H. Nolte. Significance of acute and chronic ischaemic lesions in multiple cerebral vascular territories. Eur Radiol 2019 (3):1338–47.

\* H. Erdur und L.S. Milles haben zu gleichen Teilen zu dieser Publikation beigetragen

An der o.g. Publikation haben Dr. Erdur und ich zu gleichen Teilen beigetragen. Im Folgenden sind die einzelnen Anteile aufgelistet:

Die ursprüngliche Idee einer Untersuchung zum Zusammenhang zwischen Schlaganfallmuster und Vorhofflimmern stammt von Dr. H. Erdur und Prof. C.H. Nolte. In der Studienplanung erarbeiteten wir nach meinen Vorschlägen und Anpassungen durch Prof. Nolte und Dr. H. Erdur gemeinsam die Endpunkte und Definitionen. Eigenständig konstruierte ich die Datentabelle und führte die Power-Berechnung zur Fallzahlschätzung durch. Die Registrierung der Studie auf ClinicalTrials.gov erfolgte auf meinen Vorschlag, den Text verfasste ich. Prof. C.H. Nolte veröffentlichte ihn nach Durchsicht und redaktionellen Änderungen als Principal Investigator. Alle klinischen Daten wurden durch mich erhoben. Alle studienrelevanten Auswertungen der Bildgebung erfolgten durch mich. Dabei wurde ich in der Pilotphase intensiv von Dr. H. Erdur supervidiert, der alle Fragen und Unklarheiten mit mir besprach. Grenzenscheidungen in der Bildgebung besprach ich zunächst mit Dr. H. Erdur und bei bleibenden Zuordnungsschwierigkeiten im Critical Case Committee mit Prof. C.H. Nolte, Prof. J.B. Fiebach und Dr. H. Erdur. Das Data-Clearing und die Aufbereitung der Daten zur Auswertung erfolgten durch mich. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch Dr. H. Erdur und mich gemeinsam am gleichen Computer („Vier-Augen-Prinzip“). Die Präsentationen für die Ergebnisvorstellung auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und das Poster für die European Stroke Organisation Conference (ESOC) erstellte ich eigenständig. Prof. C.H. Nolte und Dr. H. Erdur schlugen Änderungen vor, die ich anschließend einarbeitete.

Den ersten Entwurf für den Text der Veröffentlichung entwarf Dr. H. Erdur. Dabei standen ihm die Präsentationsfolien und das Poster für die Vorstellungen der Daten auf den Kongressen sowie meine zur Studienplanung durchgeführte Literaturrecherche zur Verfügung. Alle Daten der Veröffentlichung sind Resultat der Datenerhebung durch mich und der gemeinsamen Auswertung mit Dr. H. Erdur. Tabelle 1 und 2 des Artikels sind die

direkten Ergebnisse der dieser gemeinsamen Auswertung. Dr. H. Erdur formatierte Abbildung 1 der Veröffentlichung aus der von mir erstellten Präsentation der Ergebnisse für die Tagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für die Veröffentlichung um. Abbildung 2 und 3 stammen aus dem radiologischen Befundprogramm am Campus Benjamin Franklin. Die jeweiligen MRT-Bilder wurden als aussagekräftige Beispiele für die verschiedenen Schlaganfallmuster durch mich identifiziert. Dr. H. Erdur fügte sie in die Veröffentlichung ein. Die Abbildungen 4 und 5 stellen die von mir anhand der Ergebnisse der Schlaganfall-Risikoabklärung durchgeführten Zuordnungen der Index-Schlaganfälle und Schlaganfall-Muster zu TOAST-Klassifikation dar. Dr. H. Erdur erstellte die graphische Darstellung und fügte sie in die Veröffentlichung ein. Ich kommentierte die erste Entwurfsversion und fügte zahlreiche Änderungsvorschläge ein, die von Herrn Dr. Erdur umgesetzt wurden. Dr. H. Erdur bearbeitete auch die Kommentare der anderen Ko-Autoren und reichte den Text anschließend zur Veröffentlichung ein.

Datum

---

L.S. Milles

## 4 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Lennart Steffen Milles, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung des Infarktmusters beim ischämischen Schlaganfall für die ätiologische Zuordnung – speziell des Verteilungsmusters akuter und chronischer Schlaganfall-Läsionen in verschiedenen zerebralen vaskulären Territorien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

---

L.S. Milles

## 5 Auszug aus der Journal Summary List

Der Artikel erschien in „European Radiology“. Im Jahr 2017 lag dieses Journal auf Platz 20/126 in seinem Bereich und gehört damit zu den 16% der Journals mit dem höchsten Impact-Factor (oberstes Quartil).

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **“RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING”** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 128 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
2	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
3	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	14,983	7.704	0.024870
4	RADIOLOGY	54,109	7.469	0.063710
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	27,101	7.439	0.037560
6	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,756	6.281	0.006950
7	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,486	6.224	0.012410
8	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
9	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	17,837	6.131	0.024200
10	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,420	5.654	0.018820
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	46,595	5.554	0.055060
12	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
13	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
14	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	6,383	5.356	0.011900
15	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,184	4.942	0.027840
16	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
17	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,285	4.558	0.002990
18	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,201	4.389	0.004310
19	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	31,440	4.082	0.034130
20	EUROPEAN RADIOLOGY	18,615	4.027	0.034120
20	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,480	4.027	0.003620
22	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
	AMERICAN JOURNAL OF			

## 6 Druckexemplar der ausgewählten Publikation

H. Erdur\*, **L.S. Milles\***, J.F. Scheitz, K. Villringer, K.G. Häusler, M. Endres, H.J. Audebert, J.B. Fiebach, C.H. Nolte. Significance of acute and chronic ischaemic lesions in multiple cerebral vascular territories. Eur Radiol 2019 (3):1338–47.

<https://doi.org/10.1007/s00330-018-5684-8>

\* H. Erdur und L.S. Milles haben zu gleichen Teilen zu dieser Publikation beigetragen





















## **7 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 8 Publikationsliste

### Artikel

H. Erdur\*, **L.S. Milles\***, J.F. Scheitz, K. Villringer, K.G. Häusler, M. Endres, H.J. Audebert, J.B. Fiebach, C.H. Nolte. Significance of acute and chronic ischaemic lesions in multiple cerebral vascular territories. Eur Radiol 2019 (3):1338–47.

\* H. Erdur und L.S. Milles haben zu gleichen Teilen zu dieser Publikation beigetragen

**L.S. Milles\***, T. Hitzblech\*, S. Drees, W. Wurl, P. Arends, H. Peters. Student engagement in medical education: A mixed-method study on medical students as module co-directors in curriculum development. Med Teach. 2019 Oct;41(10):1143-1150.

\* T. Hitzblech und L.S. Milles haben zu gleichen Teilen zu dieser Publikation beigetragen

D. Strunk, A. Schmidt-Pogoda, C. Beuker, **L.S. Milles**, C. Korsukewitz, S.G. Meuth, J. Minnerup. Biomarkers in Vasculitides of the Nervous System. Front Neurol. 2019 Jun 6;10:591.

### Konferenzbeiträge

**Vortrag** am 21.9.2016 auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Mannheim. **L.S. Milles**, H. Erdur, J.F. Scheitz, K. Villringer, K.G. Häusler, M. Endres, H.J. Audebert, J.B. Fiebach, C.H. Nolte J. Audebert, Jochen B. Fiebach, Christian H. Nolte. Ischämischer Schlaganfall: Das Läsionsmuster im MRT ist mit Vorhofflimmern assoziiert.

**Poster-Vortrag** am 16.5.2017 auf der European Stroke Organisation Conference (ESOC) in Prag. **L.S. Milles**, H. Erdur, J.F. Scheitz, K. Villringer, K.G. Häusler, M. Endres, H.J. Audebert, J.B. Fiebach, C.H. Nolte. Ischemic Stroke: DWI / FLAIR Lesion Pattern Is Associated With Atrial Fibrillation.

- Best Poster Presentation Award -

**Vortrag** am 29.8.2017 auf der Konferenz der Association for Medical Education in Europe (AMEE) in Helsinki. **L.S. Milles**, P. Arends, S. Drees, W. Wurl, T. Hitzblech, H. Peters. Medical students as module co-directors in the Berlin Modular Curriculum of Medicine.

**Vortrag** am 23.9.2017 Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA) in Münster. **L.S. Milles**, P. Arends, S. Drees, W. Wurl, T. Hitzblech, H. Peters.

Wahrnehmung von Studierenden als Modul-Verantwortliche im Modellstudiengang Medizin der Charité.

**Poster** 5/2019 European Stroke Organisation Conference (ESOC) in Mailand. **L.S. Milles**, J. Spieker, A. Schmidt-Pogoda, C. Beuker, D. Strunk, A. Kemmling, J. Minnerup. Intracranial haemorrhage after emergency carotid artery stenting for anterior circulation stroke thrombectomy is associated with worse functional outcome – cohort study.

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt allen Ko-Autoren der Studie. Sie haben diese Arbeit möglich gemacht.

Dr. Erdur danke ich für die geduldige Einarbeitung und seine kompetente Unterstützung beim Überwinden vieler kleiner und großer Hindernisse.

Prof. Nolte danke ich für die Überlassung des Themas, sein Mentoring und seine ansteckende Begeisterung für die Schlaganfallforschung. Seine präzise Arbeitsweise, Exzellenz und Professionalität sind für mich weiter Ansporn.

Ich danke meiner Familie und Christiane für ihre Unterstützung.