

Aus der Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender

Prospektive Untersuchung der Kinetik von potentiellen Biomarkern und serologischen Parametern bei Patienten mit spontanen, nicht-traumatischen Dissektionen der supraaortalen hirnversorgenden Arterien

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Humanmedizin*

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022



vorgelegt von:

Lisa Geerkens

geb. am: 14.05.1992 in Krefeld

Tag der Promotion: 10.08.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

3. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq

Die vorliegende Arbeit ist meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS.....	8
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1 ZUSAMMENFASSUNG	11
1.1 Deutsche Zusammenfassung	11
1.2 Abstract	12
2 EINLEITUNG.....	13
2.1 Anatomie der Arterien.....	13
2.1.1 Tunica intima (Intima).....	14
2.1.2 Tunica media (Media)	14
2.1.3 Tunica externa (Adventitia).....	15
2.2 Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns.....	15
2.2.1 Arteria carotis interna (ACI).....	15
2.2.2 Arteria vertebralis (AV).....	16
2.3 Definition Dissektion	16
2.4 Aktueller Stand der Forschung.....	17
2.4.1 Epidemiologie.....	17
2.4.2 Ätiologie und Pathophysiologie von Dissektionen	18
2.4.3 Vermutliche Risikofaktoren	19
2.4.4 Symptome und Komplikationen.....	22
2.4.5 Diagnostik.....	22
2.4.6 Therapieansätze	23

2.5	Ziel der Arbeit / Fragestellung	26
3	MATERIAL UND METHODE	27
3.1	Studienaufbau	27
3.2	Einschlusskriterien der Studie	27
3.3	Ausschlusskriterien der Studie	27
3.4	Datenerhebung	28
3.4.1	Klinischer Ablauf	30
3.5	Auswertung und statistische Verfahren	31
3.6	Literaturrecherche	31
4	ERGEBNISSE	32
4.1	Vorwort	32
4.2	Demographische Daten	32
4.3	Allgemeiner Teil des Fragebogens	33
4.3.1	Akute Symptome	33
4.3.2	Anamnese	34
4.4	Spezieller Dissektionsfragebogen	47
4.4.1	Lokalisation und klinische Darstellung der Dissektion	51
4.5	T-Zellimmunität	52
4.6	Entzündungswerte im Verlauf	53
4.7	Hormonstatus	57
4.8	Rachenabstrich: PCR	58
4.9	Rachenabstrich: Kultur	59

4.10	Sputum: PCR.....	63
4.11	Sputum: Kultur.....	63
4.12	Sputum: Mikroskopie.....	67
4.13	Saisonale Häufung: Dissektion.....	68
5	DISKUSSION.....	69
5.1	Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung.....	71
5.2	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur.....	71
5.3	Schlussfolgerungen / Konklusionen.....	73
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	74
7	PUBLIKATION / DANKSAGUNG.....	82
7.1	Publikation.....	82
7.2	Danksagung.....	82
8	LEBENS LAUF.....	83
9	ANHANG.....	84
9.1	Patienteninformation.....	84
9.2	Einwilligungserklärung.....	87
9.3	Fragebogen.....	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau von Arterien	14
Abbildung 2: Diagnostik bei Verdacht auf spontane Dissektionen der Halsarterien	23
Abbildung 3: Therapie der extrakraniellen spontanen Dissektionen.....	25
Abbildung 4: BSG (1.Stunde) an d0	56
Abbildung 5: IL-6 an d0	56
Abbildung 6: STH an d0	58
Abbildung 7: Saisonale Häufung bei Dissektionspatienten.....	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienprotokoll Dissektionsstudie	30
Tabelle 2: Demographische Daten von Dissektions- und Kontrollpatienten.....	32
Tabelle 3: Akute Symptome vor Aufnahme in die Studie	33
Tabelle 4: Übersichtstabelle Anamnese.....	35
Tabelle 5: Übersichtstabelle des speziellen Dissektionsfragebogens	47
Tabelle 6: Beziehung von Lokalisation der Dissektion und klinischer Darstellung.....	51
Tabelle 7: Auswertung der T-Zellimmunität	52
Tabelle 8: Auswertung der Entzündungswerte; CRP in mg/l, BSG bei einer Stunde in mm, Leukozyten 10^9 , Procalcitonin in ng/ml und IL-6 in pg/ml.....	54
Tabelle 9: Auswertung des Hormonstatus. Testostern in ng/ml, Progesteron in ng/ml, LH in mIU/ml, FSH in mIU/ml, Prolaktin in μ IU/ml, STH in ng/ml, Oestradiol in pg/ml und ASL in IU/ml	57
Tabelle 10: Auswertung Rachenabstrich PCR.....	58
Tabelle 11: Auswertung Rachenabstrich Kultur.....	59
Tabelle 12: Auswertung Sputum PCR.....	63
Tabelle 13: Auswertung Sputum Kultur	64
Tabelle 14: Auswertung Sputum Mikroskopie	67

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACI	Arteria carotis interna
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASL	Antistreptolysin
AV	Arteria vertebralis
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAD	Cervicale artery dissection
CCA	A. carotis communis
CCT	Cervicale Computertomographie
CD	Cluster of Differentiation
CFP-10	Sezerniertes Protein des Mycobacterium tuberculosis
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	Tag
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ESAT-6	Sezerniertes Protein des Mycobacterium tuberculosis
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting (Durchflusszytometrie)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
ICAD	Internal carotid artery dissection
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramm
LH	Luteinisierendes Hormon
Li-Heparin	Lithium-Heparin
MR	Magnetresonanztomographie
M _{Rang}	Mittlerer Rang
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nervus
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum

Abkürzungsverzeichnis

P.....	<i>Partus</i>
PCR.....	<i>polymerase chain reaction</i>
PPD	<i>Purified Protein Derviate (Tuberkulin)</i>
PTT	<i>Partielle Thromboplastinzeit</i>
sCAD	<i>Spontaneous cervicale artery dissection</i>
SEB.....	<i>Staphylococcus Enterotoxin B</i>
SS	<i>Schwangerschaft</i>
STA.....	<i>superfizielle Temporalarterie</i>
STH.....	<i>Somatotropes Hormon</i>
Tab.....	<i>Tabelle</i>
TFH.....	<i>Thrombozytenfunktionshemmer</i>
TIA.....	<i>Transitorische ischämische Attacke</i>
TNF- α	<i>Tumornekrosefaktor alpha</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund: Dissektionen der hirnversorgenden Arterien sind für eine Vielzahl von Hirninfarkten im jungen bis mittleren Lebensalter verantwortlich. Jedoch ist deren Ursache bisher noch unzureichend geklärt und Gegenstand der aktuellen Forschung.

Zielsetzung: Diese Studie soll eine potentiell ursächliche Noxe anhand Analysen von Entzündungswerten, wie das C reaktive Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Procalcitonin und die Leukozytenzahl sowie die Analyse des Hormonstatus, des Antistreptolysins (ASL), der T-Zellimmunität sowie die zusätzliche Analyse von Rachenabstriche und Sputumproben über einen Zeitraum von 90 Tagen nach Auftreten einer akuten Dissektion im Vergleich zur Kontrollgruppe identifizieren. Zusätzlich sollen mittels eines Fragebogens potentielle Risikofaktoren ermittelt werden.

Methoden: Die Zwischenauswertung der prospektiv-multizentrischen Studie untersucht die ersten 15 Patienten mit extraduralen cervicalen Dissektionen. Dem gegenüber gestellt sind 15 geschlechts-gematchten sowie alters-gematchten Kontrollpatienten mit Hirninfarkten anderer Ursache und lediglich lokalen Symptomen, wie Kopfschmerzen oder Myalgien. Die Untersuchung wird mit einem erstellten Fragebogen und wiederholten Blutentnahmen im Verlauf von 90 Tagen durchgeführt.

Ergebnisse: Es zeigen sich bei den Dissektionspatienten eine erhöhte BSG ($p=0,035$) und IL-6 ($p=0,036$) Werte am Aufnahmetag, jedoch nicht im weiteren Verlauf. Außerdem zeigt sich das Somatotrope Hormon (STH) bei den Dissektionspatienten am Aufnahmetag erhöht ($p=0,018$). Die Lokalisation der Dissektion ist hier ausschlaggebend für die schwere der klinischen Symptomatik. Patienten mit einer Dissektion der A. carotis interna (ACI) auf der linken Seite zeigen in unserer Untersuchung einen manifesten Hirninfarkt und Patienten mit einer Dissektion auf der rechten Seite lediglich lokale Symptome ($p=0,002$).

Schlussfolgerung: Zusammenfassend zeigt die erste Zwischenanalyse der Entzündungswerte bei den Dissektionspatienten am Tag der Aufnahme im Gegensatz zu der Kontrollgruppe eine signifikante Erhöhung der BSG, des IL-6 Wertes und des STH auf, sodass eine akute Infektion bzw. Entzündung an der Entstehung einer cervicalen Dissektion beteiligt sein kann.

1.2 Abstract

Background: Cervical dissections are responsible for many cerebral infarctions in young to middle age. Unfortunately, their cause is still insufficiently understood and is the subject of current research.

Objective: This study aims to identify a potential causative noxious agent by analysis of inflammatory values such as CRP, IL-6, ESR, procalcitonin and leukocyte count as well as hormone status, ASL, T cell immunity, throat swabs and sputum samples over a period of 90 days after the onset of acute dissection compared to the control group. In addition, a questionnaire will be used to identify potential risk factors.

Subjects and Methods: The interim analysis of the prospective multicenter study examines the first 15 patients with extradural cervical artery dissections. This is contrasted with 15 sex-matched and age-matched control patients with stroke of other causes and only local symptoms, such as headache or myalgia. The study is performed with a questionnaire and repeated blood sampling over 90 days.

Results: Elevated BSG ($p=0,035$) and IL-6 ($p=0,036$) values were seen on the day of admission in dissection patients, but not later. In addition, an increased STH ($p=0,018$) was observed in dissection patients on the day of admission. Here, the localization of the dissection was decisive for the severity of the clinical symptoms. In our study patients with ICADs (internal carotid dissection) on the left side showed manifest strokes and patients with ICADs on the right side showed only locale symptoms ($p=0,002$).

Conclusion: In conclusion, the analysis of inflammation levels in the dissection patients on the day of admission, in contrast to the control group, reveals a significant increase in ESR, IL-6 level, and STH. Thus, acute infection or inflammation may be involved in the development of cervical dissection.

2 Einleitung

In dieser Arbeit geht es um eine prospektive Untersuchung der Kinetik von serologischen Parametern im Krankheitsverlauf über 90 Tage bei Patienten mit spontanen, nicht-traumatischen Dissektionen der supraaortalen hirnversorgenden Arterien (A. vertebralis und A. carotis interna). Durch diese Arbeit soll eine mögliche ursächliche oder mitverantwortliche Noxe (Inflammation, spezifische Infektion, hormonelle Dysregulation oder autoimmune Prozesse) identifiziert werden, welche das Entstehen einer Dissektion begünstigt. Dissektionen der hirnversorgenden Arterien sind vor allem im jungen bis mittleren Lebensalter (<50 Jahre) für Hirninfarkte, welche mit schweren bis tödliche Verläufe einhergehen können, verantwortlich. Jedoch konnte bis jetzt bei Patienten ohne primäre genetische Ursache für Dissektionen, wie beispielsweise ein bekanntes Marfan-Syndrom (betrifft lediglich ca. 0,5-2 % der Fälle) noch keine andere Ursache für cervikale arterielle Dissektionen (CAD) detektiert werden (ARNOLD et al., 2006; SCHIEVINK et al., 1998b). Auf Grund dessen existiert auch kein kausaler Therapieansatz. Diese Arbeit versucht durch das Erkennen von signifikant verschiedenen kinetischen Mustern von Serologien und Biomarkern, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Hirninfarkt oder transitorisch ischämischen Attacke (TIA) anderer Genese sowie mit lediglich muskuloskelettalen Beschwerden ohne neurologischen Ausfällen, einer möglichen Ätiologie näher zu kommen.

2.1 Anatomie der Arterien

Arterielle Gefäße weisen charakteristisch einen dreischichtigen Wandaufbau vor. Die innerste Schicht ist die Tunica intima (Intima), die mittlere Schicht die Tunica media (Media) und die äußerste Schicht wird als Tunica externa (Adventitia) bezeichnet (Abb.1). Je nach Lokalisation und Funktion lassen sich histologisch verschiedene Typen von Arterien unterscheiden. Einmal Arterien vom elastischen Typ, vorwiegend herznahe Gefäße, welche für die Windkesselfunktion verantwortlich sind. Zum anderen Arterien vom muskulären Typ, welcher besonders herzferne Gefäße charakterisiert, wie z.B. Extremitätenarterien (AMANN-VESTI, THALHAMMER, 2015).

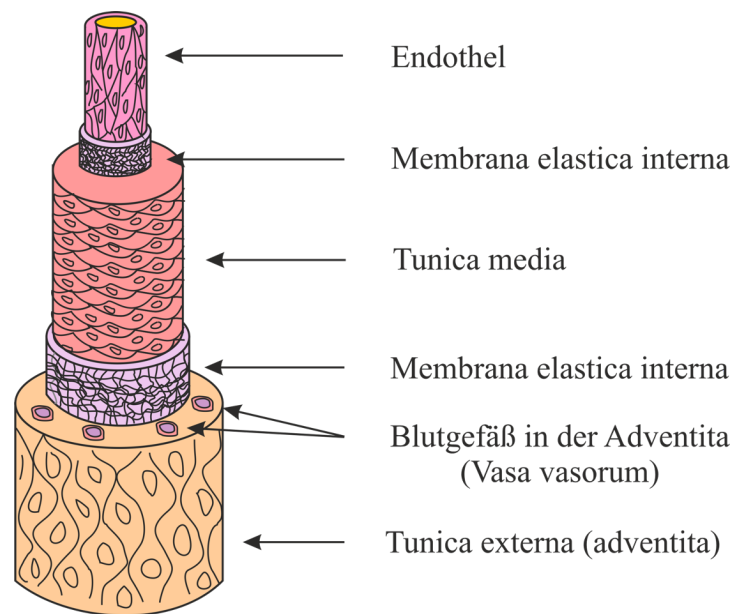


Abbildung 1: Aufbau von Arterien

(SCHÜNKE et al., 2011)

2.1.1 Tunica intima (Intima)

Die Tunica intima besteht aus einer Lage oval geformter Endothelzellen. Diese sind in Längsrichtung des Gefäßes ausgerichtet und kleiden das Gefäßlumen aus. Zudem kommt dem Endothel die Aufgabe des Stoffaustausches zuteil. Die zwei inneren Drittel der Gefäßwand großer Gefäße werden dabei vom Lumen her ernährt und das äußere Drittel durch gefäßeigene Gefäße, die Vasa vasorum. Die Tunica media besteht zudem noch aus einer subendothelialen Schicht aus Proteoglykanen, Fibronektin und Elastin. In diese sind kollagene Fasern und glatte Muskelzellen eingebettet. Nach außen wird die Tunica intima zur Tunica media durch eine feine Schicht aus elastischen Fasern, der Lamina elastica interna, begrenzt (AMANN-VESTI, THALHAMMER, 2015).

2.1.2 Tunica media (Media)

Die Tunica media ist deutlich dicker als die Tunica intima. Deren Aufbau hängt stark von der Aufgabe und Größe des Gefäßes ab. In den großen, herznahen Gefäßen überwiegen die elastischen Fasern auf Grund der Windkesselfunktion. In den Extremitätenarterien überwiegen die glatten Muskelzellen innerhalb der Tunica media, um ihrer Transportfunktion gerecht zu werden (AMANN-VESTI, THALHAMMER, 2015).

2.1.3 Tunica externa (Adventitia)

Die Tunica externa besteht aus Bindegewebe und stellt die Verbindung zwischen Gefäßen und umgebendem Gewebe her. Eine Aufgabe ist unter anderem Kräfteinwirkungen von außen aufzufangen (AMANN-VESTI, THALHAMMER, 2015).

2.2 Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns

Die Blutversorgung des Gehirns entspringt aus vier großen extrakraniellen Arterien, die rechte und linke A. carotis interna (ACI) sowie die rechte und linke A. vertebralis (AV). Der Zusammenschluss der Stromgebiete dieser vier Arterien, ein großer Anastomosenkreis an der Schädelbasis, wird Circulus arteriosus cerebri/Willisii genannt (TREPEL, 2015).

2.2.1 Arteria carotis interna (ACI)

Die A. carotis communis teilt sich jeweils in eine A. carotis externa und A. carotis interna (ACI) auf. Die ACI zieht durch den Canalis caroticus des Felsenbeins, ohne einen Ast abzugeben, und tritt dann durch den Sinus cavernosus, S-förmig lateral der Hypophyse, in die Schädelhöhle ein. Nach dem Sinus cavernosus gibt die ACI kleine Äste im Subarachnoidalraum ab. Auf Höhe der Substantia perforata anterior des Frontalhirns findet die Aufteilung in die A. cerebri anterior und A. cerebri media statt. Dabei ist eine Einteilung des Verlaufs der ACI in vier Abschnitte möglich, die Pars cervicalis (vom Anfang bis zur Schädelbasis), die Pars petrosa (Verlauf durch die Schädelbasis), die Pars cavernosa (Verlauf durch den Sinus cavernosus) und die Pars cerebri (nach Verlassen des Sinus cavernosus bis zur Aufteilung in die A. cerebri anterior und media). Zudem existieren verschiedene klinische Einteilungen. Überwiegend wird hier die Einteilung in sieben Segmente (von proximal nach distal: C1-C7) verwendet. Die ACI versorgt einen Großteil des Temporallappens und des Diencephalons sowie den Frontallappen, Parietallappen, das Auge und die Hypophyse (TREPEL, 2015).

2.2.2 Arteria vertebralis (AV)

Aus der A. subclavia entspringt als erster Ast die A. vertebralis (AV) und verläuft durch die Querfortsatzlöcher der Wirbelkörper bis zum Atlas. Dort tritt sie zwischen diesem und dem Okzipitalknochen in das obere Ende des Wirbelkanals ein. Auf Grund der großen Bewegungsumfänge in den oberen Cervikalwirbeln hat die AV einen stark gewundenen Verlauf, wodurch eine Überdehnung vorgebeugt wird. Die AV zieht lateral der Medulla oblongata durch das Foramen magnum in die Schädelhöhle und vereinigt sich am Unterrand der Brücke mit der AV der Gegenseite zur A. basilaris. Die A. basilaris zieht anschließend in der Medianebene am Pons entlang und an dessen Oberrand findet dann die Aufteilung in die beiden Aa. cerebri posteriores statt. Diese versorgen den Okzipital- und zum Teil auch den Temporallappen der jeweiligen Seite (TREPPEL, 2015).

2.3 Definition Dissektion

Unter arterieller Dissektion wird ein longitudinales Aufspalten der Arterienwand, verursacht durch eine intramurale Blutung, verstanden. Pathognomonische Zeichen einer Dissektion sind ein murales Wandhämatom, ein Intima-Einriss oder auch ein doppeltes arterielles Lumen. Dies kann zu ernsthaften Komplikationen führen, wie z.B. zu cerebralen Ischämien oder Subarachnoidalblutungen (GROND-GINSBACH et al., 2010). Dissektionen können nach schweren traumatischen Ereignissen, wie z.B. Hochgeschwindigkeitsverkehrsunfällen, entstehen. Jedoch lässt sich in den meisten Fällen (> 90%) kein auslösendes Ereignis ermitteln (GALYFOS et al., 2016; URASYANANDANA et al., 2018). Hier spricht man dann im Allgemeinen von spontanen Dissektionen. Diese treten vornehmlich ohne erkennbare Ursache auf oder nach sogenannten Bagatelltraumata der Halsarterien (DITTRICH et al., 2007a; DITTRICH et al., 2007b; ENGELTER et al., 2013). In nur 0,5-2% der Fälle können monogenetische Erkrankungen (z.B. Ehler-Danlos-Syndrom oder Marfan-Syndrom) als Ursache für spontane cervikale Dissektionen detektiert werden (ARNOLD et al., 2006; SCHIEVINK et al., 1998b). Im Folgenden bezieht sich diese Arbeit und alle genannten Zahlen lediglich auf spontane Dissektionen der hirnversorgenden Arterien.

2.4 Aktueller Stand der Forschung

2.4.1 Epidemiologie

Eine spontane Gefäßdissektion der hirnversorgenden Arterien ist eine von der Arteriosklerose unabhängige Gefäßwandschädigung. Vermutet wird eine Inzidenz von etwa 2,6-2,9/100.000 pro Jahr der Dissektionen der A. carotis interna und für die Vertebralarterie etwas niedriger bei etwa 1,5/100.000 pro Jahr (GIROUD et al., 1994; SCHIEVINK, 2001; SCHIEVINK et al., 1993). Damit zählen Dissektionen der hirnversorgenden Arterien eher zu den selteneren Erkrankungen und machen nur rund 2-3% von allen ischämischen Schlaganfällen aus (AHL et al., 2004; GIROUD et al., 1994; SCHIEVINK et al., 1994). Jedoch stellen sie eine häufige Ursache für Hirninfarkte (10-25%) bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre) dar (BOGOUSSLAVSKY et al., 1987; CRONQVIST et al., 1986). Bei spontanen cervical arteriellen Dissektionen (sCAD) liegt das mittlere Alter zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Wo hingegen die Patienten mit ausschließlich intrakranieller Gefäßdissektion mit einem mittleren Alter von 50,4 Jahren (47 – 61 Jahren) etwas älter sind (DEBETTE et al., 2015a). Eine bildmorphologische Unterteilung in drei Hauptformen der cervicalen arteriellen Dissektion (CAD) ist möglich. Stenosen machen bei cervicalen Dissektionen den größten Anteil von ca. 48% aus. Danach folgen Okklusionen mit einem Anteil von 35% und Pseudoaneurysmata mit einem Anteil von 17%. 56% der CAD-Patienten weisen cerebrale Ischämien in der Bildgebung auf. Dabei scheinen die Vertebralarterien wesentlich häufiger Infarkte zu verursachen als die internen Karotiden (83% versus 47%, $p=0,016$) (LEE et al., 2006). Besonders in den ersten 4-6 Wochen nach dem Auftreten einer Dissektion besteht ein erhöhtes Rezidivrisiko von etwa 20-25% für die Ausbildung weiterer Dissektionen bisher nicht betroffener Halsgefäße (BARACCHINI et al., 2010; DITTRICH et al., 2007b). Danach scheint das Rezidivrisiko, bei fehlenden Risikofaktor, wie vaskuläres Ehler-Danlos-Syndrom oder positive Familienanamnese, deutlich abzusinken. Das Rezidivrisiko liegt nach der Postakutphase nur noch bei ca. 3-8% für eine weitere Dissektion. (BARACCHINI et al., 2010; BASSETTI et al., 1996; DITTRICH et al., 2007b; GUILLON et al., 1999; SCHIEVINK et al., 1994). Hier unterscheidet sich das Risiko zwischen dem Rezidiv eines Hirninfarktes und einer weiteren Dissektion. Im Langzeit-Follow-Up ist in Beobachtungsstudien die Häufigkeit für erneute Hirninfarkte auf Grund residualer Gefäßpathologien, je nach Beobachtungszeitraum, nämlich mit 2-16% etwas höher. Nach dem ersten Jahr scheint aber auch das Rezidivrisiko für erneute Hirninfarkte deutlich zu sinken und sich dem der Normalbevölkerung wieder anzunähern (GUILLON et al., 1999; WEIMAR et al., 2010).

2.4.2 Ätiologie und Pathophysiologie von Dissektionen

Sowohl die Ätiologie als auch die Pathophysiologie von sCAD sind immer noch unzureichend geklärt. Bei nur einer Minderheit der Patienten (in 0,5-2% der Fälle) können monogenetische Erkrankungen als Ursache für sCAD detektiert werden, wie z.B. das Ehler-Danlos-Syndrom (Mutation im COL3A1 Gen) und das Marfan-Syndrom (Mutation im Fibrillin-1 Gen) (ADHAM et al., 2021; ARNOLD et al., 2006; SCHIEVINK et al., 1998b). Zur Erklärung der Pathogenese der sCAD wird meist ein zweistufiges Modell diskutiert. Zuerst wird das Vorliegen einer prädisponierenden Arteriopathie, wie einer möglicherweise genetisch bedingten Bindegewebsschwäche oder einer Inflammation, angenommen. Völker et al. untersuchen lichtmikroskopisch sowie elektronenmikroskopisch Biopsien der distalen superfizialen Temporalarterie (STA) von 9 Patienten mit sCAD und vergleichen diese mit zwei Kontroll-Biopsien sowie neun Autopsie-Biopsien. Hier zeigen sieben von neun sCAD-Biopsien eine Bindegewebsschwächung mit Rissbildung an der Kreuzung zwischen Tunica Media und Tunica Adventitia sowie Erythrozyteninfiltration in acht von neun sCAD-Biopsien. In den Kontrollbiopsien war jedoch keine dieser Veränderung zu sehen. Woraufhin Völker et al. auf eine generalisierte Arteriopathie hindeuten, die zu einer Beeinträchtigung der Stabilität der Arterienwand bei sCAD führt (VOLKER et al., 2005). Die zugrundeliegende Arteriopathie zeigt sich auch bei der Analyse von distalen STA von sCAD-Patienten gegenüber Unfallopfer. Hierbei kann bei allen Biopsien der sCAD-Patienten eine pathologische Veränderung (vakuoläre Degeneration/Schaumzellen, Rissbildung mit Neoangiogenese, mikroskopischer Erythrozyteninfiltration in das Bindegewebe und/oder Mikrohämatom), vor allem in der Tunica Adventitia sowie der Tunica Media, detektiert werden. Völker et al. schlagen, auf Grund ihrer STA-Analysen, ein pathogenetisches Modell der sCAD vor. Hierbei soll es zuerst zu einer Degeneration der arteriellen Tunica Media und Tunica Adventitia kommen, vor allem entlang der Media/Adventitia Grenze mit dem Zerfall von Zellen, Rissbildung und kapillare Neoangiogenese. Als Primäreignis ist hier die Schaumzellenformation möglich. Ein Efflux von kleineren Mengen an Erythrozyten in das Gebiet der Schaumzellen mittels einer Leckage von neoangiogenetischen Kapillaren ist als zweites Ereignis beschrieben. Das dritte Ereignis sind weitere Störungen der neoangiogenetischen Kapillaren, die zu Mikrohämatomen führen. Darauf folgt eine Erweiterung des Hämatoms durch konsekutive Ruptur vieler neoangiogenetischer Kapillaren und schließlich kleinerer Arterien nach einem Dominoeffekt. Die mechanischen Kräfte, die auf die geschwächte Arterienwand einwirken, verursachen schließlich die volle sCAD. Dieser Schritt kann durch bekannte Triggerfaktoren, wie z.B. ein leichtes Trauma am Hals oder eine systemische Entzündung, erklärt

werden. Als Letztes kann die Dissektion entweder auf ein Wandhämatom beschränkt bleiben oder zu einem Riss der Intima führen, wodurch ein Intima-Flap entsteht und ein weiterer Zufluss des arteriellen Blutes zu einem falschen Lumen führt (VOLKER et al., 2011). Eine Ultraschall-Studie von 2000 zeigt einen signifikanten Unterschied des relativen Durchmessers der A. carotis communis (CCA), definiert als $(\text{systolischer CCA-Durchmesser} - \text{diastolischer CCA-Durchmesser}) / \text{diastolischer CCA-Durchmesser}$ in Prozent, von Dissektionspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten. Dies verstärkt die Hypothese einer möglicherweise zugrunde liegenden Arteriopathie, die im Zusammenhang mit einem Defekt der Extrazellulärmatrix der Arterienwand stehen kann (GUILLON et al., 2000).

2.4.3 Vermutliche Risikofaktoren

In bisher nur wenigen Untersuchungen wurde versucht, primär ursächliche (und idealerweise behandelbare) Risikofaktoren vor oder zu Beginn einer akuten arteriellen Dissektion zu identifizieren. Überwiegend retrospektive Studien erbringen widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich des Vorliegens von Risikofaktoren. Arterielle Hypertonie wird als ein möglicher Risikofaktor für CAD diskutiert (PEZZINI et al., 2006). Auch eine Hypercholesterinämie wird vermehrt mit Dissektionen der A. carotis interna mit Ischämien in Verbindung gebracht (BAUMGARTNER et al., 2001). In einigen Fällen werden auch leichtgradige Traumata als extrinsische Risikofaktoren beschrieben, wie z.B. chiropraktische Behandlungen (ALMUAIGEL et al., 2020; DITTRICH et al., 2007a) oder zahnärztliche Behandlungen (DELGADO et al., 2015). Schwere stumpfe oder penetrierende Weichteiltraumata finden sich nur in einer Minderheit der Fälle, welche jedoch dann zu den traumatischen Dissektionen gezählt werden. Bei den meisten lässt sich jedoch keinerlei Traumatisierung feststellen. In diesem Fall wird im Allgemeinen von spontanen Dissektionen gesprochen. Aktuell wird nach einer genetischen Prädisposition bei Vorliegen von Cervikalarteriendissektionen gefahndet, so scheinen Variationen des Genlocus PHACTR1 eine größere Bedeutung bei Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Migräne und Cervikalarteriendissektion zuzukommen, obgleich eine monogene Ätiologie nicht zu erwarten ist (DEBETTE et al., 2015b). Auch der MTHFR-677TT-Genotyp ist assoziiert mit dem Vorliegen einer CAD, wobei die Mehrheit der genetischen Assoziationsstudien negative oder widersprüchliche Ergebnisse erbringen (PEZZINI et al., 2002). The Italian Project untersucht junge Patienten mit ischämischen Hirninfarkten von 2000 bis 2015 und vergleicht dabei das Vorliegen von CAD und Migräne als Risikofaktor in der Vorgeschichte. Dabei scheint vor allem die Migräne ohne Aura stark mit CAD assoziiert zu sein. Diesen Zusammenhang zeigen auch bereits ähnliche Fall-Kontroll-Studien (DE GIULI et al., 2017;

GARG et al., 2020; METSO et al., 2012). Daghals et al. beobachten in ihrer aktuellen Studie eine genomweite genetische Korrelation zwischen CAD und Migräne, ebenfalls insbesondere bei der Migräne ohne Aura. Hierzu wurden 4 Analysestrategien zur Hilfe genommen um genetische Beziehungen u.a. zwischen CAD und Migräne zu untersuchen. Eine Korrelation zeigt sich vor allem bei rs6693567 (ADAMTSL4/ECM1), rs11187838 (PLCE1) und rs7940646 (MRVI1). Die Mendelsche Randomisierung bestätigt darüber hinaus einen potenziellen kausalen Einfluss von Migräne auf CAD (Odds Ratio [95% Konfidenzintervall] pro Verdopplung der Migräneprävalenz = 1,69 [1,24-2,3], p = 0,0009) mit konkordantem Risiko. Es zeigt sich dabei jedoch gleichzeitig einen schützenden Effekt für Schlaganfälle der großen Arterien (0,86 [0,76-0,96], p = 0,0067). Zusammenfassend zeigt die Studie sowohl genomweit als auch an spezifischen Genloci eine starke Korrelationen zwischen CAD und Migräne, sodass ein ähnlicher biologischer Mechanismus und damit einhergehend ein gemeinsames genetisches Risiko für CAD und Migräne diskutiert werden kann (DAGHALS et al., 2022). Eine Studie von 2010 zeigt Resultate, die vermuten lassen, dass ältere Patienten mit männlichem Geschlecht als auch Rauchen in der Anamnese mit Dissektionen der A. vertebralis womöglich ein höheres Risiko für Ischämien aufweisen (ARNOLD et al., 2010). Kleine Studien zeigen immer wieder Hinweise auf eine lokale oder systemische Infektion. Beispielsweise weisen Patienten mit ischämischen Hirninfarkt bei dem Vorliegen einer Dissektion höhere Raten an Leukozytose (38,4% vs. 23%; p<0,001) auf als Patienten mit anderen Ursachen für Hirninfarkte (GRONDGINSBACH et al., 2013). Auch die Analyse von sCAD versus traumatischen CAD zeigt, sowohl initial als auch im weiteren Krankenhausverlauf, eine signifikant höhere Rate an Leukozytose, Leukozytenzahl und CRP Level (FORSTER et al., 2006). Pelz et al. konnten ebenfalls in einer univariaten Analyse eine Erhöhung der Leukozytenzahl ($9,2 \pm 3,2$ vs. $7,9 \pm 2,2$, $\times 10^9/l$) sowie eine Erhöhung der Thrombozytenzahl (252 ± 52 vs. 229 ± 64 $\times 10^9/l$), verkürzte aPTT-Zeit ($28,0 \pm 3,5$ vs. $29,9 \pm 3,6$ s) und reduzierte D-Dimer ($0,44 \pm 0,29$ vs. $0,76 \pm 0,73$ mg/ml) feststellen. Wobei jedoch nur die verkürzte aPTT-Zeit auch in multiplen Regressionsanalysen eine statistische Signifikanz aufweist (PELZ et al., 2018). Eine andere Studie wiederum zeigt ebenfalls ein erhöhtes CRP-Level in der Postakutphase. Da das CRP möglicherweise zur endothelialen Dysfunktion beiträgt, wäre ein inflammatorischer Mechanismus als ein Einfluss der Pathogenese der sCAD ein möglicher Erklärungsansatz (GENIUS et al., 2005). Eine erhöhte Freisetzung von Zytokinen, wie IL-8 und möglicherweise auch IL-6 und TNF- α , wird ebenfalls beschrieben, was wahrscheinlich zu ischämischen Schlaganfällen bei jungen Patienten unter 50 Jahren beitragen kann, jedoch nicht bei Patienten mit CAD auftritt (GRAU et al., 2001). Eine aktuelle Proteomik basierende Studie konnte insgesamt 130 unterschiedlich exprimierte

Proteine im Serum mit Hilfe eines iTRAQ-basierten proteomischen Ansatzes bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall sowohl mit und als auch ohne CAD identifizieren. Die meisten dieser Proteine sind in Entzündungsreaktionen, dem Fettstoffwechsel und in der Gerinnungskaskaden beteiligt. Durch eine zusätzliche ELISA-Validierung konnten davon nochmal sechs Proteine, das Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP), das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül 1 (VCAM1), Ficolin-2 (FCN2), Fibulin-1 (FBLN1), Apolipoprotein C-I (APOC-I) und Apolipoprotein B (APOB) gefunden werden, die bei den CAD-Patienten im Vergleich zu Patienten mit ischämischen Schlaganfällen ohne CAD ein signifikant erhöhtes Expressionsniveau vorwiesen. Ein Panel bestehend aus den sechs Proteinen zeigte in dieser Untersuchung eine höhere Sensitivität (100 %) und Spezifität (100 %) auf als die sechs Proteine einzeln. Dieses Panel wird als möglicher Biomarker für CAD diskutiert. Darüber hinaus bekräftigt dies, dass ein Entzündungsprozess an der Beteiligung der Pathophysiologie der cervikalen arteriellen Dissektion sehr wahrscheinlich ist (YANG et al., 2020). In zwei aktuellen Fallberichten wurde von Dissektionen der Vertebralarterien berichtet, die das Bild einer Meningitis mit vorübergehendem Fieber, milder Liquorpleozytose und einer Eiweißerhöhung im Liquor ohne entsprechenden Erregernachweis zeigten. Die Autoren geben an, dass eine milde, aber nachweisbare, neuroinflammatorische Reaktion der Arterienwand als Ursache der Dissektionen möglich sein kann (KIM et al., 2020). Bei der Untersuchung zweier Gruppen (CAD versus Non-CAD ischaemic stroke) im Hinblick auf Infektionen 30 Tage vor dem Auftreten des ischämischen Events und dem Gebrauch von möglichen Antibiotika weist die Einnahme von Fluorchinolonen ein doppelt erhöhtes Risiko für die Gruppe mit CAD auf (DEL ZOTTO, PEZZINI, 2019). Bildgebend ist bei Patienten mit sCAD eine Gefäßwandinflammation mittels perivaskulärem Kontrastmitelenhancement im hochauflösenden MRT oder ein gesteigertes ¹⁸F-(fluorodesoxyglucose)-uptake mittels PET-CT darstellbar. Hierbei scheint für eine Subgruppe das Risiko für das Vorliegen oder Entwickeln multipler Dissektionen erhöht zu sein (PFEFFERKORN et al., 2011). Zudem zeigt sich eine saisonale Häufung in den kälteren Monaten von sCAD (GUILLON et al., 2003; KLOSS et al., 2012; PACIARONI et al., 2006; SCHIEVINK et al., 1998a; THOMAS et al., 2017). Dies würde unsere These einer inflammatorischen Beteiligung, getriggert durch eine mögliche Infektion durch Influenzaviren oder auch Infektionen des oberen Atemweges, ebenfalls stützen. Diese können die Gefäßwand durch Aktivierung von pro-inflammatorischen Zytokinen, Proteasen oder auch freien Radikalen schädigen (GRAU et al., 1999).

2.4.4 Symptome und Komplikationen

Je nach betroffener Arterie, A. carotis interna (ACI) oder A. vertebralis (AV), treten zum Teil verschiedene klinische Symptome auf. In prospektiven Studien bezüglich der klinischen Manifestation der sCAD der ACI kommt es bei ca. dreiviertel der Fälle zu ischämischen Ereignissen, wie z.B. einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA, $\leq 24\text{h}$) in 15-16% der ischämischen Ereignisse, einem manifesten ischämischen Hirninfarkt ($> 24\text{h}$) in 80-84% der ischämischen Ereignisse, einem Retinainfarkt ($> 24\text{h}$) in 3% der ischämischen Ereignissen oder einem Amaurosis fugax ($\leq 24\text{h}$) in 3,6% der ischämischen Ereignissen (BAUMGARTNER et al., 2001; BAUMGARTNER, BOGOUSSLAVSKY, 2005). Als lokale klinische Manifestation einer sCAD der ACI wurde das Horner-Syndrom, welches aus der Kombination von ipsilateraler Ptosis, Miosis und Enophthalmus besteht, in über 25% der Fälle beobachtet (LEE et al., 2006; SHANKAR KIKKERI et al., 2018). Außerdem werden Hirnnervenläsionen beobachtet, die sich in 8-16% der Fälle präsentieren. Die unteren Hirnnerven IX-XII sind dabei am häufigsten betroffen, insbesondere eine N. hypoglossus-Läsion. Zudem werden vorübergehende Paresen der Augenmuskulatur (Hirnnerven III, IV und VI) und der Trigeminusnerven beobachtet und einen pulsatilen Tinnitus kann in 16-27% der Fälle beobachtet werden (BAUMGARTNER et al., 2001; BAUMGARTNER, BOGOUSSLAVSKY, 2005). In einer Fallstudie wurde außerdem ein simultanes Auftreten von Amaurosis fugax und Dysgeusie bei einer bilateralen ACI Dissektion beschrieben (BAKER et al., 2020). In einer prospektiven Studie von Arnold et al. werden die klinischen Merkmale einer spontanen Dissektion der AV untersucht. Hier sind 195 sCAD der AV eingeschlossen worden. Das klinische Erscheinungsbild wies vor allem ischämische Schlaganfälle (67%), eine TIA (10%) und okzipitaler Kopf- und/oder Halsschmerzen allein (12%) auf. Aber auch eine Subarachnoidalblutung (2%), sensomotorische cervikale Radikulopathien (1%) sowie einen pulsatilen Tinnitus ist dokumentiert wurden (ARNOLD et al., 2006). In ca. 80% der Fälle manifestiert sich eine sCAD, sowohl der A. carotis interna als auch der A. vertebralis, jedoch mit ipsilateralen Nacken-, Kopf- und/oder Gesichtsschmerzen (LEE et al., 2006).

2.4.5 Diagnostik

Die CT-Angiographie war früher der Goldstandard, um Dissektionen der hirnversorgenden Arterien zu diagnostizieren. Nach und nach löste jedoch zunehmend die MR-Angiographie diese als Goldstandard ab (LEE et al., 2006). Diagnostisch ist das intramurale Hämatom regelhaft als hyperintenses sichelförmiges Signal kernspintomographisch in fettsupprimierten axial Sequenzen mit hoher Sensitivität darstellbar (DEBETTE et al., 2015a). Die CT-Angiographie bleibt

weiterhin eine gute Alternative zur MR Diagnostik mit einer Sensitivität von 92-100% (LECLERC et al., 1996) und wird auch der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) vorgezogen, da diese weniger invasiv ist. Die extra- und transkranielle Farb-Duplexsonographie dient der supportiven Diagnostik und Verlaufskontrolle (Hämodynamik, Rekanalisation, Rezidiv). Zusammenfassend empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie folgenden Clinical Pathway (Abb. 2): Nach eingehender Anamnese und klinischer Untersuchung soll initial eine MR-Diagnostik (1,5 oder 3 T kontrastmittelgestützte MR-Angiographie und eine T1 gewichtete, fettsupprimierte axiale Sequenz der Halsweichteile) durchgeführt werden. Bei Kontraindikationen oder nicht Verfügbarkeit kann alternativ eine CT-Diagnostik (CCT mit CT-Angiographie) durchgeführt werden. Sollte diese Bildgebungen keine eindeutigen Ergebnisse liefern, kann eine DSA gemacht werden. Parallel dazu erfolgt eine sonographische Untersuchung der hirnversorgenden Arterien. Die Sonographie dient auch im Weiteren zur Verlaufsdiagnostik und zur Überwachung der Hämodynamik (RINGELSTEIN, DITTRICH, 2016).

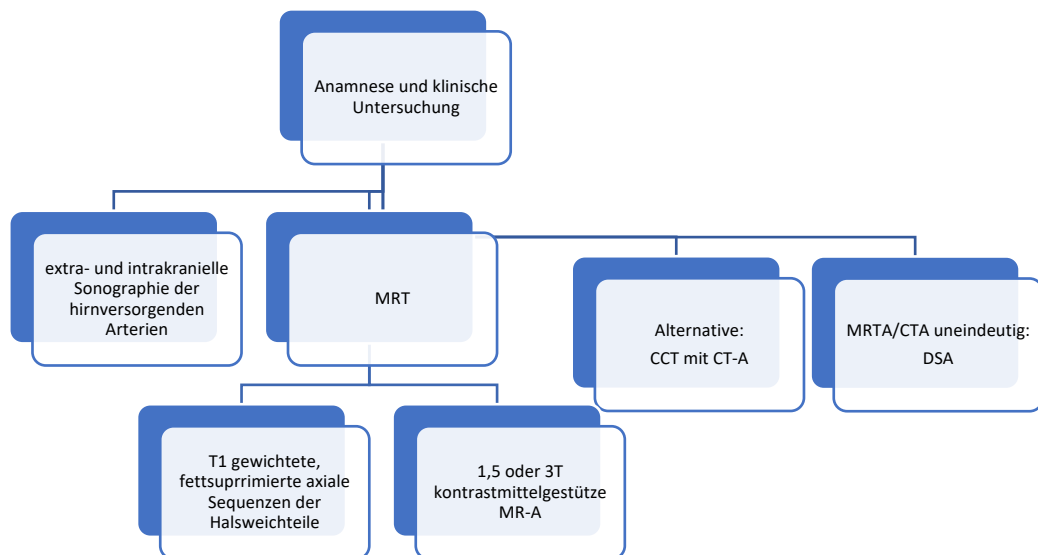


Abbildung 2: Diagnostik bei Verdacht auf spontane Dissektionen der Halsarterien
(RINGELSTEIN, DITTRICH, 2016)

2.4.6 Therapieansätze

Da Dissektionen der hirnversorgenden Arterien ein Hirninfarktrisiko aufweisen, ist sowohl eine primär- als auch eine sekundärprophylaktische Therapie notwendig. Als Akuttherapie kann bei zerebralen Ischämien innerhalb des bekannten Lysezeitfenster von 4,5h bis maximal 6h eine systemische Thrombolysetherapie durchgeführt werden (RINGELSTEIN, DITTRICH, 2016). Dabei sei das Komplikationsrisiko für CAD Patienten im Vergleich zu Hirninfarkt Patienten

anderer Ursache nicht wesentlich erhöht, sowohl für die intravenöse als auch für die intraarterielle Thrombolysetherapie. Wobei es jedoch bezüglich der intraarteriellen Thrombolysetherapie weniger aussagekräftige Daten gibt (ARNOLD et al., 2002; ENGELTER et al., 2009; ZINKSTOK et al., 2011). Die anschließende sekundärprophylaktische Therapie erfolgt mit Thrombozytenfunktionshemmern (TFH). Bei einigen Kriterien, wie z.B. bei rezidivierenden embolischen Hirninfarkten trotz TFH Therapie, Mikroemboliesignalen im transkraniellen Ultraschall oder auch Pseudookklusionen mit starker poststenotischer Flussregulationen (sogenanntem Low-Flow) kann eine Antikoagulation erfolgen, initial mit unfraktioniertem Heparin (Ziel-PTT: 50-70s) oder mit niedermolekularem Heparin in der entsprechenden therapeutischen Dosierung. In der Postakutphase empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie dann jedoch eine Umstellung auf einen oralen Vitamin-K-Antagonisten mit einem Ziel INR von 2-3 (RINGELSTEIN, DITTRICH, 2016). Der Vergleich bezüglich der beiden sekundärprophylaktischen Therapien (TFH oder Antikoagulation) zeigt bisher keinen wesentlichen Unterschied in Bezug auf das Infarktrisiko als auch das Blutungsrisiko (GEORGIADIS et al., 2009; MARKUS et al., 2015). Die Rekanalisierungsrate für Dissektionen der hirnversorgenden Arterien sind in der Literatur bei 60% innerhalb der ersten sechs Monaten angegeben (NEDELTCHEV et al., 2009). Auf Grund dessen erfolgt die sekundärprophylaktische Therapie zunächst für eine Dauer von sechs Monaten sowohl für Patienten mit erlittenen Hirninfarkt als auch für Patienten mit ausschließlich lokaler Symptomatik. Bei bestehenden disponierenden Faktoren, wie z.B. eine positive Familienanamnese, fibromuskuläre Dysplasie oder das vaskulären Ehler-Danlos Syndrom (Typ IV), empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie eine Therapie über mehrere Jahre. Bei Nicht-Vorliegen von disponierenden Faktoren soll eruiert werden, ob es rezidivierende Infarkte gegeben hat, nur dann soll die Therapie dauerhaft durchgeführt werden. Falls nur sonographisch Gefäßpathologien darzustellen sind, solle die Therapie für weitere sechs Monate fortgeführt werden. Anschließend soll eine Verlaufskontrolle mittels Sonographie und MRT erfolgen. Hat der Patient jedoch keinen erneuten Infarkt erlitten und zeigt sonographisch oder kernspintomographisch nur ein Restitutio ad integrum der dissezierten Arterie, kann die Therapie beendet werden (Abb. 3) (RINGELSTEIN, DITTRICH, 2016).

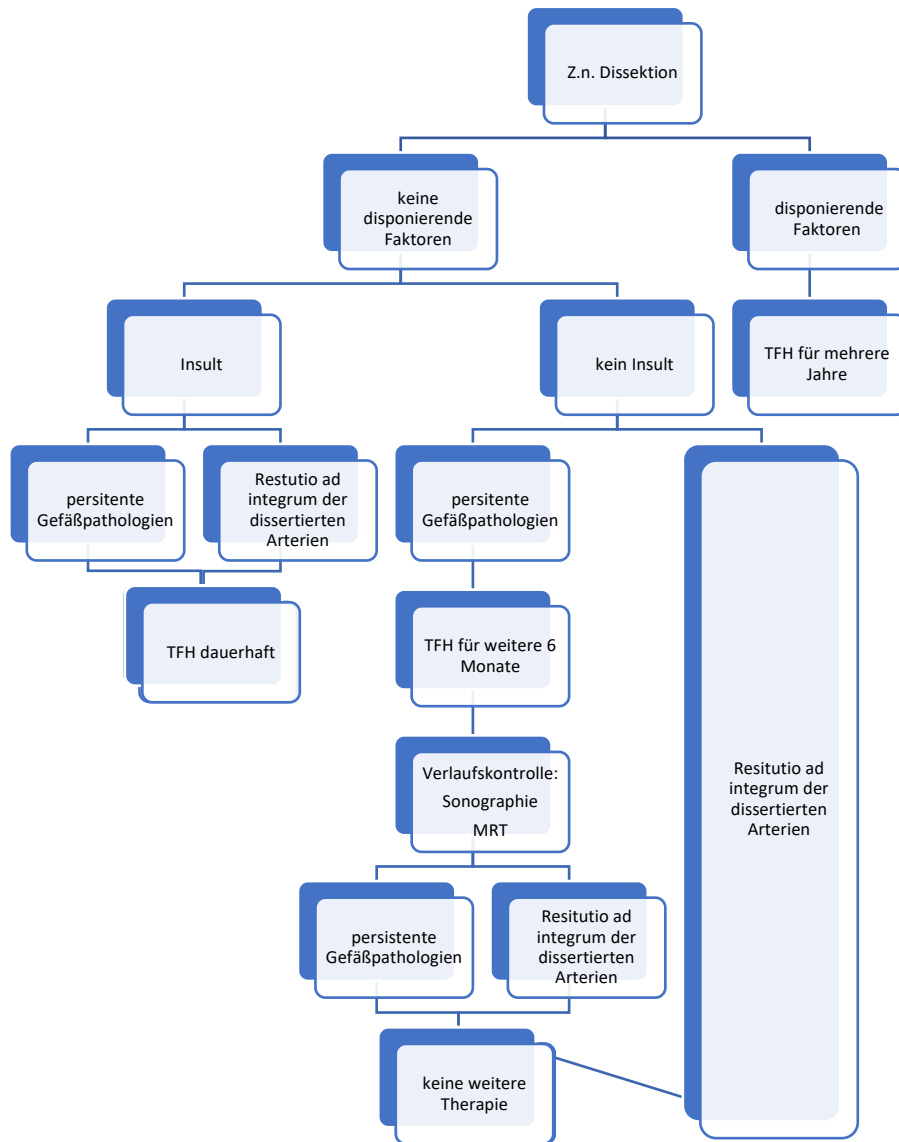


Abbildung 3: Therapie der extrakraniellen spontanen Dissektionen
(RINGELSTEIN, DITTRICH, 2016)

2.5 Ziel der Arbeit / Fragestellung

Weder die Ätiologie noch die genaue Pathogenese von sCAD sind hinreichend verstanden. Dissektionen der Aa. Vertebrales und der Aa. Carotis internae treten in allen Altersklassen auf und sind insbesondere im jüngeren und mittleren Lebensalter (<50 Jahre) für das Auftreten von behindernden oder tödlich verlaufenden Hirninfarkten und Subarachnoidalblutungen verantwortlich. Im Rahmen einer CAD kommt es nicht selten zu weiteren Dissektionen anderer Halsarterien in den ersten zwei Monaten nach Primärereignis. Über die Akutphase hinaus ist das Risiko für weitere Dissektionen im Langzeitverlauf jedoch nicht nennenswert erhöht (DITTRICH et al., 2007b), so dass das Konzept des Vorliegens einer akuten Noxe mit Schädigung der Gefäßwand plausibel erscheint und charakterisiert werden soll. Die aktuelle Datenlage erbringt deutlich den Verdacht auf eine inflammatorische Beteiligung bei der Entstehung einer CAD. Sowohl erhöhte Leukozyten als auch erhöhte CRP Level sowie eine mögliche Zytokin Ausschüttung mit folglich endothelialer Dysfunktion wurde mehrfach beschrieben (FORSTER et al., 2006; GENIUS et al., 2005; GRAU et al., 2001; GROND-GINSBACH et al., 2013; PELZ et al., 2018). Yang et al. veröffentlichten erstmal ein Panel aus sechs Proteinen als möglichen Biomarker für CAD (YANG et al., 2020). In der Studie möchten wir mögliche Noxen anhand der kinetischen Veränderung von Entzündungswerten wie CRP, IL-6, BSG, Procalcitonin und Leukozytenzahl sowie des Hormonstatus und der T-Zellimmunität über einen Zeitraum von 90 Tagen nach Auftreten einer akuten CAD, durch wiederholte Blutuntersuchung, identifizieren und möchten somit die Hypothese einer inflammatorischen Beteiligung bei der Entstehung einer CAD belegen. Mittels eines patientenbezogenen Fragebogens versuchen wir zusätzlich mögliche Risikofaktoren zu identifizieren und epidemiologische Daten zu ergänzen bzw. zu untermauern. Dabei werden Patienten mit akuter Dissektion als primäre Gruppe untersucht. Als Kontrollgruppe dienen Patienten mit cerebraler Ischämie (TIA oder Hirninfarkt) und lokalen muskuloskelettalen Beschwerden (Cervikalgien) durch Zerrung, Myogelose, Fehlhaltung im Halsbereich ohne neurologische Ausfälle anderer Ursache.

3 Material und Methode

3.1 Studienaufbau

Die vorliegende Arbeit umfasst als multizentrische Studie die prospektive Untersuchung der Kinetik von potentiellen Biomarkern und serologischen Parametern im Krankheitsverlauf über 90 Tage bei Patienten mit spontanen, nicht traumatischen Dissektionen der supraaortalen hirnversorgenden Arterien (A. vertebralis und A. carotis interna). Ziel ist es eine ätiologische Noxe zu identifizieren, die eine Dissektion begünstigt. Hierfür werden mindestens 15 Patienten mit akuten, spontanen Dissektion in festgelegten zeitlichen Abständen im Verlauf untersucht und mit einer alters- sowie geschlechtsgematchten Kontrollgruppe mit ähnlichen Symptomen, aber auf Grundlage einer anderen Ätiologie, verglichen.

3.2 Einschlusskriterien der Studie

Um in die Patientengruppe aufgenommen zu werden, müssen die Dissektionspatienten zuvor klar definierte Kriterien erfüllen. Zum einen muss die Diagnose, spontane, akute Dissektion eines oder mehrerer supraaortaler Gefäße mit oder ohne Hirninfarkt, sichergestellt sein. Der Nachweis erfolgt mittels MR-Angiographie, Duplexsonographie oder DSA durch die Neuroradiologen. Zum anderen muss der Patient ein Alter >18 Jahre vorweisen und sein schriftliches Einverständnis abgeben können, oder das Einverständnis muss bedarfsweise über den gesetzlichen Betreuer eingeholt werden. Um in der Kontrollgruppe aufgenommen zu werden, müssen die Kontrollpatienten ebenfalls zuvor klar definierte Kriterien erfüllen. Diese orientieren sich an den aufgenommenen Dissektionspatienten. Hierzu müssen die Kontrollpatienten ein ähnliches Alter (± 5 Jahre), das gleiche Geschlecht sowie ähnliche Symptome aufweisen, jedoch anderer Ätiologie bzw. Genese.

3.3 Ausschlusskriterien der Studie

Zu den Ausschlusskriterien der Studie zählen Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben sowie nicht-einwilligungsfähige Personen (sofern keine gesetzliche Betreuung bestand). Weitere Ausschlusskriterien sind zurückgezogene Einverständniserklärungen sowie Patienten mit traumatisch (sitz-penetrierend) bedingter Dissektion und Patienten mit Gefäßdissektionen auf Grundlage einer Aortendissektion. Eine vorliegende Schwangerschaft zählt ebenfalls als Ausschlusskriterium. Diese Ausschlusskriterien gelten sowohl für die Patientengruppe als auch für die Kontrollgruppe.

3.4 Datenerhebung

Nach erfolgreich gestellter Diagnose einer akuten, spontanen Dissektion der supraaortalen hirnversorgenden Arterie bei einem Patienten folgt eine umfassende Aufklärung des Patienten über seine Diagnose sowie die Studie. Die Patienten werden, nach Einwilligung, am Tag der Diagnosestellung (+2 Tag) in die Studie aufgenommen. Der Patient erhält sowohl das im Anhang hinterlegte Informationsblatt als auch den patientenbezogenen Fragebogen. Dieser, extra für die Studie erstellte Fragebogen, umfasst personenbezogene Daten wie das Patientenalter bei Studienbeginn, den Zeitpunkt (Datum) der Diagnosestellung, Lokalisation der Dissektion, das Geschlecht, das Gewicht sowie die Größe des Patienten. Zudem wird, neben der aktuellen Symptomatik, auch eine medizinische Anamnese erhoben, um mögliche Komorbiditäten und relevante Nebenerkrankungen (insbesondere Migräne, Bindegewebserkrankung und Bluthochdruck) zu detektieren. Ebenso werden relevante Erkrankungen in der Familie abgefragt. Dieser Fragebogen detektiert außerdem vorangegangene Bagateltraumata oder Manipulationen an der Halsmuskulatur. Zusätzlich beinhaltet der Fragebogen eine aktuelle Medikamentenanamnese und Drogenanamnese. Bezüglich der aufgestellten These, einer inflammatorischen Beteiligung bei der Entstehung einer CAD, wird nach kürzlich zurückliegenden Infekten gefragt. Außerdem werden bei Frauen zusätzlich der Menstruationszyklus, dessen eventuelle Störungen, vorausgegangene Schwangerschaften sowie eine aktuelle orale Kontrazeption erfragt. Anschließend erfolgt im Rahmen der klinischen neurologischen Untersuchung die Erhebung der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und der Modified Rankin Scale (mRS) zur Beurteilung der neurologischen Defizite beim Hirninfarkt und zur groben Einschätzung des Behinderungsgrades nach einem Hirninfarkt. Im Anschluss werden fünf aufeinander folgende Blutentnahmen an Tag 0+2, 7+7, 21±7, 40±7 und 90±7 durchgeführt. Bei den Blutentnahmen werden sowohl Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten, BSG, Procalcitonin, IL-6 und ASL), der Hormonstatus (Testosteron, Progesteron, LH, FSH, Prolaktin, STH, Oestradiol) und die T-Zell-Immunität untersucht. Bei der T-Zellimmunität werden im Speziellen die Cytomegalivirus (CMV) spezifische Cluster of Differentiation (CD) 4-T-Zellen, Staphylococcus Enterotoxin B (SEB) reaktive CD4-T-Zellen, Purified Protein Derviate (Tuberkulin) (PPD) spezifische CD4-T-Zellen, Sezerniertes Protein des Mycobacterium tuberculosis (ESAT-6) spezifische CD4-T-Zellen und Sezerniertes Protein des Mycobacterium tuberculosis (CFP-10) spezifische CD4-T-Zellen mittels FACS-Analyse, untersucht. Zu Beginn der Studie (an Tag 0+2) bekommt der Patient zudem eine Sputumprobe sowie einen Rachenabstrich entnommen, zwecks eines Erregerdirektnachweises mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) sowie zur Kultur-Untersuchung

und Mikroskopie von atypischen Pneumonieerregern, wie beispielsweise *Pneumocystis jirovecii*. Am Ende der Studie (Tag 90 ± 7) wird lediglich bei den Dissektionspatienten mit einer spontanen, akuten Dissektion zusätzlich eine Duplexsonographie der Halsgefäße als Verlaufskontrolle durchgeführt. Die erhobenen Parameter werden jeweils von unterschiedlichen Laboratorien des Universitätsklinikums des Saarlandes ausgewertet. Die Entzündungsparameter und der Hormonstatus werden zur Auswertung an das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes geschickt und dort verarbeitet. Die T-Zellimmunität wird zur Auswertung an das Virologie Labor des Universitätsklinikums des Saarlandes geschickt und die Sputumprobe sowie der Rachenabstrich werden zur Auswertung an das Mikrobiologie Labor des Universitätsklinikums des Saarlandes weitergeleitet. Alle Proben werden umgehend nach Abnahme an die entsprechenden Laboratorien versendet. Lediglich bei einer Abnahme an einem Sonn- oder Feiertag werden die Proben über Nacht im Kühlschrank gelagert und umgehend am nächsten Morgen verschickt. Zusätzlich wird an jedem Tag 4 große EDTA- sowie 3 Serum Röhren abgenommen zur Untersuchung des Plasmas und der Serologie von spezifischen Bakterien und Viren sowie Autoimmunantikörpern. An Tag 0+2 und Tag 90 ± 7 wird noch jeweils ein PAXgene Blood RNA Tube abgenommen zur Analyse von Micro RNA. Diese Blutproben werden an das Neurologie Labor der Universität des Saarlandes geschickt, aufbereitet (Micro RNA: 2-72h bei Raumtemperatur gelagert, 24h bei -20°C und anschließend bei -80°C gelagert; Serum und EDTA: bei 4 000 Speed für 10 min. zentrifugiert und bei -80°C gelagert) und gesammelt bei -80°C gelagert. Sowohl das Plasma als auch die Serologie sowie die MicroRNA ist nicht Teil dieser Arbeit. Diese Arbeit dient als erste Zwischenauswertung einer noch laufenden klinischen Studie. Bei erreichter größerer Fallzahl werden die eingefrorenen Proben gesammelt ausgewertet. Dies wird nur zur vollständigen Übersicht aufgelistet.

Ursprünglich war auch die Abnahme einer Stuhlprobe geplant. Dies wurde jedoch aus dem Studienprotokoll gestrichen bei unzureichender Compliance der Studienteilnehmer und folglich zu wenig Probenmaterial.

3.4.1 Klinischer Ablauf

Der konkrete Studienablauf ist im folgendem tabellarisch dargestellt:

Tabelle 1: Studienprotokoll Dissektionsstudie

Patienten	d0+2	d7+7	d21±7	d40±7	d90±7
Fragebogen und Einverständnis	X				
Symptomabfrage und Lebensqualität (mRS)	X				X
Klinische Untersuchung (NIHSS)	X				X
Labor:					
Rachenabstrich/Sputum MiBi: Kultur + Direkt-nachweis atyp. Pneumonieerreger (PCR)	X				
Entzündungsparameter (EDTA- + Li-Heparin)	X	X	X	X	X
Hormonstatus (Serum)	X				
T-Zell-Immunität (2x Li-Heparin)	X				X
Serologie Virologie (Serum)	X	X	X	X	X
Serologie Mikrobiologie (Serum)	X	X	X	X	X
Serologie Autoimmun (Serum)	X	X	X	X	X
Micro-RNA (PAXgene Blood RNA Tube)	X				X
Plasma (4x große EDTA)	X	X	X	X	X
Diagnostik:					
Duplexsonographie bei Patienten	X	X			X
cMRT/MR-Angiographie bei Patienten	X	(X)			

3.5 Auswertung und statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wird mit Unterstützung der medizinischen Biometrie des Universitätsklinikums des Saarlandes erstellt. Zuerst erfolgt die Auswertung der demographischen Daten und der Fragebögen beider Gruppen (Dissektionspatienten und Kontrollpatienten). Hierfür erfolgt eine Prüfung auf Normalverteilung für quantitative Merkmale wie das Alter der Patienten in Jahren, die Größe der Patienten in cm und das Gewicht der Patienten in kg. Dabei zeigen das Alter in Jahren und die Größe in cm eine Normalverteilung beider Gruppen, weswegen die Berechnung des p-Wertes hier mit dem T-Test für unverbundene Stichproben erfolgt. Bei Gewicht in kg liegt jedoch in der Gruppe der Kontrollpatienten keine Normalverteilung vor, weswegen hier die Berechnung des p-Wertes mit dem Mann-Whitney-U-Test beider Gruppen erfolgt. Die restlichen Daten des Fragebogens erweisen sich als qualitative Merkmale und werden mittels Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Für die Auswertung der Laborwerte (T-Zellimmunität, Rachenabstriche, Sputumproben, Entzündungswerte und Hormonstatus), auf Prüfung statistischer Signifikanz zwischen beiden Gruppen, erfolgt bei Nicht-Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test und bei Normalverteilung der unverbundene T-Test. Ein Niveau von $p < 0,05$ wird dabei als signifikant angesehen.

3.6 Literaturrecherche

Die begleitende Literaturrecherche erfolgt über die elektronische Datenbank PubMed (NLM) unter folgenden Schlagwörtern wie spontaneous, dissection, cervical, artery, infection, symptoms, risk, epidemiology, diagnosis, therapy, migraine and pathophysiology.

4 Ergebnisse

4.1 Vorwort

Es folgt die statistische Analyse von zwei Gruppen (Dissektionspatienten und Kontrollpatienten) mit jeweils einer Fallzahl von $n=15$. Der Beobachtungszeitraum der einzelnen Patienten innerhalb jeder Gruppe beträgt ab Aufnahme in die Studie 90 Tage. Im Folgenden werden nun beide Gruppen auf signifikante Unterschiede untersucht bezüglich der erhobenen Laborwerte (T-Zellimmunität, Rachenabstriche, Sputumproben, Entzündungswerte und Hormonstatus) und der erhobenen Daten aus den Fragebögen. Die Fragebögen bestehen aus einem allgemeinen Teil für beide Gruppen und einem speziellen Teil nur für die Dissektionspatienten.

4.2 Demographische Daten

Sowohl in der Gruppe der Dissektionspatienten als auch in der Gruppe der Kontrollpatienten werden jeweils 60% männliche Patienten und 40% weibliche Patienten eingeschlossen. In der Auswertung der demographischen Daten (Geschlecht, das Alter in Jahren, Größe in cm, Gewicht in kg) sind keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ersichtlich (Tab.1).

Tabelle 2: Demographische Daten von Dissektions- und Kontrollpatienten

Parameter	Dissektionspatient N=15	Kontrollpatient N=15	p
Demographie			
männlich	9 (60%)	9 (60%)	1,000
weiblich	6 (40%)	6 (40%)	1,000
Alter in Jahren	45,27±12,601	44,93±14,415	0,947
Größe in cm	175,13±8,766	174,40±8,741	0,820
Gewicht in kg	83,2±21,6	86,8±34,3	0,935

4.3 Allgemeiner Teil des Fragebogens

Der allgemeine Teil des Fragebogens besteht aus den aktuellen Symptomen vor Aufnahme in die Studie und einer ausführlichen Anamnese mit Erhebung relevanter Nebenerkrankungen sowie einer Familienanamnese.

4.3.1 Akute Symptome

Die Auswertung der akuten Symptome vor bzw. bei Aufnahme in unsere Studie zeigt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeitsverteilung in beiden Gruppen, so dass hier keine Aussage zu spezifischen Symptomen einer Dissektion der hirnversorgenden Arterien getätigt werden kann. Die Symptome werden nach gemachten Angaben der Patienten aufgelistet (Tab. 2).

Tabelle 3: Akute Symptome vor Aufnahme in die Studie

Symptome	Dissektionspatient N=15	Kontrollpatient N=15	p
Hemiparese	6	1	0,080
Aphasie	5	1	0,169
Neglect	2	0	0,483
Blickwendung	1	0	1,000
Mundastschwäche	0	2	0,483
Verschwommen Sehen	3	0	0,224
Flimmerskotom	2	1	1,000
Doppelt Sehen	1	0	1,000
Periorbitaler Druck	1	0	1,000
Taubheit rechte Schulter	1	0	1,000
Halbseitige Parästhesie	2	0	0,483
Kopfschmerzen	6	9	0,466
Empfindliche Kopfhaut	1	0	1,0006

Ergebnisse

Symptom	Dissektionspatient N=15	Kontrollpatient N=15	p
Hypästhesie rechts frontal	2	0	0,483
Schweißausbruch	1	0	1,000
Schwindel	4	0	0,100
Fallneigung	0	1	1,000
Gangunsicherheit	1	0	1,000
Horner Syndrom	4	0	0,100
Schluckbeschwerden	1	0	1,000
Druckschmerz rechter Hals	1	0	1,000
Erbrechen	2	0	0,483
Übelkeit	1	0	1,000
Nackenschmerzen	3	3	1,000
Myalgie	0	2	0,483
Synkope bzw. Präkollaps	1	1	1,000
Ohrenschmerzen	1	0	1,000
Oberbauchschmerzen	0	1	1,000
HWS Syndrom	0	1	1,000
Migräne	0	1	1,000

4.3.2 Anamnese

Die Auswertung des Fragebogens zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Dissektionspatienten und der Gruppe der Kontrollpatienten im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren für eine Dissektion der hirnersorgenden Arterien (Tab. 3). Hier wird also die Nullhypothese, dass alle Gruppen die gleiche Häufigkeitsverteilung aufweisen, beibehalten. Die Erstellung der Kategorien erfolgte nach Analyse der Patientenangaben.

Tabelle 4: Übersichtstabelle Anamnese

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		p
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
Bagateltrauma	Keine Angabe	0	0,0%	1	6,7%	0,353
	Nein	9	60,0%	13	86,7%	
	Einrenken	1	6,7%	1	6,7%	
	Starke Kopfdrehung	2	13,3%	0	0,0%	
	Erbrechen	1	6,7%	0	0,0%	
	Zahnextraktion	1	6,7%	0	0,0%	
	KungFu Seminar	1	6,7%	0	0,0%	
Behandlung	Keine Angabe	0	0,0%	2	13,3%	0,236
	Nein	9	60,0%	10	66,7%	
	Chiropraktiker	1	6,7%	0	0,0%	
	Orthopädie	2	13,3%	0	0,0%	
	Heilpraktiker	1	6,7%	0	0,0%	
	HNO	1	6,7%	0	0,0%	
	Orthopädische Behandlung vor mehr als 1 Jahr	1	6,7%	3	20,0%	
Dissektion in der Vergan- genheit	Keine Angabe	0	0,0%	1	6,7%	1,000
	Nein	14	93,3%	14	93,3%	
	Ja	1	6,7%	0	0,0%	
Aneurysma	Keine Angabe	0	0,0%	1	6,7%	1,000
	Nein	15	100,0%	14	93,3%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		p
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
Schlaganfälle in der Familie	Nein	5	33,3%	7	46,7%	0,477
	Infarkt in der Familie 1°	1	6,7%	3	20,0%	
	Infarkt in der Familie 2°	5	33,3%	5	33,3%	
	Infarkt in der Familie 3°	1	6,7%	0	0,0%	
	Infarkt in der Familie sowohl 1° als auch 2°	2	13,3%	0	0,0%	
	Dissektion + Infarkt in der Familie	1	6,7%	0	0,0%	
Dissektionen oder Aneurys- mata in der Fa- milie	Keine Angabe	0	0,0%	1	6,7%	1,000
	Nein	13	86,7%	13	86,7%	
	In der Familie 1°	0	0,0%	1	6,7%	
	In der Familie 2°	1	6,7%	0	0,0%	
	In der Familie 4°	1	6,7%	0	0,0%	
Bindegewebs- erkrankung	Keine Angabe	0	0,0%	1	6,7%	0,483
	Nein	15	100,0%	13	86,7%	
	Bindegewebschwä- che, Varizen	0	0,0%	1	6,7%	
Hernien	Keine Angabe	0	0,0%	1	6,7%	1,000
	Nein	11	73,3%	11	73,3%	
	Nabelhernie	0	0,0%	1	6,7%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		p
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
	Leistenhernie	2	13,3%	1	6,7%	
	Leistenhernie beidseits	1	6,7%	1	6,7%	
	Leisten-& Nabelhernie	1	6,7%	0	0,0%	
Herzklappenanomalien	Keine Angabe	0	0,0%	1	6,7%	0,598
	Nein	14	93,3%	12	80,0%	
	PFO	0	0,0%	1	6,7%	
	Mitralklappenprolaps 1°	0	0,0%	1	6,7%	
	Unklare Klappenerkrankung	1	6,7%	0	0,0%	
Bindegewebs- erkrankung in der Familie	Keine Angabe	0	0,0%	1	6,7%	1,000
	Nein	13	86,7%	13	86,7%	
	Ja	1	6,7%	0	0,0%	
	Hernien in der Familie	1	6,7%	0	0,0%	
	Bindegewebschwäche in der Familie	0	0,0%	1	6,7%	
Vaskulitis	Keine Angabe	0	0,0%	1	6,7%	1,000
	Nein	14	93,3%	14	93,3%	
	Uveitis nach Zeckenbiss	1	6,7%	0	0,0%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		p
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
Gewichtsveränderung	Nein	12	80,0%	15	100,0%	0,224
	Ja	3	20,0%	0	0,0%	
Nachtschweiß	Nein	11	73,3%	12	80,0%	1,000
	Ja	4	26,7%	3	20,0%	
Leistungsknick	Nein	12	80,0%	12	80,0%	1,000
	Ja	3	20,0%	3	20,0%	
Vaskulitis in der Familie	Nein	15	100,0%	15	100,0%	
	Ja	0	0,0%	0	0,0%	
Autoimmunerkrankung	Nein	10	66,7%	12	80,0%	0,727
	Schilddrüsenerkrankung	2	13,3%	1	6,7%	
	Diabetes mellitus	0	0,0%	1	6,7%	
	Multiple Sklerose	1	6,7%	0	0,0%	
	Schilddrüsen-& Hauterkrankung	0	0,0%	1	6,7%	
	Muskel-& Schilddrüsenerkrankung	1	6,7%	0	0,0%	
	Unklare Autoimmunerkrankung	1	6,7%	0	0,0%	
Autoimmunerkrankung in der Familie	Nein	9	60,0%	9	60,0%	1,000
	Schilddrüsenerkrankung	3	20,0%	3	20,0%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		p
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
	Muskelerkrankung	1	6,7%	0	0,0%	
	Rheuma	0	0,0%	1	6,7%	
	Psoriasis Arthritis	0	0,0%	1	6,7%	
	Morbus Crohn	1	6,7%	0	0,0%	
	Diabetes mellitus	1	6,7%	0	0,0%	
	Schilddrüsen- & Hauterkrankung	0	0,0%	1	6,7%	
Akuter Infekt	Nein	7	46,7%	11	73,3%	0,188
	Infekt vor 0-7d	3	20,0%	1	6,7%	
	Infekt vor 8-14d	1	6,7%	2	13,3%	
	Infekt vor 15-21d	3	20,0%	0	0,0%	
	Infekt vor 22-28d	0	0,0%	1	6,7%	
	Infekt vor 29-35d	0	0,0%	0	0,0%	
	Ja, Zeitraum unklar	1	6,7%	0	0,0%	
Chronische Infektion	Nein	15	100,0%	1	93,3%	1,00
	Ausgeheilte Hepatitis B	0	0,0%	1	6,7%	
Allergie	Nein	5	33,3%	9	60,0%	0,728
	allergisches Asthma	2	13,3%	0	0,0%	
	Antibiotika-Allergie	1	6,7%	1	6,7%	
	NSAR-Allergie	1	6,7%	1	6,7%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	p
	Lebensmittelunver- träglichkeit	1	6,7%	0	0,0%	
	Hausstaub, Milben- Allergie	1	6,7%	0	0,0%	
	Heuschnupfen	1	6,7%	1	6,7%	
	Medikamenten-Aller- gie	1	6,7%	0	0,0%	
	Narkosemittel-Aller- gie	1	6,7%	0	0,0%	
	Wespe/Biene	0	0,0%	1	6,7%	
	Umweltallergien + Kreuzallergien	1	6,7%	0	0,0%	
	Asthma + Umwelt + Hausstaub	0	0,0%	1	6,7%	
	NSAR + Pflaster + Lebensmittelunver- träglichkeit	0	0,0%	1	6,7%	
Immunsystem- störung	Nein	12	80,0%	15	100,0%	0,224
	häufige Infekte in der Kindheit	1	6,7%	0	0,0%	
	Asthma bronchiale	1	6,7%	0	0,0%	
	Neurodermitis	1	6,7%	0	0,0%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		p
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
Migräne	Nein	12	80,0%	11	73,3%	1,000
	Migräne ohne Aura	1	6,7%	1	6,7%	
	Migräne mit Aura	2	13,3%	3	20,0%	
Kopfschmerz- formen	Nein	10	66,7%	8	53,3%	0,038
	Stresskopfschmerz	1	6,7%	0	0,0%	
	Spannungskopfschmerz	1	6,7%	7	46,7%	
	In Verbindung mit Bildschirmarbeit	1	6,7%	0	0,0%	
	nach Kälteexposition	1	6,7%	0	0,0%	
	Unbekannt	1	6,7%	0	0,0%	
Veränderte Kopfschmerzen	Nein	11	73,3%	13	86,7%	0,651
	Häufigkeitsabnahme	1	6,7%	0	0,0%	
	Häufigkeitszunahme	0	0,0%	1	6,7%	
	Zunahme an Intensität und Häufigkeit	0	0,0%	1	6,7%	
	Neu aufgetretener Kopfschmerz	1	6,7%	0	0,0%	
	Anhaltender Kopfschmerz	1	6,7%	0	0,0%	
	Unbekannt	1	6,7%	0	0,0%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		p
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
Migräne/andere Kopfschmerzformen in der Familie	Nein	9	60,0%	10	66,7%	0,660
	Unbekannt	1	6,7%	0	0,0%	
	Migräne in der Familie 1°	1	6,7%	1	6,7%	
	Migräne in der Familie 2°	2	13,3%	0	0,0%	
	Migräne in der Familie 1°+2°	0	0,0%	2	13,3%	
	Bekannt in der Familie	0	0,0%	1	6,7%	
	Spannungskopfschmerz in der Familie	1	6,7%	1	6,7%	
	Spannungskopfschmerz in der Familie 1°	1	6,7%	0	0,0%	
Hypertonie	Nein	11	73,3%	12	80,0%	0,651
	Ja, aber keine Medikation erforderlich	2	13,3%	0	0,0%	
	Mit Medikamenten eingestellt	2	13,3%	3	20,0%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		p
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
Störungen der Blutfettwerte	Nein	14	93,3%	14	93,3%	1,000
	Bekannt und medikamentös behandelt	1	6,7%	1	6,7%	
Rauchverhalten in pack years	Nein	13	86,7%	11	73,3%	0,343
	4	1	6,7%	0	0,0%	
	6	0	0,0%	1	6,7%	
	10	0	0,0%	2	13,3%	
	12	0	0,0%	1	6,7%	
	40	1	6,7%	0	0,0%	
Verhütung	Männlich	9	60,0%	9	60,0%	0,905
	Nein	2	13,3%	4	26,7%	
	Pille	1	6,7%	1	6,7%	
	Gestagenstäbchen	1	6,7%	0	0,0%	
	Hormonspirale	1	6,7%	0	0,0%	
	Kupferspirale	1	6,7%	1	6,7%	
Aktuelle Schwangerschaft	Männlich	9	60,0%	9	60,0%	1,000
	Nein	6	40,0%	6	40,0%	
Geburten	Männlich	9	60,0%	9	60,0%	0,799
	Nein	3	20,0%	3	20,0%	
	1SS + 1P	0	0,0%	1	6,7%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	p
	2SS + 2P	2	13,3%	0	0,0%	
	3SS + 3P	0	0,0%	1	6,7%	
	Unbekannt	1	6,7%	1	6,7%	
Letzte Menstruation	Männlich	9	60,0%	9	60,0%	1,000
	vor 0-7d	1	6,7%	2	13,3%	
	vor 8-14d	1	6,7%	0	0,0%	
	vor 15-21d	2	13,3%	1	6,7%	
	vor 22-28d	0	0,0%	1	6,7%	
	vor 36-42d	1	6,7%	0	0,0%	
	Post-menopause	0	0,0%	1	6,7%	
	Unbekannt	1	6,7%	1	6,7%	
	Männlich	9	60,0%	9	60,0%	0,601
	Nein	2	13,3%	2	13,3%	
Zyklusstörungen	Schmerzen	0	0,0%	1	6,7%	
	Zwischenblutungen	1	6,7%	0	0,0%	
	Verstärkte Blutung	0	0,0%	1	6,7%	
	verzögerter Zyklus	1	6,7%	0	0,0%	
	Unregelmäßiger Zyklus	0	0,0%	1	6,7%	

Ergebnisse

		Dissektionspatient		Kontrollpatient		
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	p
Vorerkrankungen	Menopause	0	0,0%	1	6,7%	
	Unbekannt	2	13,3%	0	0,0%	
	Keine	10	66,7%	10	66,7%	0,354
	Herzerkrankung	0	0,0%	2	13,3%	
	Asthma bronchiale	1	6,7%	0	0,0%	
	Psychiatrische Erkrankung	0	0,0%	1	6,7%	
	Metabolische Erkrankung	0	0,0%	1	6,7%	
	Multiple Sklerose	1	6,7%	0	0,0%	
	Sonstige Erkrankungen	3	20,0%	1	6,7%	
	Dauermedikation	Keine	8	53,3%	7	46,7%
	Ja	7	46,7%	8	53,3%	
Bedarfsmedikation	Keine	5	33,3%	6	40,0%	0,234
	NSAR	5	33,3%	1	6,7%	
	Paracetamol	1	6,7%	0	0,0%	
	Novalgin	0	0,0%	1	6,7%	
	Antihistaminikum	1	6,7%	0	0,0%	

Ergebnisse

	Dissektionspatient		Kontrollpatient		p
	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
Nahrungsergänzungsmittel	1	6,7%	1	6,7%	
Asthmaspray	0	0,0%	1	6,7%	
NSAR + Nahrungsergänzungsmittel	0	0,0%	2	13,3%	
NSAR + Antihistaminikum	0	0,0%	1	6,7%	
Novalgin, Tilidin, Decristol	0	0,0%	1	6,7%	
Pantoprazol, Novalgin, Melperon/Promethazin	0	0,0%	1	6,7%	
pflanzliche Erkältungsmedikamente	1	6,7%	0	0,0%	
NSAR + Novalgin	1	6,7%	0	0,0%	

4.4 Spezieller Dissektionsfragebogen

Im speziellen Dissektionsfragebogen wird der Verlauf über 90d detektiert und aufgezeigt. Bei Aufnahme in die Studie zeigen 86,7% der Studienteilnehmer innerhalb der Gruppe der Dissektionspatienten eine Beschwerdepersistenz über 24 Stunden. In 73,3% der Fälle ist in dieser Gruppe die ACI betroffen und nur zu 26,7% der Fälle die AV. In dieser Studie sind lediglich extradurale Dissektionen der hirnversorgenden Arterien aufgetreten. Die Therapie erfolgt sowohl akut als auch poststationär überwiegend mit TFH und weisen im Verlauf zu 60% keine Komplikationen auf. Nach 90 Tagen zeigen 80% der Dissektionspatienten keine bzw. nur noch minimale Einschränkungen im alltäglichen Leben, so dass von einem überwiegend sehr guten Heilungsprozess ausgegangen werden kann (Tab. 4).

Tabelle 5: Übersichtstabelle des speziellen Dissektionsfragebogens

		Dissektionspatient N=15	
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Symptomatik	lokal	7	46,7%
	manifest	8	53,3%
	TIA	0	0,0%
Dauer der Symptomatik	<1h	0	0,0%
	1-24h	2	13,3%
	>24h	13	86,7%
mRS d0	1	5	33,3%
	2	6	40,0%
	3	1	6,7%
	4	2	13,3%
	5	1	6,7%

Ergebnisse

		Dissektionspatient N=15	
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
NIHSS d0	0	5	33,3%
	1	3	20,0%
	3	1	6,7%
	9	1	6,7%
	10	1	6,7%
	17	2	13,3%
	18	1	6,7%
	19	1	6,7%
Gefäßbefund d0	Keine Dissektion	0	0,0%
	ACI rechts extradural	5	33,3%
	ACI rechts intradural	0	0,0%
	ACI links extradural	6	40,0%
	ACI links intradural	0	0,0%
	AV rechts extradural	3	20,0%
	AV rechts intradural	0	0,0%
	AV links extradural	1	6,7%
	AV links intradural	0	0,0%
	(Pseudo-)Aneurysma	0	0,0%
Therapie akut	Keine	0	0,0%
	Lyse	0	0,0%
	Stent/mechanische Rekanalisation	0	0,0%
	TFH	9	60,0%

Ergebnisse

		Dissektionspatient N=15	
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
	Heparin	1	6,7%
	Wechsel von unfraktionierten Heparin auf Niedermolekulares	0	0,0%
	Lyse+Stent+TFH	5	33,3%
Therapie poststationär	Keine	0	0,0%
	TFH	12	80,0%
	Doppelte Plättchenhemmung	3	20,0%
Komplikationen	Keine	9	60,0%
	Pseudoaneurysma	2	13,3%
	Altes Pseudoaneurysma	1	6,7%
	Hemikraniektomie	1	6,7%
	Stentverschluss ohne neuen Infarkt	1	6,7%
	Neue Dissektion ohne neuen Infarkt	1	6,7%
Gefäßbefund d7	Keine Kontrolle erfolgt	3	20,0%
	Unverändert/Bekannt	8	53,3%
	Pseudoaneurysma	1	6,7%
	Neue Dissektion	1	6,7%
	Wandhämatomzunahme	1	6,7%
	geringe Wandunregelmäßigkeiten	1	6,7%

Ergebnisse

		Dissektionspatient N=15	
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Gefäßbefund d90	Keine Kontrolle erfolgt	8	53,3%
	Unauffällig	5	33,3%
	leichte Wandveränderungen	1	6,7%
	leicht entschleunigtes Flussprofil	1	6,7%
mRS bei Entlassung	0	1	6,7%
	1	7	46,7%
	2	4	26,7%
	4	3	20,0%
NIHSS bei Entlassung	0	8	53,3%
	1	1	6,7%
	4	2	13,3%
	5	1	6,7%
	11	1	6,7%
	13	1	6,7%
	17	1	6,7%
mRS d90	0	6	40,0%
	1	6	40,0%
	4	3	20,0%

4.4.1 Lokalisation und klinische Darstellung der Dissektion

Die Auswertung des speziellen Dissektionsfragebogens ergibt in unserer Untersuchung die Auffälligkeit, dass die Lokalisation der Dissektion eine Signifikanz mit $p < 0,002$ bezüglich des klinischen Schweregrades (lokalen Symptome versus manifester Hirninfarkt) zeigt. Diese Signifikanz betrifft jedoch lediglich die ACI. Patienten, die eine Dissektion an der ACI auf der linken Seite aufweisen, erleiden hier alle ausnahmslos einen Hirninfarkt, wohingegen Patienten, die eine Dissektion an der ACI auf der rechten Seite aufweisen, alle lediglich von lokalen Symptomen (überwiegend Horner Syndrom) begleitet werden (Tab. 5).

Tabelle 6: Beziehung von Lokalisation der Dissektion und klinischer Darstellung

Gruppe	Lokalisation	ACI links	Klinische Darstellung		p
			Hirninfarkt	Lokale Symptome	
Dissektionspatient, N=15		ACI links	6	0	0,002
		ACI rechts	0	5	
		AV links	1	0	
		AV rechts	1	2	

4.5 T-Zellimmunität

Die T-Zellimmunität wird sowohl in der Gruppe der Dissektionspatienten als auch in der Gruppe der Kontrollpatienten jeweils an d0 und d90 untersucht. Es werden antigenspezifische CD4 T-Zellen aus Heparinblut untersucht, im besonderen CMV spezifische CD4-T-Zellen, SEB reaktive CD4-T-Zellen, PPD spezifische CD4-T-Zellen, ESAT-6 spezifische CD4-T-Zellen und CFP-10 spezifische CD4-T-Zellen. Dies zeigt an, ob ein relevanter Kontakt in der Vergangenheit (Infektion oder Impfantwort) stattgefunden hat. Die Werte der T-Zellimmunität werden in Prozent angegeben und die Nachweisgrenze liegt hier bei 0,05%. Dabei kann jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden (Tab.6).

Tabelle 7: Auswertung der T-Zellimmunität

Mann-Whitney-U-Test	Dissektionspatient			Kontrollpatient			p
	N=15	Median	Spannweite	N=15	Median	Spannweite	
CMV spezifische CD4-T-Zellen d0	14	0,000	3,05	14	0,000	8,62	0,910
CMV spezifische CD4-T-Zellen d90	10	0,000	2,48	11	0,000	1,54	0,705
SEB reaktive CD4-T-Zellen d0	14	3,410	8,53	14	3,885	13,03	0,701
SEB reaktive CD4-T-Zellen d90	10	3,690	4,36	11	3,520	7,07	0,863
PPD spezifische CD4-T-Zellen d0	14	0,050	0,30	14	0,050	0,36	0,511
PPD spezifische CD4-T-Zellen d90	10	0,055	0,25	10	0,035	0,19	0,143

Mann-Whitney-U-Test	Dissektionspatient			Kontrollpatient			p
	N=15	Median	Spannweite	N=15	Median	Spannweite	
ESAT-6 spezifische CD4-T-Zellen d0	14	0,005	0,01	14	0,000	0,03	0,541
ESAT-6 spezifische CD4-T-Zellen d90	10	0,000	0,01	10	0,000	0,01	0,481
CFP-10 spezifische CD4-T-Zellen d0	14	0,005	0,01	14	0,000	0,02	0,265
CFP-10 spezifische CD4-T-Zellen d90	10	0,000	0,01	10	0,000	0,01	1,000

4.6 Entzündungswerte im Verlauf

Die Entzündungswerte (CRP, BSG, Leukozyten, Procalcitonin und IL-6) werden im Verlauf über 90 Tage untersucht. Das CRP wurde in mg/l, BSG bei einer Stunde in mm, die Leukozyten mit 10^9 , Procalcitonin in ng/ml und IL-6 in pg/ml ausgewertet. Am Aufnahmetag werden signifikant erhöhte BSG ($p = 0,035$) und IL-6 ($p = 0,036$) Werte bei der Gruppe der Dissektionspatienten beobachtet. Darüber hinaus zeigt sich in der Gruppe der Dissektionspatienten über den Verlauf von 90 Tagen bei den abgenommenen Entzündungswerten eine fallende Tendenz, wohingegen die Entzündungswerte in der Gruppe der Kontrollpatienten weitestgehend stabil verlaufen. Hier am deutlichsten sowohl am IL-6 Wert (Median d0: 8,355%; Median d90: 2,225 pg/ml) als auch am CRP Wert (Median d0: 4,5 mg/l; Median d90: 1,35 mg/dl) zu erkennen. Jedoch liegen die CRP Werte in beiden Gruppen im Normbereich von 0,0 – 5,0 mg/l. Bei dem Medianwert des IL-6 ist sogar eine Reduktion von 73,37% innerhalb der Gruppe der Dissektionspatienten von d0 auf d90 zu erkennen. Bei Betrachtung des Procalcitonin Wertes im direkten Vergleich der Gruppen fällt auf, dass die Gruppe der Dissektionspatienten einen um fast 40%

höheren Procalcitonin-Wert aufweisen als die Kontrollpatienten, der p-Wert liegt jedoch bei $>0,05$ (Tab. 7).

Tabelle 8: Auswertung der Entzündungswerte; CRP in mg/l, BSG bei einer Stunde in mm, Leukozyten 10^9 , Procalcitonin in ng/ml und IL-6 in pg/ml

Mann-Whitney- U-Test	Dissektionspatient			Kontrollpatient			p
	N= 15	Median	Spannweite	N= 15	Median	Spannweite	
CRP d0	15	4,500	35,91	15	1,300	20,31	0,267
CRP d7	13	1,900	131,90	11	1,700	43,81	0,569
CRP d21	11	1,800	69,71	11	0,800	14,20	0,438
CRP d40	11	1,200	38,11	11	0,600	11,31	0,519
CRP d90	14	1,350	8,21	13	0,700	28,60	0,280
BSG d0	11	8,000	19,0	13	6,000	20,0	0,035
BSG d7	13	8,000	82,0	8	5,500	55,0	0,456
BSG d21	10	5,000	70,1	10	5,000	34,1	0,739
BSG d40	8	5,500	6,0	10	6,000	34,1	0,829
BSG d90	13	6,000	7,0	11	5,000	38,0	0,649
Leukozyten d0	15	7,300	10,40	15	6,800	7,50	0,436
Leukozyten d7	14	7,450	6,20	13	7,300	7,20	0,325
Leukozyten d21	11	7,900	4,90	11	6,900	2,80	0,562
Leukozyten d40	10	6,750	5,10	11	6,700	4,60	0,863
Leukozyten d90	14	6,700	6,90	13	7,300	10,50	0,202
Procalcitonin d0	13	0,0500	0,091	15	0,0200	0,061	0,052
Procalcitonin d7	13	0,0400	3,981	11	0,0400	0,111	0,569
Procalcitonin d21	10	0,0300	0,071	11	0,0300	0,061	0,863
Procalcitonin d40	11	0,0500	0,181	11	0,0300	0,381	0,332
Procalcitonin d90	13	0,0400	0,051	13	0,0300	0,051	0,880

Mann-Whitney- U-Test	Dissektionspatient			Kontrollpatient			p
	N= 15	Median	Spannweite	N= 15	Median	Spannweite	
IL-6 d0	10	8,355	38,33	13	1,500	8,26	0,036
IL-6 d7	12	2,985	37,42	11	1,770	16,56	0,487
IL-6 d21	10	2,595	32,78	11	1,500	5,49	0,173
IL-6 d40	11	1,500	11,43	11	1,860	11,98	0,652
IL-6 d90	14	2,225	3,76	12	1,500	12,07	0,106

Diese im Mittel erhöhten BSG und IL-6 Werte an Tag 0 können mit einer Populationspyramide dargestellt werden. Die Populationspyramide veranschaulicht die Häufigkeit auf der X-Achse sowie die Einheit mm auf der Y-Achse. Die Untersuchung des BSG Wertes erfolgt in der Gruppe der Kontrollpatienten bei N=13 und in der Gruppe der Dissektionspatienten bei N=11. Der M_{Rang} liegt bei den Dissektionspatienten bei 15,77 mm und bei den Kontrollpatienten bei 9,73 mm (Abb. 4). Die Untersuchung des IL-6 Wertes erfolgt in der Gruppe der Kontrollpatienten ebenfalls bei N=13 und in der Gruppe der Dissektionspatienten bei N=10. Der M_{Rang} beträgt bei den Dissektionspatienten 15,40 pg/ml und bei den Kontrollpatienten 9,38 pg/ml (Abb. 5)

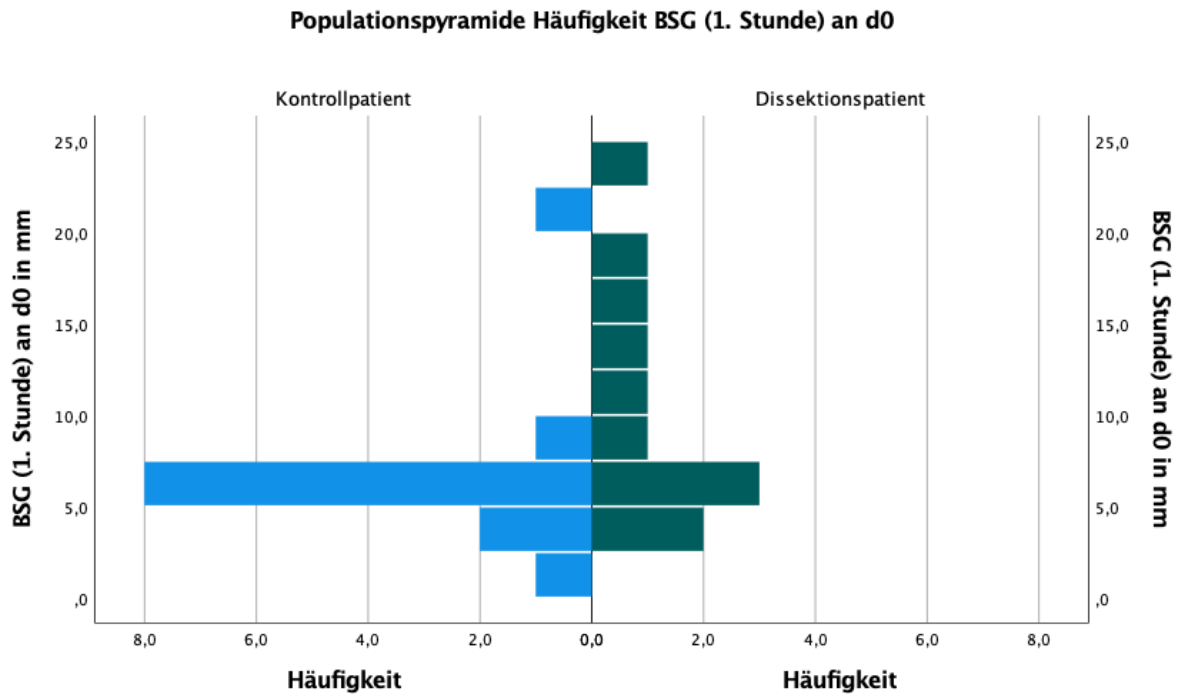


Abbildung 4: BSG (1.Stunde) an d0

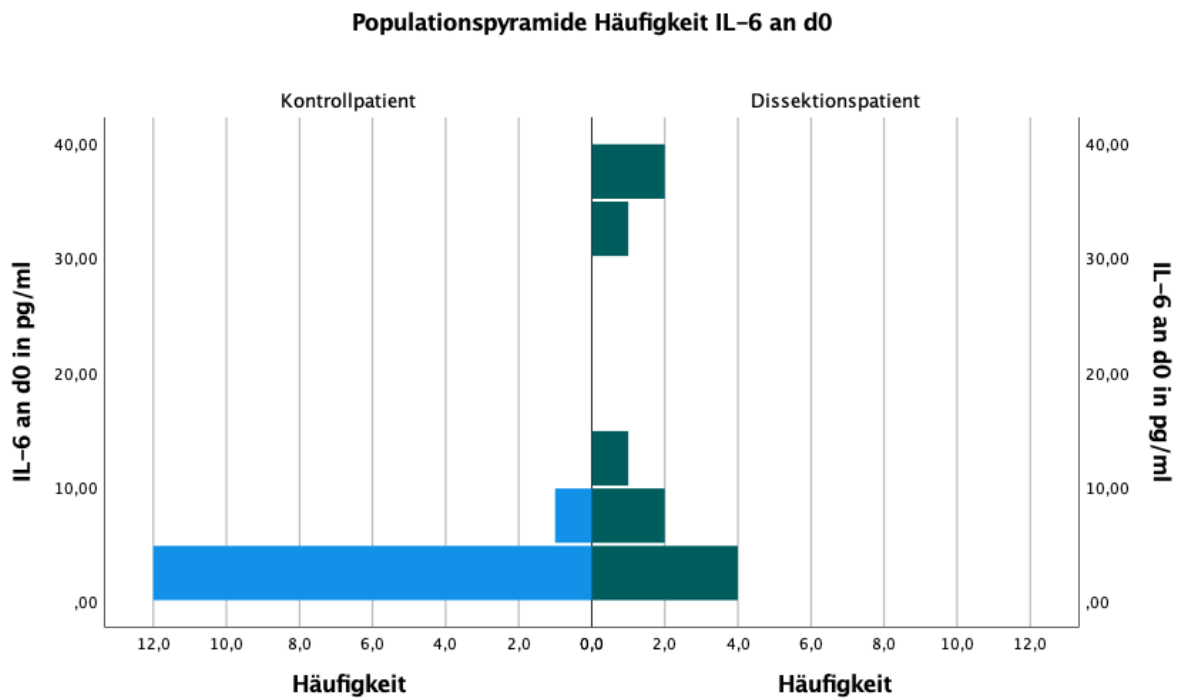


Abbildung 5: IL-6 an d0

4.7 Hormonstatus

Der Hormonstatus (Testosteron, Progesteron, LH, FSH, Prolaktin, STH, Oestradiol) und ASL werden am Aufnahmetag (d0) untersucht. Hier weisen die Dissektionspatienten im Durchschnitt vor allem signifikant erhöhte STH ($p=0,018$) Werte auf (Tab. 8).

Tabelle 9: Auswertung des Hormonstatus. Testostern in ng/ml, Progesteron in ng/ml, LH in mIU/ml, FSH in mIU/ml, Prolaktin in μ IU/ml, STH in ng/ml, Oestradiol in pg/ml und ASL in IU/ml.

Mann-Whit- ney-U-Test	Dissektionspatient			Kontrollpatient			p
	N=15	Median	Spannweite	N=15	Median	Spannweite	
Testosteron	14	1,740	5,97	15	1,960	7,56	0,715
Progesteron	14	0,160	4,08	15	0,180	15,82	0,505
LH	14	5,430	39,99	14	6,690	28546,77	0,482
FSH	14	5,700	48,70	14	6,900	53,10	0,376
Prolaktin	13	317,000	1421,08	14	214,000	435,00	0,094
STH	11	1,600	9,31	15	0,200	3,41	0,018
Oestradiol	13	24,200	231,31	15	27,700	43719,10	0,717
ASL	7	62,00	119	12	92,00	764	0,432

In der Populationspyramide sieht man die Verteilung der STH Werte am Aufnahmetag. Der M_{Rang} der Dissektionspatienten liegt bei 17,64 und der mittlere Rang der Kontrollpatienten bei 10,47 (Abb. 6)

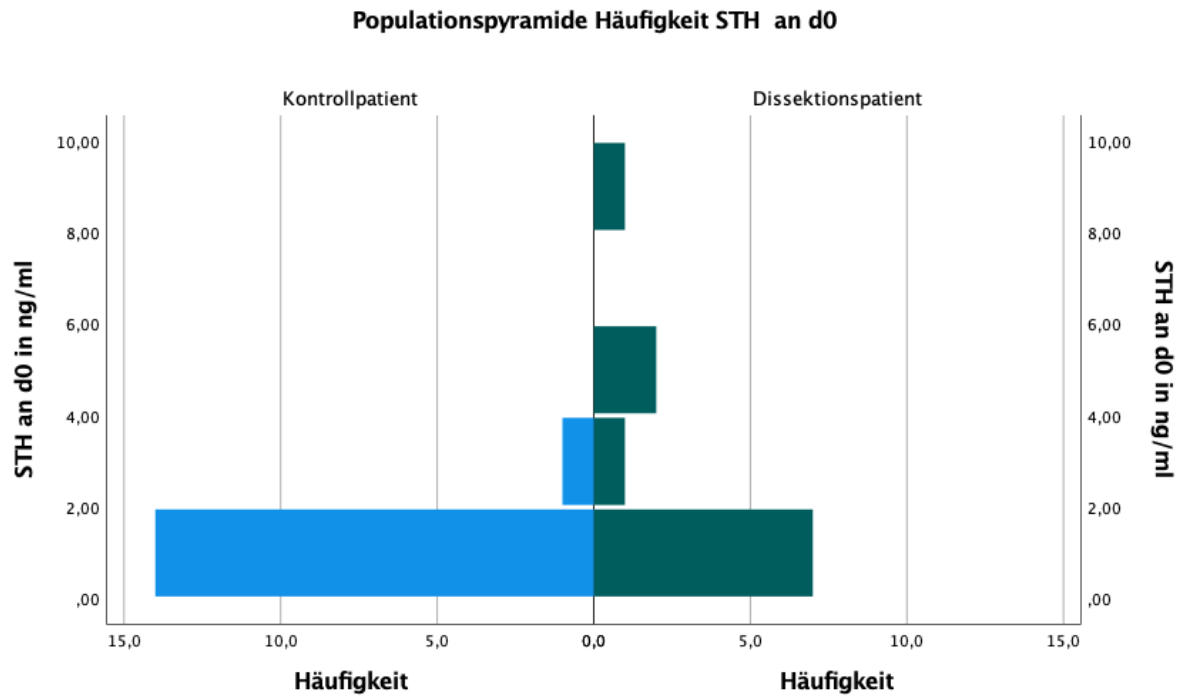


Abbildung 6: STH an d0

4.8 Rachenabstrich: PCR

Beim PCR Nachweis des Rachenabstriches der beiden Gruppen können keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden (Tab. 9).

Tabelle 10: Auswertung Rachenabstrich PCR

		Dissektionspatient N=9	Kontrollpatient N=14	p
Staphylococcus aureus	Negativ	2	8	0,455
	Positiv	1	1	
Pneumocystis jirovecii	Negativ	6	11	1,000
	Fraglich Positiv	0	1	

4.9 Rachenabstrich: Kultur

Beim kulturellen Nachweis des Rachenabstriches der beiden Gruppen sind keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (Tab. 10).

Tabelle 11: Auswertung Rachenabstrich Kultur

		Dissektionspatient N=9	Kontrollpatient N=14	p
Staphylococcus aureus	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Zahlreich	0	1	
Citrobacter freundii	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Vereinzelt	0	1	
Klebsiella oxytoca	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Vereinzelt	0	1	
Neisseria subflava	Nicht vorhanden	5	11	0,566
	Vorhanden	0	1	
	Vereinzelt	1	1	
	Zahlreich	2	1	
	Massenhaft	1	0	
Haemophilus parainfluenzae	Nicht vorhanden	9	12	0,502
	Zahlreich	0	2	
Streptococcus salivarius	Nicht vorhanden	6	11	0,762
	Zahlreich	3	2	
	Massenhaft	0	1	
Roth mucil	Nicht vorhanden	7	11	0,469

Ergebnisse

		Dissektionspatient	Kontrollpatient	p
		N=9	N=14	
	Vorhanden	0	2	
	Zahlreich	2	1	
Streptococcus mitis	Nicht vorhanden	8	11	1,000
	Vorhanden	0	1	
	Zahlreich	0	1	
	Massenhaft	1	1	
Streptococcus ves-tibularis	Nicht vorhanden	8	12	1,000
	Zahlreich	1	2	
Streptococcus para-sanguinis	Nicht vorhanden	8	12	1,000
	Zahlreich	1	1	
	Massenhaft	0	1	
Streptococcus oralis	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Massenhaft	0	1	
α -hämolyisierende Streptokokken	Nicht vorhanden	8	12	0,794
	Vorhanden	1	0	
	Zahlreich	0	1	
	Massenhaft	0	1	
Koagulase nega-tive Staphylokokken	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Zahlreich	0	1	
Neisseria Spp.	Nicht vorhanden	8	13	0,640

Ergebnisse

		Dissektionspatient	Kontrollpatient	p
		N=9	N=14	
	Vorhanden	1	0	
	Zahlreich	0	1	
Escherichia coli	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Zahlreich	0	1	
Morganella morganii	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Zahlreich	0	1	
Klebsiella pneumo- niae	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Vereinzelt	0	1	
Geme haemo	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Vorhanden	0	1	
Neisseria mucosa	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Vorhanden	0	1	
nicht-hämolysie- rende Streptokokken	Nicht vorhanden	8	13	0,640
	Vorhanden	1	0	
	Zahlreich	0	1	
Rothia Spp.	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Vereinzelt	0	1	
Corynebacterium Spp.	Nicht vorhanden	9	13	1,000
	Vorhanden	0	1	
Staphylococcus epi- dermidis	Nicht vorhanden	8	14	0,391

Ergebnisse

		Dissektionspatient N=9	Kontrollpatient N=14	p
	Vereinzelt	1	0	
Streptococcus cons- tellatus	Nicht vorhanden	8	14	0,391
	Vereinzelt	1	0	
Streptococcus pneu- moniae	Nicht vorhanden	8	14	0,391
	Zahlreich	1	0	
Haemophilus parah- aemolyticus	Nicht vorhanden	8	14	0,391
	Zahlreich	1	0	
Gram- Stäbchen	Nicht vorhanden	8	14	0,391
	Zahlreich	1	0	
Normalflora	Nicht vorhanden	5	4	0,383
	Vorhanden	4	10	

4.10 Sputum: PCR

Beim PCR Nachweis der Sputumproben der beiden Gruppen ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu erkennen (Tab. 11).

Tabelle 12: Auswertung Sputum PCR

		Dissektionspatient N=8	Kontrollpatient N=14	p
Haemophilus influenzae	Negativ	5	5	0,307
	Positiv	1	5	
Moraxella catarrhalis	Negativ	6	9	1,000
	Positiv	0	1	
Staphylococcus aureus	Negativ	2	7	0,491
	Positiv	1	1	
Pneumocystis jirovecii	Negativ	5	11	0,353
	Fraglich	1	0	
	Positiv			
Streptococcus pneumoniae	Negativ	5	10	0,375
	Positiv	1	0	

4.11 Sputum: Kultur

Beim kulturellen Nachweis der Sputumproben weisen vor allem die Kontrollpatienten eine Normalflora des Sputums auf, wohingegen diese bei der Gruppe der Dissektionspatienten meist nicht angegeben war und als „Nicht vorhanden sein“ gewertet wird. Dies zeigt sich mit $p=0,031$ als signifikant (Tab. 12).

Tabelle 13: Auswertung Sputum Kultur

		Dissektionspatient N=8	Kontrollpatient N=14	p
Normalflora	Nicht vorhanden	7	5	0,031
	Vorhanden	1	9	
Citrobacter freundii	Nicht vorhanden	8	13	1,000
	Vereinzelt	0	1	
Klebsiella oxy- toca	Nicht vorhanden	8	13	1,000
	Vereinzelt	0	1	
Klebsiella pneu- moniae	Nicht vorhanden	8	13	1,000
	Zahlreich	0	1	
Streptococcus anginosus	Nicht vorhanden	8	13	1,000
	Vereinzelt	0	1	
Streptococcus salvarius	Nicht vorhanden	7	12	0,764
	Vorhanden	0	1	
	Zahlreich	1	0	
	Massenhaft	0	1	
Roth mucii	Nicht vorhanden	7	10	1,000
	Vereinzelt	0	1	
	Zahlreich	1	3	
Streptococcus parasanguinis	Nicht vorhanden	8	11	0,685
	Vorhanden	0	1	

Ergebnisse

		Dissektionspatient	Kontrollpatient	p
		N=9	N=14	
	Massenhaft	0	2	
Streptococcus o-	Nicht vorhanden	8	13	1,000
ralis				
	Massenhaft	0	1	
Neisseria sub-	Nicht vorhanden	7	11	1,000
flava				
	Vorhanden	0	1	
	Vereinzelt	1	1	
	Zahlreich	0	1	
Haemophilus	Nicht vorhanden	8	11	0,685
parainfluenzae				
	Vorhanden	0	1	
	Zahlreich	0	2	
Streptococcus	Nicht vorhanden	7	12	1,000
mitis				
	Vereinzelt	0	1	
	Massenhaft	1	1	
Gram- Stäbchen	Nicht vorhanden	7	14	0,364
	Vereinzelt	1	0	
α -	Nicht vorhanden	7	13	0,606
haemolysierende				
Streptokokken				
	Zahlreich	1	0	
	Massenhaft	0	1	

Ergebnisse

		Dissektionspatient N=9	Kontrollpatient N=14	p
nicht-haemoly- sierende Strepto- kokken	Nicht vorhanden	8	13	1,000
	Zahlreich	0	1	
Escherichia coli	Nicht vorhanden	8	13	1,000
	Vereinzelt	0	1	
Neisseria Spp.	Nicht vorhanden	7	14	0,364
	Zahlreich	1	0	
Corynebac- terium Spp.	Nicht vorhanden	7	14	0,364
	Vereinzelt	1	0	
Staphylococcus aureus	Nicht vorhanden	7	14	0,364
	Vereinzelt	1	0	

4.12 Sputum: Mikroskopie

Auch bei der Mikroskopie der Sputumproben beider Gruppen sind keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (Tab. 13).

Tabelle 14: Auswertung Sputum Mikroskopie

		Dissektionspatient N=8	Kontrollpatient N=14	p
Epithelzellen	Nicht vorhanden	7	10	0,613
	Vereinzelt	1	4	
Neutrophile	Nicht vorhanden	8	11	0,273
	Vereinzelt	0	3	
Gram+ Kokken	Nicht vorhanden	5	4	0,209
	Vereinzelt	0	1	
	Zahlreich	3	4	
	Massenhaft	0	5	
Gram- Kokken	Nicht vorhanden	8	12	1,000
	Vereinzelt	0	1	
	Massenhaft	0	1	
Gram+ Stäbchen	Nicht vorhanden	5	7	0,892
	Vereinzelt	2	5	
	Zahlreich	1	1	
	Massenhaft	0	1	
Gram- Stäbchen	Nicht vorhanden	8	13	1,000
	Zahlreich	0	1	

4.13 Saisonale Häufung: Dissektion

Im Verlauf der Dissektionsstudie zeigte sich eine saisonale Häufung der Dissektionspatienten. Vor allem von September bis April traten im Saarland spontane Dissektionen der hirnvorsorgenden Arterien auf unter Aussparung der Monate Mai, Juni, Juli und August (Abb. 7).

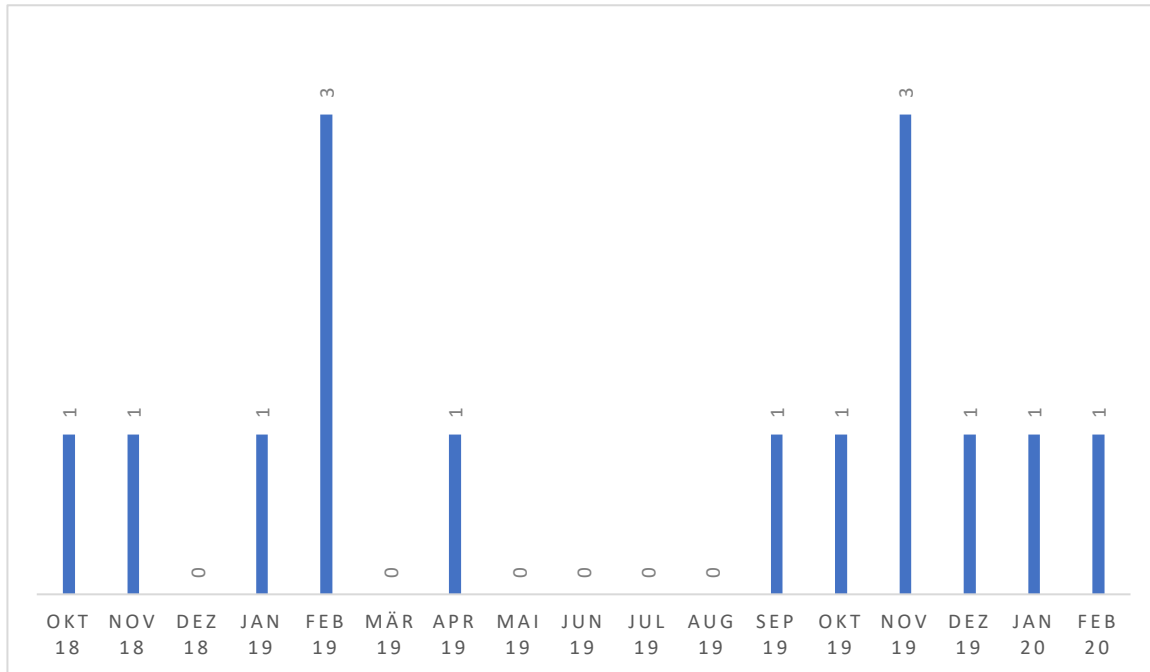


Abbildung 7: Saisonale Häufung bei Dissektionspatienten

5 Diskussion

In einem Zeitraum von 1 ½ Jahren sind insgesamt 15 Dissektionspatienten und 15 Kontrollpatienten in unsere Studie aufgenommen wurden. Die demographischen Daten unserer Studie zeigen eine ausgeglichene Gruppenverteilung sowohl im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung mit jeweils neun (60%) männlichen Studienteilnehmern und sechs (40%) weiblichen Studienteilnehmerinnen als auch im Hinblick auf das durchschnittliche Alter beider Gruppen. Das durchschnittliche Alter der Dissektionspatienten liegt bei $45,27 \pm 12,601$ Jahren. Der jüngste Dissektionspatient wurde hier mit 26 Jahren eingeschlossen, der älteste Dissektionspatient mit 66 Jahren. Das durchschnittliche Alter in der Gruppe der Kontrollpatienten liegt bei $44,93 \pm 14,415$ Jahren.

Mit dem erstellten Fragebogen, welcher eine ausführliche Anamneseerhebung beinhaltet, versuchen wir mögliche Risikofaktoren oder Prädispositionen im Hinblick auf die Entstehung einer Dissektion der hirnversorgenden Arterien zu detektieren. Aufgrund der aktuellen Datenlagen wird unter anderem nach Bindegewebserkrankungen, Migräne und kürzlich erlittenen Infekten gefragt. Die Auswertungen zeigen jedoch keine erheblichen Unterschiede, so dass es mit dieser ersten Zwischenanalyse unserer multizentrischen Studie zurzeit noch nicht möglich ist, einen potentiellen Risikofaktor zu benennen. Allerdings zeichnet sich in unserer Studie eine saisonale Häufung der Dissektionspatienten vor allem von September bis April ab. Von Mai bis August wurde keine Dissektion der hirnversorgenden Arterien in unserem Einzugsbereich diagnostiziert. Eine derartige saisonale Häufung wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben.

Der spezielle Dissektionsfragebogen dokumentiert die initiale Symptomatik sowie den Verlauf der Dissektionen der hirnversorgenden Arterien über 90 Tage. Interessanterweise ist in unserer Studie die Lokalisation der Dissektion bisher ausschlaggebend für den klinische Schweregrad von lediglich lokaler Symptomatik bis hin zu persistierenden cerebralen Ischämien. Dies betrifft hier allerdings nur Dissektionen der ACI. Bei betroffener ACI auf der linken Seite zeigen alle Dissektionspatienten einen manifesten Hirninfarkt wohingegen die Dissektionspatienten, mit betroffener ACI auf der rechten Seite, lediglich lokale Symptome aufweisen ($p=0,002$). Eine derartiges Phänomen wurde bisher in der aktuellen Literatur noch nicht beschrieben. Dennoch wird insgesamt ein günstiger Verlauf beobachtet. Bereits zum Zeitpunkt der Entlassung zeigen 53,4% der Dissektionspatienten keine bzw. minimale Einschränkungen des alltäglichen Lebens mit einem mRS von 0 bis 1. Nach 90 Tagen steigt die Zahl auf 80% an. Die Therapie

erfolgt dabei sowohl in der Akutphase als auch poststationär gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie überwiegend (ca. 60-80% der Fälle) mit TFH, da bisher kein wesentlicher Unterschied zu einer sekundärprophylaktischen Therapie mittels oraler Antikoagulation festgestellt werden konnte (GEORGIADIS et al., 2009; MARKUS et al., 2015).

Die Auswertung der Blutwerte erfolgt im Hinblick eines möglichen prognostischen Biomarkers und zeigt besonders am Aufnahmetag (d0) deutlich erhöhte BSG Werte (Median von $8,0 \pm 19,0$ mm bei der Dissektionsgruppe; Median von $6,0 \pm 20,0$ mm bei der Kontrollgruppe; $p=0,035$), IL-6 Werte (Median von $8,355 \pm 38,33$ pg/ml bei der Dissektionsgruppe; Median von $1,5 \pm 8,26$ pg/ml bei der Kontrollgruppe; $p=0,036$) sowie erhöhte STH Werte (Median von $1,6 \pm 9,31$ ng/ml bei der Dissektionsgruppe; Median von $0,2 \pm 3,41$ ng/ml bei der Kontrollgruppe; $p=0,018$). Bei genauer Betrachtung der Entzündungswerte im Verlauf zeigt sich eine fallende Tendenz bei den abgenommenen Entzündungswerten. In der Gruppe der Kontrollpatienten wiederum findet sich ein weitgehend stabiler Verlauf der Entzündungswerte. Dies ist vor allem eindeutig am IL-6 Wert in der Gruppe der Dissektionspatienten (Median d0 bei der Dissektionsgruppe: 8,355 pg/ml; Median d90 bei der Dissektionsgruppe: 2,225 pg/ml; Median d0 bei der Kontrollgruppe: 1,5 pg/ml; Median d90 bei der Kontrollgruppe: 1,5 pg/ml) zu erkennen. Hier zeigt sich sogar eine Reduktion des Median Wertes des IL-6 von 73,37% innerhalb der Gruppe der Dissektionspatienten von d0 auf d90. Auch bei Betrachtung des Procalcitonin Wertes im direkten Vergleich der beiden Gruppen fällt auf, dass die Gruppe der Dissektionspatienten einen um fast 40% höheren Procalcitonin-Wert aufweisen als die Kontrollpatienten. Der p-Wert liegt hier jedoch bei $p=0,052$. Eine Signifikanz lässt sich gegebenenfalls mit einer größeren Fallzahl herauskristallisieren. Ein erhöhter Spiegel des Wachstumshormons STH wird sowohl eine anti-inflammatorische als auch ein pro-inflammatorische Wirkung zugeschrieben, kann aber auch im Rahmen von genetischer Prädisposition, wie zum Beispiel einer Akromegalie vorkommen. Wenngleich in unserer Studie anamnestisch eine solche genetische Prädisposition nicht erhoben wurde.

In der Zusammenschau der Ergebnisse ist ein latentes Entzündungsgeschehen im Rahmen der Entstehung einer Dissektion der hirnversorgenden Arterien durchaus möglich, was unsere aufgestellte These einer zugrundeliegenden Infektion für die Entstehung einer Dissektion der hirnversorgenden Arterie unterstützt. Hier scheint vor allem ein initiales Entzündungsgeschehen plausibel, was die deutlich erhöhten Entzündungswerte lediglich am Aufnahmetag (d0) erklärt.

Die Auswertungen der Rachenabstriche und Sputumproben zeigen keine signifikanten Auffälligkeiten im Hinblick auf atypischen Pneumonieerregern der oberen Atemwege. Auch anamnestisch ist es nicht möglich einen eindeutigen vorausgegangen, symptomatischen Infekt der Dissektionspatienten zu ermitteln. Allerdings weist die Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied in Bezug auf dem kulturellen Nachweis von Sputumproben auf. Hier wird bei den Kontrollpatienten überwiegend eine Normalflora nachgewiesen, wohingegen dies bei der Gruppe der Dissektionspatienten nicht detektiert wird. Dies lässt Anlass zur Diskussion über ein mögliches Ungleichgewicht der Sputumbesiedlung, eventuell im Rahmen eines Infektes der oberen Atemwege ohne speziellen Erregernachweis, als Risikofaktor für die Entstehung einer cervicalen Dissektion.

5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Unsere Studie hat in 1 ½ Jahren 15 Dissektionspatienten im Saarland und angrenzenden Rheinland-Pfälzischen Raum einschließen können. Auf Grund der niedrigen Inzidenz von etwa 2,6-2,9/100.000 pro Jahr der Dissektionen der A. carotis interna und für die Vertebralarterie von etwa 1,5/100.000 pro Jahr (GIROUD et al., 1994; SCHIEVINK, 2001; SCHIEVINK et al., 1993) haben wir während der Studie den Ethikantrag auf eine multizentrische Studie erweitert und das Klinikum Saarbrücken einschließen können, so dass wir die geplante Mindestgröße der Fallzahl von N=15 pro Gruppe für eine erste Zwischenanalyse erreichen können. Dennoch ist uns bewusst, dass die Fallzahl von N=30 (Dissektionspatienten: N=15, Kontrollpatienten: N=15) unsere Studie in ihrer Aussagekraft einschränkt. Hier ist eine Fortsetzung der Studie über einen weitaus längeren Zeitraum geplant, um unsere bisherigen Zwischenergebnisse untermauern zu können. Außerdem sind wir mit weiteren Kliniken im Saarland im Gespräch, um diese in unsere multizentrische Studie einschließen zu können. Eine weitere Schwierigkeit ist die einheitliche Blutabnahme. Hier ist es in unserer Studie organisationsbedingt zu fehlerhaften Blutentnahmen gekommen, was sich in den fehlenden Werten niederschlägt. Dies zeigt sich auch in den unterschiedlichen Anzahlen an abgenommenen Proben, was ebenfalls durch teilweise fehlender Compliance der Studienteilnehmer zustande gekommen ist. Eine Optimierung dahingehend wird im weiteren Verlauf der Studie angestrebt.

5.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

In unserer Studie liegt das mittlere Alter der Dissektionspatienten bei 45, $27 \pm 12,601$ Jahre, was mit dem mittleren Alter der bereits erfolgten Studien ziemlich genau übereinstimmt (DEBETTE et al., 2015a; LEE et al., 2006).

Potentielle Risikofaktoren, wie z.B. Hypertonie oder Migräne, wie in anderen Studien, werden auch in unserer Studie von Dissektionspatienten angegeben. Jedoch zeigen diese in unserer statistischen Auswertung keine Signifikanz, weshalb es uns aktuell nicht möglich ist, die diskutierten potentiellen Risikofaktoren zu unterstützen (DE GIULI et al., 2017; DE GIULI et al., 2019; METSO et al., 2012; PEZZINI et al., 2006).

Wie bereits am Anfang der Arbeit beschrieben, gibt es mehrere Studien, die von einem möglichen Zusammenhang von vorausgegangen Infektionen und einer CAD berichten und dabei erhöhte Entzündungswerte bei Patienten mit CAD nachweisen (GENIUS et al., 2005; PELZ et al., 2018). Bisher sind keine Literaturstellen vorhanden, die einen Zusammenhang von erhöhten BSG-Spiegeln und CAD beschreiben, was unsere Studie jedoch als signifikant herauskristallisiert. Allerdings wird eine tendenzielle Erhöhung des IL-6 Wertes in einer Studie diskutiert. Hier wird eine Gruppe von Patienten mit CAD, mit jungen Patienten unter 50 Jahren mit Hirninfarkten anderer Ursache in der Vergangenheit und einer Kontrollgruppe, verglichen. Die Gruppe der jungen Patienten unter 50 Jahren mit Hirninfarkten anderer Ursache weist dabei eine tendenzielle Erhöhung des IL-6 Wertes auf, wohingegen die Dissektionsgruppe keine Signifikanz zeigt (GRAU et al., 2001), im Gegensatz zu unserer Studie. Zudem werden bereits verschieden IL-6 Promotervarianten untersucht. Diese tragen jedoch laut aktueller Literatur keine maßgebliche Rolle zur Ätiologie von CAD bei. Wiest et al. stimmen damit den Daten von Grau et al. überein, dass Patienten mit CAD keine veränderten IL-6 Serumspiegel aufweisen (WIEST et al., 2004), was jedoch unsere Studienergebnisse vermuten lassen. Ein möglicher Zusammenhang zwischen STH Erhöhung und Dissektion der hirnversorgenden Arterien, wie unsere Studie impliziert, wird in der aktuellen Literatur erst in einer Studie beschrieben. Low et al. berichten in einem Fallbericht über einen 46 jährigen professionellen Body Builder über einen möglichen Zusammenhang zwischen seiner exogene STH- und anabolischen Steroidzufuhr und seiner erlitten CAD der VA nach dem Heben von massiven Gewichten (LOW et al., 2011). Bezüglich des Effekts von STH auf Infektionen werden widersprüchliche Daten erhoben. In der Literatur wird sowohl ein anti-inflammatorischer als auch ein pro-inflammatorischer Einfluss des STH beschrieben (HATTORI, 2009). Caicedo et al. vermuten, dass massiv erhöhte STH Werte pro-inflammatorisch wirken, wohingegen eine kurzfristige, leichte Erhöhung des STH Wertes einen günstigen, sogar protektiven Einfluss auf das kardiovaskulatorische System ausüben können (CAICEDO et al., 2018). Andreassen et. al untersuchen die Wirkung von STH auf verschiedenen inflammatorischen Markern, unter anderem CRP und IL-6. Während der drei wöchigen STH Substitution im Akromegalie-Bereich (1,72-6,34 µg/l) zeigt sich ein

allgemeiner Anstieg der IL-6 Werte der Studienteilnehmer. Die CRP Werte zeigen sich jedoch unverändert (ANDREASSEN et al., 2012). Aufgrund dieser Studie kann gegebenenfalls sowohl die erhöhten STH als auch erhöhten IL-6 Werte am Aufnahmetag (d0) im Rahmen einer stattgehabten Infektion diskutiert werden. Diese These ist eine möglicher Erklärungsansatz unserer Ergebnisse der eindeutig erhöhten STH, IL-6 und BSG Werten am Aufnahmetag (d0) bei den Dissektionspatienten, was Anlass für weiterführende Studien gibt. Zwei weitere interessante Aspekte, die unsere Studie aufzeigt, sind zum einen der Zusammenhang der Lokalisation der CAD mit dem klinischen Schweregrad sowie zum anderen ein mögliches Ungleichgewicht der Sputumbesiedlung. Auch hier sind diesbezüglich keine Literaturstellen vorhanden und geben Anlässe für weitergreifende Forschungsstudien.

5.3 Schlussfolgerungen / Konklusionen

Abschließend soll festgehalten werden, dass wir mit unserer Studie unsere bzw. auch die aus der allgemeinen Studienlage hervorgehenden These einer inflammatorischen Beteiligung, getriggert durch eine mögliche Infektion, stützen. Unsere Arbeit zeigt eine deutliche Erhöhung der Entzündungswerte der Dissektionspatienten am Aufnahmetag. Da es zu den IL-6-Serumspiegel bei CAD widersprüchliche Datenlagen gibt und wir zu erhöhten BSG und STH Werten keine hinreichenden Daten finden konnten, möchte ich mit meiner Arbeit weitere Forschungsanregungen vermitteln. Ein besonderes Augenmerk möchte ich auf die Lokalisation der CAD und den daraufhin auftretenden Schweregrad der Symptomatik setzen. Markante Unterschiede der klinischen Symptome von einer Dissektion auf der linken Seite zu Dissektionen der ACI auf der rechten Seite werden in unserer Studie beobachtet, die noch in keiner aktuellen Studie Erwähnung findet. Dieser Fund gibt Anlass, dies in einer Studie mit größerer Fallzahl näher zu beleuchten. Potentielle Risikofaktoren, wie sie in der Literatur diskutiert werden, können wir mit unserer Arbeit derzeit nicht unterstützen. Im Großen und Ganzen unterstreicht unserer Studie jedoch die aktuelle Studienlagen in Hinsicht auf bisher herausgefundenen epidemiologischen Daten und vermuteten Triggerfaktoren, wie z.B. eine vorangegangene Infektion oder einer genetischen Prädisposition (hier erhöhte STH Werte). Außerdem möchte ich mit meiner Arbeit neue Blickrichtungen, z.B. in Bezug auf die Relevanz der Lokalisation, in die aktuelle Forschungslage einbringen.

6 Literaturverzeichnis

1. Adham S, Billon C, Legrand A, Domigo V, Denarie N, Charpentier E, Jeunemaitre X, Frank M (2021) Spontaneous Cervical Artery Dissection in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: A Cohort Study. *Stroke* 52:1628-1635
2. Ahl B, Bokemeyer M, Ennen JC, Kohlmetz C, Becker H, Weissenborn K (2004) Dissection of the brain supplying arteries over the life span. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1194-1196
3. Almuaiyel MF, Althwanay A, Alamri A (2020) Spontaneous Bilateral Dissection of the Vertebral Artery: A Case Report. *Cureus* 12:e9310
4. Amann-Vesti B, Thalhammer C (2015) *Kursbuch Doppler-und Duplexsonografie: begründet von Kurt Huck*, Georg Thieme Verlag).
5. Andreassen M, Frystyk J, Faber J, Kristensen LO (2012) GH activity and markers of inflammation: a crossover study in healthy volunteers treated with GH and a GH receptor antagonist. *Eur J Endocrinol* 166:811-819
6. Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, Schroth G, Loher TJ, Stepper F, Remonda L, Bassetti C, Mattle HP (2002) Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection: analysis of 9 patients and review of the literature. *Arch Neurol* 59:549-553
7. Arnold M, Bousser MG, Fahrni G, Fischer U, Georgiadis D, Gandjour J, Benninger D, Sturzenegger M, Mattle HP, Baumgartner RW (2006) Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke* 37:2499-2503
8. Arnold M, Kurmann R, Galimanis A, Sarikaya H, Stapf C, Gralla J, Georgiadis D, Fischer U, Mattle HP, Bousser MG, Baumgartner RW (2010) Differences in demographic characteristics and risk factors in patients with spontaneous vertebral artery dissections with and without ischemic events. *Stroke* 41:802-804
9. Baker P, Bindiganavile SH, Taylor R, Bhat N, Lee AG (2020) Dysgeusia and amaurosis fugax: a unique presentation in spontaneous internal carotid artery dissection. *Can J Ophthalmol* 55:e205-e207

10. Baracchini C, Tonello S, Meneghetti G, Ballotta E (2010) Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 75:1864-1870
11. Bassetti C, Carruzzo A, Sturzenegger M, Tuncdogan E (1996) Recurrence of cervical artery dissection. A prospective study of 81 patients. *Stroke* 27:1804-1807
12. Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, Mosso M, Gonner F, Studer A, Schroth G, Schuknecht B, Sturzenegger M (2001) Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology* 57:827-832
13. Baumgartner RW, Bogousslavsky J (2005) Clinical manifestations of carotid dissection. *Front Neurol Neurosci* 20:70-76
14. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F (1987) Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol* 44:137-140
15. Caicedo D, Díaz O, Devesa P, Devesa J (2018) Growth Hormone (GH) and Cardiovascular System. *Int J Mol Sci* 19
16. Cronqvist SE, Norrving B, Nilsson B (1986) Young stroke patients. An angiographic study. *Acta Radiol Suppl* 369:34-37
17. Daghals I, Sargurupremraj M, Danning R, Gormley P, Malik R, Amouyel P, Metso T, Pezzini A, Kurth T, Debette S, Chasman D (2022) Migraine, Stroke, and Cervical Arterial Dissection: Shared Genetics for a Triad of Brain Disorders With Vascular Involvement. *Neurol Genet* 8:e653
18. De Giuli V, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Zedde M, Gandolfo C, Zini A, DeLodovici ML, Paciaroni M, Del Sette M, Azzini C, Toriello A, Musolino R, Calabro RS, Bovi P, Sessa M, Adami A, Silvestrelli G, Cavallini A, Marcheselli S, Bonifati DM, Checcarelli N, Tancredi L, Chiti A, Lotti EM, Del Zotto E, Tomelleri G, Spalloni A, Giorli E, Costa P, Poli L, Morotti A, Caria F, Lanari A, Giacalone G, Ferrazzi P, Giossi A, Piras V, Massucco D, D'Amore C, Di Lisi F, Casetta I, Cucurachi L, Cotroneo M, De Vito A, Coloberti E, Rasura M, Simone AM, Gamba M, Cerrato P, Micieli G, Malferrari G, Melis M, Iacoviello L, Padovani A, Pezzini A (2017) Association Between Migraine and Cervical Artery Dissection: The Italian Project on Stroke in Young Adults. *JAMA Neurol* 74:512-518
19. De Giuli V, Graziano F, Zini A, Zedde M, Patella R, Lodigiani C, Marcheselli S, DeLodovici ML, Paciaroni M, Casetta I, Giorli E, Adami A, Braga M, Casella C, Giossi A,

- Silvestrelli G, Tancredi L, Lotti EM, Poli L, Caria F, Piras V, Cucurachi L, Gamba M, Grassi M, Padovani A, Pezzini A (2019) Migraine improvement after spontaneous cervical artery dissection the Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYS). *Neurol Sci* 40:59-66
20. DeBette S, Compter A, Labeyrie M-A, Uyttenboogaart M, Metso TM, Majersik JJ, Goeggel-Simonetti B, Engelter ST, Pezzini A, Bijlenga P, Southerland AM, Naggara O, Béjot Y, Cole JW, Ducros A, Giacalone G, Schilling S, Reiner P, Sarikaya H, Welleweerd JC, Kappelle LJ, de Borst GJ, Bonati LH, Jung S, Thijs V, Martin JJ, Brandt T, Grond-Ginsbach C, Kloss M, Mizutani T, Minematsu K, Meschia JF, Pereira VM, Bersano A, Touzé E, Lyrer PA, Leys D, Chabriat H, Markus HS, Worrall BB, Chabrier S, Baumgartner R, Stapf C, Tatlisumak T, Arnold M, Bousser M-G (2015a) Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *The Lancet Neurology* 14:640-654
21. DeBette S, Kamatani Y, Metso TM, Kloss M, Chauhan G, Engelter ST, Pezzini A, Thijs V, Markus HS, Dichgans M, Wolf C, Dittrich R, Touze E, Southerland AM, Samson Y, Abboud S, Bejot Y, Caso V, Bersano A, Gschwendtner A, Sessa M, Cole J, Lamy C, Medeiros E, Beretta S, Bonati LH, Grau AJ, Michel P, Majersik JJ, Sharma P, Kalashnikova L, Nazarova M, Dobrynina L, Bartels E, Guillon B, van den Herik EG, Fernandez-Cadenas I, Jood K, Nalls MA, De Leeuw FE, Jern C, Cheng YC, Werner I, Metso AJ, Lichy C, Lyrer PA, Brandt T, Boncoraglio GB, Wichmann HE, Gieger C, Johnson AD, Bottcher T, Castellano M, Arveiler D, Ikram MA, Breteler MM, Padovani A, Meschia JF, Kuhlénbaumer G, Rolfs A, Worrall BB, International Stroke Genetics C, Ringelstein EB, Zelenika D, Tatlisumak T, Lathrop M, Leys D, Amouyel P, Dallongeville J, Group C (2015b) Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet* 47:78-83
22. Del Zotto E, Pezzini A (2019) Use of fluoroquinolones and the risk of spontaneous cervical artery dissection. *Eur J Neurol*
23. Delgado MG, Riesco N, Murias E, Calleja S (2015) Acute cervical artery dissection after a dental procedure due to a second inferior molar infection. *BMJ Case Rep* 2015
24. Dittrich R, Heidbreder A, Rohsbach D, Schmalhorst J, Nassenstein I, Maintz D, Ringelstein EB, Nabavi DG, Kuhlénbaumer G (2007a) Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 68:2120-2124
25. Dittrich R, Nassenstein I, Bachmann R, Maintz D, Nabavi DG, Heindel W, Kuhlénbaumer G, Ringelstein EB (2007b) Polyarterial clustered recurrence of cervical artery dissection seems to be the rule. *Neurology* 69:180-186

26. Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F, Georgiadis D, Fluri F, Sekoranja L, Schwegler G, Muller F, Weder B, Sarikaya H, Luthy R, Arnold M, Nedeltchev K, Reichhart M, Mattle HP, Tettenborn B, Hungerbuhler HJ, Sztajzel R, Baumgartner RW, Michel P, Lyrer PA (2009) Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke* 40:3772-3776
27. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, Leys D, Grau A, Dallongeville J, Bodenart M, Samson Y, Caso V, Pezzini A, Bonati LH, Thijs V, Gensicke H, Martin JJ, Bersano A, Touze E, Tatlisumak T, Lyrer PA, Brandt T, Cervical Artery D, Ischemic Stroke Patients Study G (2013) Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology* 80:1950-1957
28. Forster K, Poppert H, Conrad B, Sander D (2006) Elevated inflammatory laboratory parameters in spontaneous cervical artery dissection as compared to traumatic dissection: a retrospective case-control study. *J Neurol* 253:741-745
29. Galyfos G, Filis K, Sigala F, Sianou A (2016) Traumatic Carotid Artery Dissection: A Different Entity without Specific Guidelines. *Vasc Specialist Int* 32:1-5
30. Garg A, Bathla G, Molian V, Limaye K, Hasan D, Leira EC, Derdeyn CP, Adams HP, Shaban A (2020) Differential Risk Factors and Outcomes of Ischemic Stroke due to Cervical Artery Dissection in Young Adults. *Cerebrovasc Dis* 49:509-515
31. Genius J, Dong-Si T, Grau AP, Lichy C (2005) Postacute C-reactive protein levels are elevated in cervical artery dissection. *Stroke* 36:e42-44
32. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, Valko P, Sarikaya H, Rousson V, Mattle HP, Bousser MG, Baumgartner RW (2009) Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology* 72:1810-1815
33. Giroud M, Fayolle H, Andre N, Dumas R, Becker F, Martin D, Baudoin N, Krause D (1994) Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1443
34. Grau AJ, Brandt T, Buggle F, Orberk E, Mytilineos J, Werle E, Conradt, Krause M, Winter R, Hacke W (1999) Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol* 56:851-856

35. Grau AJ, Aulmann M, Lichy C, Meiser H, Buggle F, Brandt T, Grond-Ginsbach C (2001) Increased cytokine release by leucocytes in survivors of stroke at young age. *Eur J Clin Invest* 31:999-1006
36. Grond-Ginsbach C, Pjontek R, Aksay SS, Hyhlik-Durr A, Bockler D, Gross-Weissmann ML (2010) Spontaneous arterial dissection: phenotype and molecular pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 67:1799-1815
37. Grond-Ginsbach C, Giossi A, Aksay SS, Engelter ST, Lyrer PA, Metso TM, Metso AJ, Tatlisumak T, Debette S, Leys D, Thijs V, Bersano A, Abboud S, Kloss M, Lichy C, Grau A, Pezzini A, Touze E, group C (2013) Elevated peripheral leukocyte counts in acute cervical artery dissection. *Eur J Neurol* 20:1405-1410
38. Guillon B, Brunereau L, Biousse V, Djouhri H, Levy C, Bousser MG (1999) Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurology* 53:117-122
39. Guillon B, Tzourio C, Biousse V, Adrai V, Bousser MG, Touboul PJ (2000) Arterial wall properties in carotid artery dissection: an ultrasound study. *Neurology* 55:663-666
40. Guillon B, Berthet K, Benslamia L, Bertrand M, Bousser MG, Tzourio C (2003) Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 34:e79-81
41. Hattori N (2009) Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Horm IGF Res* 19:187-197
42. Kim HJ, Ahn H, Lee SJ, Kim BT, Park JH, Lee A (2020) Dozens of Red Blood Cells in Cerebrospinal Fluid as a Diagnostic Clue to Spontaneous Vertebral Artery Dissection Mimicking Meningitis: Report of Two Cases. *J Clin Neurol* 16:321-323
43. Kloss M, Metso A, Pezzini A, Leys D, Giroud M, Metso TM, Tatlisumak T, Lichy C, Bersano A, Abboud S, Grau A, Lyrer PA, Debette S, Dallongeville J, Martin J, Caso V, Grond-Ginsbach C, Engelter ST (2012) Towards understanding seasonal variability in cervical artery dissection (CeAD). *J Neurol* 259:1662-1667
44. Leclerc X, Godefroy O, Salhi A, Lucas C, Leys D, Pruvo JP (1996) Helical CT for the diagnosis of extracranial internal carotid artery dissection. *Stroke* 27:461-466
45. Lee VH, Brown RD, Jr., Mandrekar JN, Mokri B (2006) Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 67:1809-1812

46. Low A, Dovey J, Ash-Miles J (2011) Vertebral artery dissection in weightlifter with performance enhancing drug use. *BMJ Case Rep* 2011
47. Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J (2015) Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol* 14:361-367
48. Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, Dallongeville J, Engelter ST, Lyrer PA, Thijs V, Bersano A, Abboud S, Leys D, Grond-Ginsbach C, Kloss M, Touze E, Pezzini A, Metso AJ, group C (2012) Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology* 78:1221-1228
49. Nedeltchev K, Bickel S, Arnold M, Sarikaya H, Georgiadis D, Sturzenegger M, Mattle HP, Baumgartner RW (2009) R2-recanalization of spontaneous carotid artery dissection. *Stroke* 40:499-504
50. Paciaroni M, Georgiadis D, Arnold M, Gandjour J, Keseru B, Fahrni G, Caso V, Baumgartner RW (2006) Seasonal variability in spontaneous cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:677-679
51. Pelz JO, Harms K, Metze M, Michalski D (2018) Spontaneous cervical artery dissection is accompanied by a hypercoagulable state and simultaneous inflammatory condition. *J Neurol* 265:308-314
52. Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, Negrini R, Bani P, Albertini A, Grassi M, Assanelli D, Gasparotti R, Vignolo LA, Magoni M, Padovani A (2002) Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844ins68bp CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherothrombotic stroke. *Stroke* 33:664-669
53. Pezzini A, Caso V, Zanferrari C, Del Zotto E, Paciaroni M, Bertolino C, Grassi M, Agnelli G, Padovani A (2006) Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:95-97
54. Pfefferkorn T, Saam T, Rominger A, Habs M, Gerdes LA, Schmidt C, Cyran C, Straube A, Linn J, Nikolaou K, Bartenstein P, Reiser M, Hacker M, Dichgans M (2011) Vessel wall inflammation in spontaneous cervical artery dissection: a prospective, observational positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging study. *Stroke* 42:1563-1568

55. Ringelstein E, Dittrich R (2016). S1-Leitlinie Spontane Dissektionen der extrakraniellen und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie)
56. Schievink WI, Mokri B, Whisnant JP (1993) Internal carotid artery dissection in a community. Rochester, Minnesota, 1987-1992. *Stroke* 24:1678-1680
57. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM (1994) Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med* 330:393-397
58. Schievink WI, Wijdicks EF, Kuiper JD (1998a) Seasonal pattern of spontaneous cervical artery dissection. *J Neurosurg* 89:101-103
59. Schievink WI, Wijdicks EF, Michels VV, Vockley J, Godfrey M (1998b) Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 50:1166-1169
60. Schievink WI (2001) Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 344:898-906
61. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2011) Prometheus LernAtlas - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, Georg Thieme Verlag).
62. Shankar Kikkeri N, Nagarajan E, Sakuru RC, Bollu PC (2018) Horner Syndrome Due to Spontaneous Internal Carotid Artery Dissection. *Cureus* 10:e3382
63. Thomas LC, Hall LA, Attia JR, Holliday EG, Markus HS, Levi CR (2017) Seasonal Variation in Spontaneous Cervical Artery Dissection: Comparing between UK and Australian Sites. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26:177-185
64. Trepel M (2015) Neuroanatomie Struktur und Funktion, Elsevier GmbH).
65. Urasyanandana K, Songsang D, Aurboonyawat T, Chankaew E, Withayasuk P, Churojana A (2018) Treatment outcomes in cerebral artery dissection and literature review. *Interv Neuroradiol* 24:254-262
66. Volker W, Besselmann M, Dittrich R, Nabavi D, Konrad C, Dziewas R, Evers S, Grewe S, Kramer SC, Bachmann R, Stogbauer F, Ringelstein EB, Kuhlenbaumer G (2005) Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 64:1508-1513

67. Volker W, Dittrich R, Grewe S, Nassenstein I, Csiba L, Herczeg L, Borsay BA, Robenek H, Kuhlenbaumer G, Ringelstein EB (2011) The outer arterial wall layers are primarily affected in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 76:1463-1471
68. Weimar C, Kraywinkel K, Hagemeister C, Haass A, Katsarava Z, Brunner F, Haverkamp C, Schmid E, Diener HC, German Stroke Study C (2010) Recurrent stroke after cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:869-873
69. Wiest T, Werner I, Brandt T, Grond-Ginsbach C (2004) Interleukin-6 promoter variants in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis* 17:347-348
70. Yang Y, Peng J, Wang S, Huang J, Ran H, Chen K, Zhou Z (2020) Serum-Based Proteomics Reveals Lipid Metabolic and Immunoregulatory Dysregulation in Cervical Artery Dissection With Stroke. *Front Neurol* 11:352
71. Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, Lyrer PA, Bonati LH, Arnold M, Mattle HP, Fischer U, Sarikaya H, Baumgartner RW, Georgiadis D, Odier C, Michel P, Putaala J, Griebbe M, Wahlgren N, Ahmed N, van Geloven N, de Haan RJ, Nederkoorn PJ (2011) Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke* 42:2515-2520

7 Publikation / Danksagung

7.1 Publikation

Keine.

7.2 Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. med. Claudia Holzoffer bedanken, für das entgegengebrachte Vertrauen diese Studie zu führen und natürlich für die exzellente Betreuung meiner Arbeit. Auch Frau Valerie Zimmer gilt mein außerordentlicher Dank für die im Verlauf dieser Arbeit übernommene großartige Weiterbetreuung. Danke für die tatkräftige Unterstützungen und anregenden Gespräche, die diese Studie maßgeblich vorangebracht haben.

Herrn Prof. Dr. med. Klaus Faßbender möchte ich für die Möglichkeit, die Promotion an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes absolvieren zu können, meinen tiefsten Dank ausdrücken.

Weitere Danksagungen gehen an Frau Prof. Dr. med. Martina Sester, Herrn Dr. rer. nat. David Schub, Herrn Prof. Dr. Dr. Sören Becker, Herrn Dr. Liu Alex, Frau Andrea Schottek sowie an das Team des Zentrallabors, der Virologie und der Mikrobiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung und Analyse der Blutwerte und dass ich mich bei Fragen zu jeder Zeit an Sie wenden durfte.

Auch für die ständige Hilfsbereitschaft und sehr gute statistische Beratung danke ich Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil.

Für die ausführliche Korrektur und anregenden Tipps zur Gestaltung meiner Dissertation möchte ich mich von ganzem Herzen bei Frau Dr. rer. nat. Laura Schnöder und Frau Dr. Merzou bedanken. Durch den letzten Feinschliff konnte meine Arbeit finalisiert und zum Abschluss gebracht werden. Für die grammatikalische Korrektur möchte ich darüber hinaus herzlich Jenny Grütter und Stefan Herko danken.

Zudem möchte ich mich vielmals bei der neurologischen Abteilung des Klinikums Saarbrücken gGmbH für die fabelhafte Zusammenarbeit dieser multizentrischen Studie bedanken.

Zum Schluss noch ein besonderes Dankschön an Herrn Dr. rer. nat. Dennis Wunschik sowie meinen treuen Kommilitonen, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und mich immer wieder auf den richtigen Weg geleitet haben.

8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

9 Anhang

9.1 Patienteninformation

Neurozentrum

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender

Gebäude 90, D-66421 Homburg

Telefon 0 68 41 / 16 – 2 41 00

Web www.uks.eu/neurologie

Ansprechpartner

Dr. med. Mathias Fousse

E-Mail mathias.fousse@uks.eu

Telefon 0 68 41 / 16 – 2 41 00

Patienteninformation

zur Teilnahme an der Studie: Prospektive Untersuchung der Kinetik von potentiellen Biomarkern und serologischen Parametern im Krankheitsverlauf bei Patienten mit spontanen, nicht-traumatischen Dissektionen der supraaortalen hirnversorgenden Arterien.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde die Diagnose einer Gefäßdissektion einer oder mehrerer hirnversorgenden Arterien gestellt. Hierbei handelt es sich um einen Einriss des inneren Blattes der Gefäßwand. Die Gefäßwand einer Arterie besteht regelhaft aus drei Blättern (Tunicae), welche durch dünne Bindegewebsschichten miteinander verbunden sind und dadurch eine gewisse Elastizität aufweisen, wenn das Blut das Gefäß durchströmt. Die drei Blätter bezeichnet man von innen nach außen als Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia. Bei der Dissektion kommt es in den meisten Fällen zu einem Einriss des inneren Blattes (Tunica intima). Dadurch kann das sauerstoffreiche Blut des Herzens nicht mehr ungehindert durch die Arterie in Richtung des Gehirns fließen. Patienten berichten häufig über Schmerzen im Bereich des Halses, ohne dass ein schwerwiegendes Trauma stattgefunden hat. Durch den Einriss des inneren Blattes kann eine Engstelle entstehen und somit die Blutversorgung des Gehirns vermindert werden. Zusätzlich besteht die Gefahr, dass sich an dem eingerissenen inneren Blatt Gerinnsel bilden, welche in das Gehirn gelangen und dort Schlaganfälle verursachen können. Insbesondere bei jüngeren Patienten (unter 50 Jahre) stellt die Dissektion eine häufige Ursache für einen Hirninfarkt dar.

Hinsichtlich der Ursache der Gefäßdissektion besteht nach aktuellem Stand der Wissenschaft Unklarheit. Bei einigen wenigen Patienten findet sich eine Bindegewebsschwäche und/oder ein starkes Trauma im Halbereich. Bei der Mehrheit der betroffenen Patienten findet sich jedoch keine sichere Ursache für die Dissektion. Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass die Gefahr für weitere Dissektionen anderer Halsarterien in den ersten Wochen erhöht ist. Danach

jedoch ist im weiteren Verlauf des Lebens das Risiko für neue Dissektionen jedoch ähnlich gering wie in der Normalbevölkerung. Das legt den Verdacht nahe, dass neben Traumen im Zeitraum des ersten Auftretens der Dissektion eine andere Schädigung der Gefäßwand eine Rolle spielen muss. Denkbar wären hier neben hormonellen Einflüssen auch die Schädigung durch Viren oder Bakterien.

Wir führen daher derzeit an unserer Klinik eine Studie durch, um sich der Ursache der Gefäßdissektion anzunähern. Im Blut werden verschiedene Parameter (Hormone sowie Antikörper gegen Viren, Bakterien und Gefäßbestandteile) im Verlauf untersucht. Die weißen Blutkörperchen des Menschen bilden die Antikörper erst nach 5 bis 15 Tagen nach einer Erregerinfektion. Dadurch ist es notwendig, mehrfach im Blut diese Parameter zu untersuchen. Ziel der Studie ist es, eine Änderung dieser Werte im Verlauf nachweisen zu können.

Dabei sollen auch Patienten mit Durchblutungsstörungen des Gehirns anderer Ursache oder nur mit lokalen Halsbeschwerden untersucht werden, um die Werte besser vergleichen und werten zu können (Kontrollgruppe).

Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, erfolgen nach Stellung der Diagnose regelmäßig Blutentnahmen an Tag 0-2, an Tag 14, an Tag 21, an Tag 40 und an Tag 90. Hierbei werden an jedem Untersuchungstag jeweils etwa 30 ml Blut entnommen. Möglichen Risiken der venösen Blutentnahme sind das Anschwellen der Einstichstelle sowie das Platzen einer Vene. Ebenso kann es zur Traumatisierung eines Nervens, der Entstehung eines Hämatoms, wie auch zu einer Infektion im Bereich des Einstichs kommen.

Zu Beginn der Studie werden einige Daten (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen) mittels Fragebogen erhoben. Zudem erfolgt der Versuch eines Direktnachweises eines infektiösen Erregers aus dem Speichel. Zusätzlich erfolgen nach Möglichkeit – im Rahmen der Routinebehandlung – regelmäßige klinische Untersuchungen und die Untersuchung mittels Kernspintomographie (MRT) und Duplexsonographie (Ultraschall) zu Beginn und nach einer Woche. Diese Untersuchungen würden auch außerhalb der Studie durchgeführt werden.

Auch wenn Sie sich nicht entschließen sollten, an der Studie teilzunehmen, erfolgt eine reguläre Diagnostik und eine Behandlung der Dissektion. Durch die Teilnahme an der Studie entstehen für Sie keine Nachteile. In aller Regel ist bei Auftreten einer Dissektion – unabhängig von einer möglichen Teilnahme an der Studie - zunächst aufgrund der erhöhten Schlaganfallrisikos eine stationäre Behandlung mit Einleiten einer blutverdünnenden Medikation notwendig. Dies gilt

auch bei Patienten mit Schlaganfall ohne Vorliegen einer Dissektion. Im Rahmen der Studie werden jedoch keine zusätzlichen Medikamente verabreicht.

Im Rahmen der o.g. Untersuchungen erhalten Sie außerdem die Möglichkeit, Fragen über Ihre Erkrankung oder den Therapieverlauf zu stellen. Weiterhin wird in diesem Rahmen über die Art und Weise der Fortführung der Therapie entschieden.

Des Weiteren werden keine zusätzlichen, über die genannten Untersuchungen hinausgehenden, diagnostischen Maßnahmen durchgeführt.

Datenschutzerklärung:

Mit Ihrer Unterschrift erklären Sie sich bereit, dass sowohl personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, die über Sie erhoben wurden, in Papierform als auch auf elektronischen Datenträgern gespeichert und ausgewertet werden dürfen. Soweit erforderlich, dürfen die Daten in pseudonymisierter Form (verschlüsselt) an die jeweils zuständige Ethikkommission oder an andere Institutionen, die die Qualität der Studie überprüfen, weitergegeben werden. Sie erklären sich außerdem einverstanden, dass nach Abschluss der Untersuchungen, die Ergebnisse in anonymisierter Form in Fachjournalen veröffentlicht werden. Ihr persönlicher Name wird hierbei niemals erwähnt.

Durch die Teilnahme an der Studie helfen Sie mit, die Schlaganfallbehandlung weiter zu verbessern. Dafür danken wir Ihnen herzlich.

9.2 Einwilligungserklärung

Neurozentrum

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender



Einwilligungserklärung

Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender
Gebäude 90, D-66421 Homburg
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 41 00
Web www.uks.eu/neurologie

Ansprechpartner
Dr. med. Mathias Fousse
E-Mail mathias.fousse@uks.eu
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 41 00

zur Teilnahme an der Studie: Prospektive Untersuchung der Kinetik von potentiellen Biomarkern und serologischen Parametern im Krankheitsverlauf bei Patienten mit spontanen, nicht-traumatischen Dissektionen der supraaortalen hirnversorgenden Arterien.

Ich,, geb. am, habe die umseitig wiedergegebenen Informationen gelesen. Ich habe keine weiteren Fragen und erkläre hiermit meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zur Verlaufsbeobachtung von Biomarkern bei Patienten mit Dissektion der hirnversorgenden Arterien

Ich erkläre mich mit der Analyse und Speicherung der personenbezogenen Daten in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form sowie der Veröffentlichung der Ergebnisse in Fachjournalen in anonymisierter Form einverstanden.

Meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie beruht auf freiwilliger Basis und kann jederzeit von mir widerrufen werden. **Bei Widerruf werden alle erhobenen Daten gelöscht.**

.....

Datum & Unterschrift des Patienten

oder

.....

des gesetzlichen Vertreters

.....

Datum & Unterschrift des verantwortlichen Arztes

9.3 Fragebogen

Patientenfragebogen

Neurozentrum

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender

Gebäude 90, D-66421 Homburg

Telefon 0 68 41 / 16 – 2 41 00

Web www.uks.eu/neurologie

Ansprechpartner

Dr. med. Mathias Fousse

E-Mail mathias.fousse@uks.eu

Telefon 0 68 41 / 16 – 2 41 00

Patient (Dissektion)

(mit oder ohne cerebrale Beteiligung [TIA, Hirninfarkt, Blutung])

Kontrollgruppe 1

(Infarkte/TIA anderer Ursache, und ähnlicher Ausdehnung)

Kontrollgruppe 2

(lokale cervikale Beschwerden)

.....
Name, Vorname

.....
Geburtsdatum

.....
Probanden ID

.....
Strasse

.....
PLZ

.....
Wohnort

.....
Telefonnummer

.....
Datum der Untersuchung

.....
Untersucher(in)

Unterschiedene Einverständniserklärung liegt vor?

ja

nein

Alter: _____ Geschlecht: m w Gewicht: _____ kg Körpergröße: _____ cm

1. **Wann** wurde bei ihnen die Diagnose Dissektion (im Krankenhaus/Praxis) gestellt?
_____ (Datum)

2. Wann traten bei ihnen die ersten **Symptome/Beschwerden** auf, welche auf die Dissektion zurückgeführt werden können, dazu zählen z.B. auch kurzzeitige Ausfälle (<24 Stunden) wie z.B. kurz anhaltende Sehstörungen, Sprach-/Sprechstörungen, kurzzeitige Lähmungen oder Missempfindungen, aber auch lokale Symptome, die mutmaßlich auf die Dissektion zurückzuführen sind (z.B. Nackenschmerzen, einseitige Hals-/Kopfschmerzen, einseitige Gesichts-/Ohrschmerzen, Horner-Syndrom (unterschiedlich große Pupillen), Ptosis (einseitig hängendes Augenlid), Tinnitus (z.B. pulsierendes Ohrgeräusch), Schluckstörungen, Heiserkeit, usw.)?

Es traten keine der o.g. Symptome vor dem eigentlichen Diagnosezeitpunkt ‚Dissektion‘ auf

Folgende der o.g. Symptome traten vor dem eigentlichen Diagnosezeitpunkt ‚Dissektion‘ bei mir auf:

Symptom: _____ (Datum)

Symptom: _____ (Datum)

Symptom: _____ (Datum)

Symptom: _____ (Datum)

3. Ging der Dissektion (oder den damit mutmaßlich einhergehenden Symptomen, s.o.) ein **Bagateltrauma** in den letzten Tagen voraus (z.B. schweres Heben, heftige oder ungewöhnliche Kopfbewegungen oder Kopfhaltungen, heftiges Niesen, Erbrechen)?

Kein Bagateltrauma vor der Dissektion erinnerlich

**Folgende Bagatelltraumata könnten vor der Dissektion stattgefunden haben/sind mir
erinnerlich:**

Bagatelltrauma: _____ (Datum)

Bagatelltrauma: _____ (Datum)

Bagatelltrauma: _____ (Datum)

Bagatelltrauma: _____ (Datum)

4. Waren sie wegen den mutmaßlichen mit der Dissektion einhergehenden Symptomen (wie z.B. Nacken-/ Hals-/Kopf-/Gesichts-/Ohrenschmerzen) bereits vor der Diagnosestellung in **Behandlung** (z.B. orthopädisch, chiropraktisch, usw.)

nein **ja**

Wenn ja, welche? _____ (Datum)

5. Hatten sie bereits eine Dissektion in der **Vergangenheit**

nein **ja**

Wenn ja, waren die hirnversorgenden Gefäße (im Kopf- und Halsbereich) betroffen? Oder eine andere Lokalisation im Körper?

Hirnversorgenden Gefäße

_____ (Datum)

Andere Lokalisation

_____ (Datum)

6. Wurde bei Ihnen in der Vergangenheit ein **Aneurysma** (Gefäßaussackung) festgestellt (egal ob symptomatisch z.B. durch Blutung oder nicht)?

nein **ja**

Wenn ja, waren die hirnversorgenden Gefäße (im Kopf- und Halsbereich) betroffen? Oder eine andere Lokalisation im Körper (z.B. Aortenaneurysma)?

Hirnversorgenden Gefäße

_____ (Datum)

Andere Lokalisation

_____ (Datum)

7. Sind in Ihrer **Familie** Schlaganfälle bekannt (z.B. durch Gefäßverschlüsse oder auch Hirnblutungen)

nein **ja**

Wenn ja, kennen sie ggf. die Ursache des Schlaganfalls?

8. Wurden in der **Familie** bereits Dissektionen diagnostiziert (z.B. auch als Ursache eines Schlaganfalls) oder Aneurysmen (Gefäßausstülpungen), auch andere Lokalisation als an den hirnersorgenden Gefäßen (z.B. Bauchortenaneurysma), unabhängig davon ob diese symptomatisch sind/wurden (z.B. geblutet habe) oder nicht.

nein **ja**

Wenn ja, welche Dissektionen/Aneurysmen?

9. Sind bei ihnen **Bindegewebserkrankungen** bekannt oder eine Bindegewebsschwäche (z.B. Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom, Fibromuskuläre Dysplasie, Zystische Medianekrose Erdheim-Gsell, Osteogenesis imperfecta, usw.?)

nein **ja**

Wenn ja, welche Bindegewebserkrankungen?

10. Sind bei ihnen, folgende Erkrankungen bekannt/diagnostiziert worden: Leistenhernien oder andere Hernien (Brüche), Insuffizienzen der Herzklappen, Angeborene Herzklappenanomalien (z.B. bikuspidale Aortenklappe)

nein **ja**

Wenn ja, welche?

11. Sind bei ihrer **Familie** Bindegewebserkrankungen bekannt (s.o.)?

nein **ja**

Wenn ja, welche?

12. Sind bei ihnen **Entzündungen der Gefäße** (Vaskulitis) bekannt, bzw. wurden diese in der Vergangenheit bei Ihnen diagnostiziert (z.B. Arteriitis temporalis, Polyarteriitis nodosa, Thrombangiitis obliterans, Churg-Strauss-Syndrom, Kryoglobulinämie, Purpura Schoenlein-Henoch, Sarkoidose, M. Behçet, Sjögren Syndrom, mikroskopische Polyangitis usw.)?

nein **ja**

Wenn ja, welche Vaskulitiden (Gefäßentzündungen)?

_____ (Datum)

_____ (Datum)

13. Haben Sie in den zurückliegenden 12 Wochen ungewollte **Gewichtsveränderungen** bemerkt?

nein

ja, ich habe ungewollt ca. _____ kg über einen Zeitraum von ca. _____ Wochen an Gewicht verloren

ja, ich habe ungewollt ca. _____ kg über einen Zeitraum von ca. _____ Wochen an Gewicht zugenommen

14. Haben Sie in den zurückliegenden 12 Wochen unter vermehrtem, nächtlichem **Schwitzen** gelitten?

nein

ja, seit ca. _____ Wochen ist mir vermehrtes nächtliches Schwitzen aufgefallen

15. Haben Sie in den zurückliegenden 12 Wochen eine verminderte Leistungsfähigkeit und/oder verstärkte Müdigkeit tagsüber bemerkt?

nein

ja, seit ca. _____ Wochen ist mir eine verminderte Leistungsfähigkeit/verstärkte Müdigkeit aufgefallen

16. Sind bei Ihrer **Familie** Entzündungen der Gefäße (Vaskulitis) bekannt (s.o.)?

nein **ja**

Wenn ja, welche Vaskulitiden (Gefäßentzündungen)?

17. Sind bei Ihnen **Autoimmunerkrankungen** bekannt (z.B. Colitis ulcerosa, Dermatomyositis, Goodpasture-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, Lupus erythematoses, Morbus Behçet, Morbus Crohn, Primär chronische Polyarthrit (Rheumatoide arthrit), Psoriasis, Purpura Schönlein-Henoch, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie,

Typ-A-Gastritis, Wegenersche Granulomatose, Zöliakie (Glutensensitive Enteropathie), usw.) ?

nein **ja**

Wenn ja, welche Autoimmunerkrankungen?

_____ (Datum)

_____ (Datum)

18. Sind bei Ihrer Familie **Autoimmunerkrankungen** bekannt (s.o.)?

nein **ja**

Wenn ja, welche Autoimmunerkrankungen?

19. Hatten sie in den letzten Wochen und Monaten vor der Dissektion **Infekte**, mit oder ohne Fieber (z.b. grippaler Infekt (Erkältung), Atemwegserkrankungen (z.B. Pneumonie), Erkrankungen/Entzündungen im Kopf-/Halsbereich oder andere Infekte oder Entzündungen im Körper) oder bei bekannter (chronischer) Erkrankung besondere Krankheitsaktivität/Schübe?

nein **ja**

Wenn ja, welche Infekte?

_____ (Datum)

_____ (Datum)

_____ (Datum)

20. Sind bei ihnen **chronische Infektionen** bekannt (z.B. Lues (Syphilis), Hepatitis B/C, HIV, CMV, VZV, Tuberkulose)

nein **ja**

Wenn ja, welche chronischen Infektionen?

21. Sind bei ihnen **Allergien/Unverträglichkeiten** bekannt (z.B. auch Nahrungsmittelallergien, allergisches Asthma, Heuschnupfen usw.)

nein **ja**

Wenn ja, welche Allergien/Unverträglichkeiten?

22. Ist bei ihnen eine angeborene oder erworbene **Störung des Immunsystems** bekannt (welche sich z.B. durch eine Abwehrschwäche oder häufige Infekte äußert)?

nein **ja**

Wenn ja, welche angeborene/erworbene Immunschwäche?

23. Ist bei ihnen eine **Migräne** bekannt?

- nein** **ja**

**Wenn ja, wie häufig treten Migräneattacken bei Ihnen auf
(hochgerechnet auf den
Monat)?**

ungefähr _____ Mal pro Monat.

Wenn ja, ist bei ihnen eine Migräne mit Aura bekannt (den Kopfschmerzen vorausgehende neurologische kurzzeitige Ausfälle, Schwäche/Taubheitsgefühl/ Sehstörungen, usw.)?

- nein**
- ja, und zwar hatte ich bisher folgende, den Kopfschmerzen vorausgehende, kurzzeitige neurologische Ausfälle**

24. Sind bei Ihnen weitere **Kopfschmerzformen** bekannt (außer Migräne), z.B. (chronische) Kopfschmerzen, Kopf- Nacken-, Gesichtsscherzen?

nein **ja**

Wenn ja, welche Kopfschmerzformen?

25. Hatten sie den Eindruck, dass ihre **Kopfschmerzen** in den vergangenen Wochen an Intensität/Häufigkeit zugenommen haben, oder sich in ihrem Charakter (z.B. ungewöhnliche, begleitende Symptome) **geändert** hätten?

nein **ja**

Wenn ja, welche Änderungen (bzgl. Häufigkeit/Intensität/Charakter der Kopfschmerzen) sind Ihnen aufgefallen?

26. Ist bei Ihren Familienangehörigen (Eltern, Geschwister) eine **Migräne** oder andere **Kopfschmerzformen** (s.o.) bekannt?

nein **ja**

Wenn ja, welche Kopfschmerzformen?

27. Ist bei ihnen **Bluthochdruck** bekannt oder nehmen sie aktuell Blutdruckmedikamente ein?

- nein ja, **Bluthochdruck bekannt oder Einnahme von Blutdruckmedikamenten**

28. Sind bei ihnen erhöhte **Blutfettwerte** (Hypercholesterinämie) oder angeborene **Fettstoffwechselstörungen** bekannt oder nehmen sie Blutfettsenker ein?

- nein
- ja, **erhöhte Blutfettwerte (Hypercholesterinämie) bekannt oder medikamentös behandelt/eingestellt.**
- ja, **angeborene Fettstoffwechselstörungen bekannt, und zwar folgende:**
-

29. **Rauchverhalten/Drogenkonsum?**

- Kein Raucher, oder seit mindestens 7 Jahren nicht mehr geraucht.**
- Raucher zum Zeitpunkt der Dissektion oder in den letzten Jahren davor regelmäßig geraucht und zwar über ca. _____ Jahre geraucht ca. _____ (Päckchen pro Tag)**
- Kein Drogenkonsum.**
- Ja, und zwar folgende**

30. Falls Sie eine **Frau** sind:

Nehmen Sie oder haben sie bis zum Zeitpunkt der Dissektion regelmäßig oraler Kontrazeptiva („Pille“) oder andere Hormonpräparate eingenommen?

nein

ja, und zwar folgende Hormonpräparate: _____

Besteht aktuell eine Schwangerschaft?

nein

ja, in der _____ SSW

Hatten Sie zuvor bereits Schwangerschaften (inkl. Aborte) und Geburten (inkl. Totgeburten)?

nein

ja, bisher _____ Schwangerschaften und _____ Geburten

Falls bei ihnen ein regelmäßiger Menstruationszyklus vorliegt:

Datum der letzten Menstruation _____ (Datum)

Sind Ihnen in den vergangenen Wochen Störungen des Menstruationszyklus aufgefallen?

nein

ja, und zwar: _____

31. Welche weiteren **Vorerkrankungen**, egal welchen Organsystems, sind bei Ihnen noch bekannt, bzw. wurden bisher diagnostiziert (Herz, Lunge, Niere, usw.)?

Keine weiteren Vorerkrankungen bekannt.

Weitere Vorerkrankungen (mit Diagnosezeitpunkt):

32. Welche **Medikamente** (mit Dosierung) haben sie regelmäßig oder bei Bedarf vor dem Ereignis eingenommen?

Dauermedikation:

Medikation bei Bedarf:

Klinische Datenerhebung

Neurozentrum

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender

Gebäude 90, D-66421 Homburg

Telefon 0 68 41 / 16 – 2 41 00

Web www.uks.eu/neurologie

Ansprechpartner

Dr. med. Mathias Fousse

E-Mail mathias.fousse@uks.eu

Telefon 0 68 41 / 16 – 2 41 00

Probanden ID

Patient (Dissektion)

(mit oder ohne cerebrale Beteiligung [TIA, Hirninfarkt, Blutung])

Kontrollgruppe 1

(Infarkte/TIA anderer Ursache, und ähnlicher Ausdehnung)

Kontrollgruppe 2

(lokale cervikale Beschwerden)

1. Diagnosezeitpunkt: _____ (Datum)

2. Stationäre Aufnahme am: _____ (Datum) Entlassung am: _____ (Datum)

3. Zur Aufnahme führende **Symptomatik**:

Symptome eines manifesten Schlaganfalls (Symptomdauer >24h)

TIA oder rezidivierende TIAs

Nur lokale Symptome einer Dissektion (Schmerzen, Horner-Syndrom, Hirnnervenausfälle, etc.)

4. Dauer der Symptome: < 1h 1-24h > 24h

5. Ranking Skala bei Aufnahme: _____ 5. NIH Stroke Scale bei Aufnahme: _____

6. Nachweis frischer cerebraler Läsionen in der initialen Bildgebung (Ischämie/Blutung):

- Frische Läsionen**
 - Ischämien:** _____ Ausdehnung: _____
 - Blutung/SAB:** _____ Ausdehnung: _____
 - Nur lokale Symptome einer Dissektion** (Schmerzen, Horner-Syndrom, Hirnnervenausfälle, etc.)
-

7. Initialer Gefäßbefund:

- Dissektion** in der Bildgebung
 - A. carotis interna:** rechts: _____ links: _____
 - Extra- intradural Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____
 - A. vertebralis** rechts: _____ links: _____
 - Extra- intradural Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____
 - Dissezierendes Aneurysma (**Pseudoaneurysma**): Lokalisation: _____
- Kein** Nachweis einer Dissektion

8. Therapie/Sekundärprophylaxe

Akutphase:

- i.v./i.a. Lyse mechanische Rekanalisation/Stenting
- TFH Heparinisierung (UFH/NMH) Wechsel auf UFH/NMH

Subakutphase (post-stationärer Verlauf):

- TFH Dauer: _____
- Wechsel von Heparinisierung/Antikoagulation auf TFH
- Dauerhafte Antikoagulation

Wechsel/Dauer:

**Wurden während des stationären Aufenthalts entzündungshemmende
Medikamente verabreicht (z.B. NSARs)**

- nein
- ja, folgende:
-

9. Komplikationen (im Beobachtungszeitraum)

- Keine Komplikationen/stabiler initialer Befund (keine weiteren/neuen
cerebrale Läsionen, stabiler Gefäßbefund, keine neuen Dissektionen, stabile
Stenosegrad, Ausdehnung, etc...)**
- Komplikationen**

Ischämische/Hämorrhagische Ereignisse

Rezidivierende TIA (kein bildmorphologisches Korrelat)

Entwicklung eines Hirninfarkts bei initial rein lokalen Beschwerden einer Dissektion (unter/trotz Sekundärprophylaxe)

_____ nach Tagen: _____

Weiter Ischämien aufgetreten bei initial bereits bildmorphologisch stattgehabtem Hirninfarkt (unter/trotz Sekundärprophylaxe)

Lokalisation: _____ nach Tagen: _____

Lokalisation: _____ nach Tagen: _____

Hämorrhagisch transformierter Infarkt (unter Heparinisierung/Antikoagulation)

Einwicklung einer SAB (im Rahmen einer Dissektion)

nach Tagen: _____

Lokale Komplikationen (Dissektion)

Rezidiv Dissektionen (Dissektionen von initial nicht betroffenen Gefäße)

Gefäß: _____ Extra- intradural

Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____ nach Tagen: _____

Gefäß: _____ Extra- intradural

Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____ nach Tagen: _____

Zunahme/Verschlechterung des Lokalbefundes eines bereits initial dissezierten Gefäßes

Gefäß: _____ Extra- intradural

Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____ nach Tagen: _____

Gefäß: _____ Extra- intradural

Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____ nach Tagen: _____

Ausbildung eines disseziierenden Aneurysmas (Pseudoaneurysma)

Lokalisation: _____ nach Tagen: _____

10. Gefäßbefund (Dissektion) in den Verlaufsuntersuchungen (Tag 7, Tag 90):

Vollständige Rekanalisation (keine Reststenose) der Dissektion(en) in den Verlaufsuntersuchungen.

Reststenose(n) vorhanden (Bildmorphologisch [Duplex/MR-A])

1. Untersuchung Tag 7: _____

A. carotis interna: rechts: _____ links: _____

Extra- intradural Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____

A. vertebralis: rechts: _____ links: _____

Extra- intradural Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____

Dissezierendes Aneurysma (Pseudoaneurysma): Lokalisation: _____

2. Untersuchung Tag 90: _____

A. carotis interna: rechts: _____ links: _____

Extra- intradural Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____

A. vertebralis: rechts: _____ links: _____

Extra- intradural Stenosegrad: _____ Ausdehnung: _____

Dissezierendes Aneurysma (**Pseudoaneurysma**): Lokalisation: _____

11. **Ranking Skala bei Entlassung:** _____
sung: _____

12. **NIH Stroke Scale bei Entlas-**

13. **Ranking Skala nach 90 Tagen:** _____

