

**Diplomarbeit**

**Klinische Charakterisierung und Langzeitprognose von  
Patient\*innen mit Zervikalarteriendissektion**

eingereicht von

**Sophie Hinterhölzl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von Betreuer\*innen

**Assoz. Prof. PD DDr. Thomas Gattringer**

**Dr.<sup>in</sup> Natalie Berger**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 03.06.2024*

*Sophie Hinterhölzl eh.*

## Danksagungen

Im Rahmen dieser Diplomarbeit möchte ich mich bei allen Personen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben, recht herzlich bedanken.

Ein großer Dank gilt Assoz. Prof. PD DDr. Thomas Gattringer, der mir die Bearbeitung dieses Themas ermöglichte und mir sein Vertrauen schenkte. Bei Fragen und Anliegen stand er mir jederzeit mit seinem Fachwissen zur Verfügung.

Ein besonderer Dank gilt Dr.<sup>in</sup> Natalie Berger für ihre unermüdliche Unterstützung und ihr Engagement während des gesamten Arbeitsprozesses. Ihre fachliche Expertise war für mich äußerst wertvoll. Trotz zahlreicher anderer Verpflichtungen konnte sie mir mit präzisen Hilfestellungen diese Qualität der Arbeit erst ermöglichen. Ich habe es sehr geschätzt und nicht als selbstverständlich angesehen, dass sie sich stets die Zeit nahm, um mir ausführliche Ratschläge und Tipps mit auf den Weg zu geben.

Zudem bedanke ich mich bei Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Gerit Wünsch vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Information der Medizinischen Universität Graz für die Vorselektion der Patient\*innen und bei Frau Schweiger für die administrativen Tätigkeiten.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, die mich auf meinem bisherigen Weg bedingungslos unterstützten, mir eine akademische Ausbildung ermöglichten und immer ein offenes Ohr hatten. Neben meinen Eltern möchte ich auch meinem Partner Jakob, meinem Bruder Florian und meinen Freund\*innen für die aufbauenden Worte, hilfreichen Ratschläge und die zahlreichen freudigen Momente während meines Studiums danken. Sie sind mir eine wertvolle Stütze und bereichern mein Leben mit Humor und Motivation.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Zervikalarteriendisektion (ZAD) ist allgemein eine seltene Erkrankung, jedoch eine der Hauptursachen für juvenile Schlaganfälle. Sie kann asymptomatisch sein oder unspezifische Symptome wie Schmerzen und Schwindel verursachen, was die Diagnose und Therapie erschwert und verzögert. Darüber hinaus existieren wenig Langzeitdaten zum klinischen und radiologischen Verlauf. Diese Studie untersuchte klinische und bildgebende Charakteristika von ZAD-Patient\*innen inklusive Langzeitverlauf.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Datenerhebung von Patient\*innen mit radiologisch gesicherter ZAD durchgeführt, die über einen Zeitraum von 13 Jahren (2010 bis 2023) an der Universitätsklinik für Neurologie am LKH-Universitätsklinikum Graz in Behandlung waren. Die Daten wurden hinsichtlich Demographie, Krankheitsgeschichte, Klinik, Medikation, bildgebender Befunde sowie Follow-up Informationen analysiert. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse wurden die Patient\*innen mit und ohne residuelle dissektionsbedingte radiologische Gefäßveränderungen gegenübergestellt, um Unterschiede im Langzeitverlauf >12 Monate zu detektieren.

**Resultate:** Die finale Studienkohorte umfasste 161 Patient\*innen (mittleres Alter:  $44,5 \pm 10,8$ ; männlich: 61,5%). Die häufigsten initialen Symptome waren fokale neurologische Defizite (68,9%), sowie Nacken-, Kopf-, und/oder Halsschmerzen (62,1%) und Schwindel (33,5%). Bei 65% (N=104) wurde als initiales Ereignis ein ischämischer Schlaganfall, bei 4% (N=6) eine retinale Ischämie und bei 3% (N=5) eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) diagnostiziert. Bei 29% der Patient\*innen lagen ausschließlich lokale Symptome, ohne radiologisch oder klinisch gesichertem zerebrovaskulären Event vor. 39,1% erhielten in der Akutphase Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und 49,7% Heparin. 17,4% erhielten eine Kombinationstherapie aus Heparin und TAH. 41,6% der Patient\*innen erhielten eine rekanalisierende Therapie (intravenöse Thrombolyse (N=31; 29,8%), mechanische Thrombektomie (N=25; 24%), Akut-Stent (N=11; 10,5%)). Die Mortalitätsrate lag über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 2,5%. Bei 144 Patient\*innen konnte ein Follow-up nach 3 Monaten; bei 118 Patient\*innen ein Langzeit-Follow-up erhoben werden. Davon hatten 110 Patient\*innen (93,2%) ein gutes klinisches Langzeit-Outcome (mRS=0-2). Neuerliche ZADs oder zerebrale Ischämien (ischämischer Schlaganfall und/oder TIA traten bei 8,7% auf (Median der Nachbeobachtungszeit: 4,3 Jahre; Median bis zum Auftreten von Rezidivereignissen: 1,7 Jahre). 77 Patient\*innen (47,8%) zeigten bei der letzten

Bildgebung keine Gefäßveränderungen mehr. Patient\*innen mit residuellen Gefäßveränderungen hatten als Initialsymptom seltener ein Horner-Syndrom (33,8% versus 16,9%;  $p=0,02$ ), häufiger während dem Indexereignis eine Gefäßokklusion (44,6% versus 19,5%;  $p=0,001$ ) und erlitten tendenziell häufiger ein Rezidivereignis (13,8% versus 5,2%,  $p=0,075$ ) im Vergleich zur Gruppe ohne residuelle Gefäßveränderungen.

**Diskussion:** Im Langzeitverlauf von Patient\*innen mit ZAD waren Rezidivereignisse selten und traten im Durchschnitt innerhalb der ersten zweieinhalb Jahre auf. Unsere Arbeit unterstreicht zudem den dynamischen Prozess der ZAD basierend auf nachfolgenden Bildgebungen. Eine rasche, korrekte Diagnosestellung und Therapieeinleitung sowie eine strukturierte Nachsorge in spezialisierten Zentren sind entscheidend für ein gutes Outcome.

## Abstract

**Introduction:** Cervical artery dissection (CeAD) is a rare condition but one of the main causes of juvenile stroke. CeAD may be asymptomatic but can also cause nonspecific symptoms such as pain and dizziness, which may lead to delayed diagnosis and treatment. Furthermore, there is limited clinical and radiological long-term data available. This study aims to describe the clinical and neuroimaging characteristics of CeAD patients with a particular focus on long-term outcome.

**Methods:** We included patients with radiologically confirmed CeAD who were treated at the Department of Neurology at the University Hospital Graz over a period of 13 years (2010 to 2023). Demographics, medical history, clinical data, medication, imaging findings and follow-up data was collected. In a subgroup analysis, we compared patients with and without residual radiological vascular changes to detect differences in long-term outcome (>12 months).

**Results:** The final study cohort comprised 161 patients (mean age:  $44.5 \pm 10.8$ ; male: 61.5%). The most common initial symptoms were focal neurological deficits (68.9%), neck pain and/or headache (62.1%) and vertigo/dizziness (33.5%). As initial event an ischemic stroke was diagnosed in 65% (N=104), retinal ischemia in 4% (N=6) and transient ischemic attack in 3% (N=5). Twenty-nine patients had only local symptoms without clinical or radiological signs of cerebrovascular events. 39.1% received antiplatelet agents and 49.7% heparin in acute phase. 17.4% received a combination therapy of heparin and antiplatelet agents. 41.6% received recanalization therapy (intravenous thrombolysis (N=31; 29.8%), mechanical thrombectomy (N=25; 24%), acute stenting (N=11; 10.5%). Follow-up information over a period of at least 3 months could be retrieved in 144 patients; long-term follow-up data was available for 118 patients. Of these, 110 patients (93.2%) had a good long-term clinical outcome (mRS=0-2). A low mortality rate (2.5%) was observed in the overall cohort. Recurrent CeADs or cerebral ischemia (ischemic stroke and/or transient ischemic attacks (TIA)) occurred in 8.7% (median follow-up time: 4.3 years; median time to recurrence: 1.7 years). 77 patients (47.8%) no longer showed any vascular changes on the last imaging. Patients with residual dissection-related vascular changes less often had a Horner syndrome as an initial symptom (33.8% versus 16.9%;  $p=0.02$ ), more often had a vessel occlusion (44.6% versus 19.5%;  $p=0.001$ ) and furthermore tended to suffer recurrent events more frequently (13.8% versus 5.2%;  $p=0.075$ ).

**Discussion:** In our study, recurrent events in the long-term course of patients with cervical artery dissection were rare and typically occurred within the first two and a half years. Furthermore, our study emphasises the dynamic process of cervical artery dissections. A prompt and accurate diagnosis and initiation of therapy, combined with a structured follow-up care in specialised centres, is essential for good outcomes.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis .....	2
Tabellenverzeichnis .....	3
1 Einleitung .....	4
1.1 Schlaganfall .....	5
1.1.1 Epidemiologie.....	5
1.1.2 Ätiologie und Klassifikation.....	5
1.1.3 Pathophysiologie .....	6
1.1.4 Risikofaktoren .....	7
1.1.5 Symptome.....	8
1.1.6 Diagnostik.....	8
1.1.7 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.....	11
1.1.8 Juveniler Schlaganfall.....	12
1.2 Zervikalarteriendissektion .....	13
1.2.1 Lokalisation .....	13
1.2.2 Epidemiologie.....	14
1.2.3 Ätiologie .....	14
1.2.4 Risikofaktoren .....	15
1.2.5 Pathophysiologie .....	16
1.2.6 Lokale Symptome.....	16
1.2.7 Diagnostik.....	17
1.2.8 ZAD und Schlaganfall .....	18
1.2.9 Akuttherapie .....	19
1.2.10 Langzeitverlauf und Prognose .....	20
1.3 Ziele der Studie.....	20
2 Material und Methoden .....	21
2.1 Studiendesign und Studienkollektiv .....	21
2.1.1 Erhobene Daten .....	22
2.2 Statistische Analyse.....	25
3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen.....	26
3.1 Deskriptive Statistik .....	26
3.1.1 Demographie und Risikofaktoren.....	26
3.1.2 Initiale klinische Präsentation und betroffene Gefäße.....	29
3.1.3 Akuttherapie .....	32
3.1.4 Medikation bei Entlassung .....	33
3.1.5 Follow-Up.....	34
3.2 Subgruppenanalyse.....	38
4 Diskussion .....	44
4.1 Interpretation der Ergebnisse.....	44
4.2 Schlussfolgerungen.....	49
5 Literaturverzeichnis .....	51

## Abkürzungen und deren Erklärung

ACI	Arteria carotis interna
ACID	Arteria carotis interna Dissektion
AV	Arteria vertebralis
BMI	Body-Mass-Index
CeAD	Cervical artery dissection
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
FMD	Fibromuskuläre Dysplasie
IVT	Intravenöse Thrombolyse
IQR	Interquartilsabstand („ <i>Interquartile range</i> “)
MRT	Magnetresonanztomographie
MRA	Magnetresonanztomographie
MT	Mechanische Thrombektomie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
openMEDOCS	Medical documentation and communication system
PSA	Pseudoaneurysma
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VAD	Vertebralarteriendissektion
ZAD	Zervikalarteriendissektion

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Prädispositionsstellen für eine Zervikalarteriendissektion der Arteria carotis interna und Arteria vertebralis .....	14
<b>Abbildung 2:</b> Flowchart der Studienkohorte .....	26
<b>Abbildung 3:</b> Häufigkeitsverteilung von Zervikalarteriendissektionen innerhalb der Altersgruppen .....	27
<b>Abbildung 4:</b> Vaskuläre Ereignisse als klinische Präsentation der Zervikalarteriendissektion .....	30
<b>Abbildung 5:</b> Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der von der Dissektion betroffenen Gefäße innerhalb der Studienkohorte.....	32
<b>Abbildung 7:</b> Prozentuelle Häufigkeiten der Residualsymptome nach 3 Monaten und beim letzten Follow-up (Median= 4,4 Jahre). .....	35
<b>Abbildung 8:</b> Zeitraum zwischen stationärer Aufnahme und Rezidivevent .....	37

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Definition der TOAST-Klassen (23) .....	6
<b>Tabelle 2:</b> National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (51).....	10
<b>Tabelle 3:</b> Auflistung der erhobenen Variablen.....	24
<b>Tabelle 4:</b> Deskriptive Statistik zu Demographie und Risikofaktoren .....	29
<b>Tabelle 5:</b> Prozentuale Darstellung der initialen klinischen Präsentation, sowie der einzelnen fokal neurologischen Ausfälle der Studienkohorte .....	31
<b>Tabelle 6:</b> Gefäßstatus in der initialen Bildgebung .....	32
<b>Tabelle 7:</b> Akuttherapie der Dissektion und des Schlaganfalles .....	33
<b>Tabelle 8:</b> Medikation bei der Entlassung aus dem Krankenhaus .....	34
<b>Tabelle 9:</b> Deskriptive Statistik der klinischen Ergebnisse bei Aufnahme und Follow-up	36
<b>Tabelle 10:</b> Follow-up Daten zu Gefäßstatus, Bildgebung, Rezidivereignissen und Langzeittherapie .....	38
<b>Tabelle 11:</b> Subgruppenvergleich hinsichtlich residueller und nicht residueller radiologischer Gefäßveränderungen.....	41

# 1 Einleitung

Jährlich erleiden rund 19.000 Menschen einen Schlaganfall in Österreich. (1) Weltweit ist der Schlaganfall sogar die zweithäufigste Todesursache und eine der Hauptursachen für bleibende Behinderungen in der Bevölkerung. (2-4) Ischämisch bedingte Schlaganfälle sind mit 85% die häufigste Ursache der Erkrankung, 15% entfallen auf Hämorrhagien. (5-7) Positiv hervorzuheben ist, dass laut Wafa et al. die Zahl der Schlaganfallüberlebenden in den nächsten zwei Jahrzehnten voraussichtlich um fast 30% steigen wird. Dies ist auf medizinische Fortschritte, weit verbreitete Primärpräventionsstrategien sowie eine verbesserte Akut- und Langzeitversorgung von Schlaganfallpatient\*innen zurückzuführen, die zu mildereren Schlaganfällen führen. (8, 9)

Der Schlaganfall ist jedoch keine isolierte Erkrankung der älteren Bevölkerung, sondern betrifft in etwa 15-18% der jüngeren Generation (18-50 Jahre). (10)

Davon wiederum sind bis zu 25% auf eine ZAD zurückzuführen. (11, 12) Zu den Zervikalarterien gehören unter anderem die bilateralen Arteriae carotides sowie die Arteriae vertebrales. Die ZAD ist eine multifaktorielle Erkrankung, welche zumeist bei gesunden Individuen mit fehlenden atherosklerotischen Risikofaktoren spontan auftritt. (13, 14)

Die ZAD ist in der Regel auf einen Einriss der Intima oder eine Ruptur der Vasa vasorum zurückzuführen. Dies kann einen intraluminalen Thrombus, eine Stenosierung der Gefäße, eine Okklusion oder die Entstehung eines dissezierenden Aneurysmas verursachen. Die pathognomonische Veränderung der Dissektion ist das Wandhämatom. (12, 15)

Das klinische Erscheinungsbild einer ZAD ist dabei sehr vielfältig. Sie kann asymptomatisch verlaufen oder mit unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Nackenschmerzen und/oder Schwindel einhergehen. Die Folge ist häufig eine Verzögerung der Diagnose und damit auch der Einleitung einer adäquaten Therapie. (16, 17)

In Bezug auf den Langzeitverlauf von ZAD-Patient\*innen, vor allem für den Zeitraum  $\geq 3$  Jahre, liefern bisher nur wenige Studien Daten. (18)

Ziele dieser Studie sind daher, die Erfassung des Langzeit-Outcomes von ZAD-Patient\*innen sowie die Identifikation von Einflussfaktoren, auf den Verlauf der strukturellen Gefäßpathologien. Zudem erfolgt eine detaillierte Beschreibung von Patient\*innen anhand ihrer klinischen Merkmale, Risikofaktoren und Therapien.

## 1.1 Schlaganfall

Der Schlaganfall ist definiert als akuter Ausfall neurologischer Funktionen. Dieser Funktionsverlust wird durch eine fokale Schädigung des Zentralnervensystems verursacht. Zugrundeliegend ist entweder eine zerebrale Minderperfusion (Ischämie) durch Verschluss einer Arterie oder eine intrakranielle Blutung (Hämorrhagie). Die Diagnose basiert auf bildgebenden, neuropathologischen oder klinischen Nachweisen einer dauerhaften zentralnervösen Schädigung. (19, 20)

### 1.1.1 Epidemiologie

In Österreich erleiden jährlich ungefähr 19.000 Menschen einen Schlaganfall. (1) Der Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und eine der führenden Gründe für behinderungsbereinigte Lebensjahre (disability-adjusted life years (DALYs)). (2, 3) Bernegger et al. zeigten in deren retrospektiver Auswertung des „Austrian Stroke Unit Registry“ eine Abnahme des medianen Schlaganfall-Schweregrades (NIHSS 3 vs 4) und eine Erhöhung des durchschnittlichen Alters von Betroffenen (70 vs 72 Jahre) über einen Beobachtungszeitraum der letzten 16 Jahre. (21) In Ländern mit hohem Einkommen ist ein geringer Rückgang der DALYs zu beobachten, in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen dagegen ein starker Anstieg. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf ein geringeres Krankheitsbewusstsein und eine höhere Exposition gegenüber Risikofaktoren in den betroffenen Ländern zurückzuführen. (2)

### 1.1.2 Ätiologie und Klassifikation

Der Schlaganfall ist ein heterogenes Erkrankungsbild. Eine erste Einteilung erfolgt in hämorrhagisch und ischämisch, wobei Letzterer in etwa 85% der Fälle vorliegt. (5, 6) Ein weitverbreitetes Klassifikationssystem ist die „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) Klassifikation, in welcher Subtypen des ischämischen Schlaganfalles, nach wahrscheinlichster Pathogenese, definiert werden. Die Unterteilung basiert auf den klinischen Symptomen, zerebraler Bildgebung (Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)), Echokardiographie und laborchemischen Parametern. Diese Klassifikation teilt den ischämischen Schlaganfall in fünf ätiologische Subtypen ein. Diese umfassen die Makroangiopathie, Kardioembolie, Mikroangiopathie, sowie den Schlaganfall anderer bekannter und unbekannter Ätiologie (**Tabelle 1**). (22, 23) ZADs können nach der TOAST-Klassifikation in die Gruppe der Schlaganfälle anderer

Ätiologie eingeordnet werden. (24) Die TOAST-Klassifikation weist jedoch Limitationen auf. Ungefähr 25% aller Schlaganfälle werden in die Gruppe der Schlaganfälle unbekannter Ursache (kryptogener Schlaganfall) eingeteilt. (25) Die „causative classification of stroke (CCS) und die „A for atherosclerosis, S for small vessel disease, C for cardiac source, O for other cause“ (ASCO) stellen neuere Klassifikationssysteme dar. Diese konnten verglichen mit der TOAST-Klassifikation, die Prozentzahlen von kryptogenen Schlaganfällen senken. (22, 26, 27)

**Tabelle 1:** Definition der TOAST-Klassen (23)

Eigenschaften	Subtypen			Schlaganfall anderer Ätiologie
	Makro- angiopathie	Kardio- embolie	Mikro- angiopathie	
<b>Klinik</b>				
- Kortikale oder zerebelläre Dysfunktion	+	+	-	+/-
- Lakunar-Syndrome	-	-	+	+/-
<b>Bildgebung</b>				
- Kortikaler, zerebellärer, subkortikaler oder Hirnstamminfarkt >1,5cm	+	+	-	
- Subkortikaler oder Hirnstamminfarkt <1,5cm	-	-	+/-	+/-
<b>Tests</b>				
- Stenose der extrakraniellen Arteria carotis interna	+	-	-	-
- Kardiale Emboliequelle	-	+	-	-
- andere Auffälligkeiten bei Tests	-	-	-	+

### 1.1.3 Pathophysiologie

Das Gehirn ist ein metabolisch hoch aktives Organ, dessen Zellen von Sauerstoff, Glucose und auf Grund des hohen Energieumsatzes von einem aeroben Metabolismus abhängig sind. Im Rahmen dieses Metabolismus entsteht Energie in Form von Adenosintriphosphat. Dieses wird zur Aufrechterhaltung der neuronalen Integrität, sowie zur Erzeugung und Weiterleitung elektrischer Signale benötigt. Etwa 15% des Herzminutenvolumens sind dem

Gehirn vorbehalten, da dieses aufgrund geringer Speicherkapazität von Glucose besonders vulnerabel gegenüber einer Minderdurchblutung reagiert. (28) Der zerebrale Blutfluss beträgt in etwa 50ml/100g Gewebe pro Minute. Fällt die Durchblutung auf 20ml/100g pro Minute ab wird eine Beeinträchtigung der elektroenzephalographischen Aktivität beobachtet. In diesem Stadium ist das Gewebe jedoch noch rettbar und wird als Penumbra bezeichnet. Ab einem reduzierten Blutfluss von  $\leq 5\text{ml}/100\text{g}$  pro Minute wird eine ischämische Kaskade aktiviert. Dadurch entsteht einerseits ein ionisches Ungleichgewicht und andererseits werden Neurotransmitter, insbesondere Glutamat freigesetzt und deren Wiederaufnahme gehemmt. Diese biochemischen Prozesse tragen letzten Endes zum Zelltod bei. Das Ausmaß der definitiven Schädigung des Gewebes hängt schließlich von der Dauer der Minderversorgung, dem Ausmaß der Ischämie, der Lokalisation und dem Kollateralstatus ab. Ab einer Ischämie-Dauer von etwa fünf bis zehn Minuten kann jedoch von einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes ausgegangen werden. (29-31)

#### **1.1.4 Risikofaktoren**

Die Pathogenese eines Schlaganfalles ist meist multifaktoriell bedingt. Es gibt mehrere klar definierte Risikofaktoren, die nachweislich zu einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalles führen. Diese können in modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren eingeteilt werden. (32) In der 2010 publizierte Interstroke-Studie wurden 10 modifizierbare Risikofaktoren definiert. (33) Für diese wurde eine Assoziation mit 90% aller Schlaganfälle beschrieben. Diese umfassen unter anderem arterielle Hypertonie ( $\geq 140/90\text{mmHg}$ ), Diabetes Mellitus, eine erhöhte „waist-to-hip ratio“ (= Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang und misst das viszerale Bauchfett), Alkohol- und Nikotinabusus, psychosozialer Stress/ Depression, ungesunde Ernährung, kardiale Erkrankungen (Vorhofflimmernrhythmie) und erhöhte Werte ungünstiger Blutfette (Apolipoprotein B, Low Density Lipoprotein-Cholesterin, Cholesterin und Triglyzeride). (32-35) Empfohlen wird daher für die Primär- und Sekundärprävention neben einer pharmakologischen Therapie der Risikofaktoren auch eine Alkohol- und Nikotinkarenz, regelmäßige körperliche Aktivität, Gewichtsabnahme bei Adipositas und eine gesunde Ernährung. Vor allem eine Mediterrane Diät scheint das fünfjährige Schlaganfallrisiko, um bis zu 30% zu senken. (34-38)

Der wichtigste nicht-modifizierbare Risikofaktor ist das fortschreitende Alter. Über 70% der Schlaganfälle treten nach dem 65. Lebensjahr auf. Dabei verdoppelt sich circa ab einem Alter von 55 Jahren das Schlaganfallrisiko pro Dekade. (27, 32, 39) Des Weiteren haben

Männer ein etwas höheres Schlaganfallrisiko als Frauen, vor allem im mittleren und höheren Lebensalter. Davor ist das Risiko, aufgrund geschlechtsspezifischer Risikofaktoren, wie Schwangerschaften, Puerperium und während der Einnahme oraler Kontrazeptiva, in beiden Geschlechtern als ähnlich zu betrachten. (27, 40) Die Ethnizität und Genetik stellen ebenfalls einen Risikofaktor dar. (27, 32)

### **1.1.5 Symptome**

Ein Schlaganfall ist charakterisiert durch einen apoplektischen Beginn der Symptome. (41) Die klinische Präsentation der Patient\*innen kann variieren und ist unter anderem von dem betroffenen Gefäßperfusionsbereich, der Größe des Infarktes und dem Kollateralstatus abhängig. Die häufigsten Schlaganfallsymptome sind eine Fazialisparese (89%), Hemiparese der Arme (83%) und/oder Beine (57%), Sprachstörungen (91%) und Sehstörungen (44%). (42, 43) Anhand der Symptome lässt sich in der Regel auf das betroffene Gefäßterritorium rückschließen. Je nach entsprechender Funktion der Hirnregion korrelieren in der Regel die klinischen Ausfälle.

Sogenannte „stroke mimics“ sind akute Krankheitsbilder, deren Symptome Schlaganfallsymptomen stark ähneln. Im klinischen Alltag stellen sie eine diagnostische Herausforderung dar. Erfolgt bei Patient\*innen mit „stroke mimics“ auf einen Schlaganfallverdacht hin eine entsprechende Akutbehandlung, setzt man diese einerseits potenziellen Komplikationen und Risiken aus und verzögert andererseits die adäquate Diagnostik und Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung. Es unterliegen ungefähr die Hälfte der Krankenhauseinweisungen mit Schlaganfallverdacht einer „stroke mimic“. (44) Zu den wichtigsten „stroke mimics“ zählen epileptische Anfälle, Migräne mit Aura, Hypoglykämie, funktionelle Störungen und Tumore. (45, 46)

### **1.1.6 Diagnostik**

Der Schlaganfall ist ein vaskulärer Notfall. Das Konzept „time is brain“ betont den raschen und sukzessiven Verlust von Nervengewebe im Rahmen eines Schlaganfallprozesses. Im Akutfall ist es wichtig, potenzielle Schlaganfallsymptome zu erkennen und den raschen Transfer in ein spezialisiertes Zentrum zu forcieren, um eine zeitnahe Bildgebung und Rekanalisation zu ermöglichen. (47)

Für das prähospital Setting wurden Skalen als Hilfe zum Erkennen von Schlaganfallssymptomen entworfen. Diese sollen eine möglichst rasche Triage von Schlaganfallpatient\*innen in der Notaufnahme ermöglichen. (48) Für Laien kann bei

plötzlich aufgetretenen Ausfallserscheinungen als Beispiel der Face-Arm-Speech-Time Test (FAST-Test) angewendet werden. (49) Dieser Test konzentriert sich auf drei spezifische Schlaganfallsymptome, sowie deren Zeitspanne für die Erkennung eines Schlaganfalls. Darunter fallen die Fazialisparese (Face), Armschwäche (Arm) und Sprachstörungen (Speech). (43)

Initialen Bestandteil der Diagnostik stellt eine symptomorientierte Anamnese dar. Besonders relevant ist dabei der Symptombeginn für die weiterfolgende Evaluierung einer Rekanalisationstherapie. (50) Im Anschluss daran sollte eine fokussierte neurologische Untersuchung erfolgen. Objektiviert werden Defizite mithilfe der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) (**Tabelle 2**). (51) Bei Patient\*innen mit Schlaganfallverdacht ist vor jeglicher therapeutischer Intervention eine notfallmäßige zerebrale Bildgebung durchzuführen. Bevorzugt wird die zerebrale Computertomographie eingesetzt. Diese Bildgebungsmodalität ermöglicht eine zügige Detektion oder Ausschluss von intrazerebralen Blutungen. (49, 52) Mithilfe einer computertomographischen Angiographie (CTA) können die Hirnversorgenden Gefäße untersucht und Hinweise auf mögliche Pathologien detektiert werden. (49, 52, 53)

15-25% der Schlaganfälle sind „wake up strokes“. Was bedeutet, dass Betroffene mit neurologischen Symptomen aus dem Schlaf erwachen und sich damit ein unklares Zeitfenster seit Symptombeginn ergibt. (54) Mittels spezieller bildgebender Verfahren kann detektiert werden, ob noch potenziell rettbares Hirngewebe vorhanden und eine Akuttherapie indiziert ist. Dafür kommt eine CT-Perfusion, MR-Perfusion oder MRT mit DWI-FLAIR Mismatch („Diffusion Weighted Imaging - Fluid Attenuated Inversion Recovery Mismatch“) infrage. Diese Untersuchungen ermöglichen eine erweiterte Indikationsstellung für eine intravenöse Thrombolyse und/oder mechanische Thrombektomie. (55) In Studien wie der DAWN und DEFUSE 3 Studie wurde die Relevanz einer perfusionsbasierten Bildgebung untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei bestehendem Mismatch eine Erweiterung des Zeitfensters für die mechanische Thrombektomie auf 16-24h nach Symptombeginn indiziert ist und Patient\*innen davon profitieren. (47, 54)

**Tabelle 2:** National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (51)

<b>Item</b>	<b>Symptome</b>	<b>Punktwerte</b>
1a	Vigilanz	(0) Wach (1) Benommen (2) Somnolent (3) Komatös
1b	2 Fragen zur Orientierung	(0) Beantwortet 2 Fragen richtig (1) Nur eine der beiden (2) Keine
2	Blickbewegung	(0) Normal (1) Partielle Blickparese (2) Komplette Blickparese
3	Gesichtsfeld	(0) Keine Einschränkung (1) Partielle Hemianopsie (2) Komplette Hemianopsie (3) Bilaterale Hemianopsie
4	Fazialisparese	(0) Normal (1) Gering (2) Partiiell (3) Komplet
5a	Motorik-linker Arm	(0) Kein Absinken (1) Absinken innerhalb von 10 Sekunden
5b	Motorik-rechter Arm	(2) Kein Halten gegen die Schwerkraft (3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft (4) Keine Bewegung
6a	Motorik-linkes Bein	(0) Kein Absinken (1) Absinken innerhalb von 5 Sekunden
6b	Motorik-rechtes Bein	(2) Kein Halten gegen die Schwerkraft (3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft (4) Keine Bewegung
7	Ataxie	(0) Fehlend (1) In einer Extremität (2) In zwei Extremitäten
8	Sensibilität	(0) Normal (1) Leichte Sensibilitätsstörung (2) Schwere Sensibilitätsstörung
9	Aphasie	(0) Normal (1) Leichte bis milde Aphasie (2) Schwere Aphasie (3) Stumm, globale Aphasie
10	Dysarthrie	(0) Normal (1) Leicht bis mittelschwer (2) Schwer
11	Neglect	(0) Normal (1) Partiiell (2) Komplet

### **1.1.7 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls**

Ziel der Akuttherapie eines ischämischen Schlaganfalls besteht in der raschen Rekanalisation des betroffenen Gefäßes zur konsekutiven Limitation der Hirnschädigung. (56) Die Mortalität von Schlaganfallpatient\*innen hat in den vergangenen Jahrzehnten unter anderem durch die Etablierung von Spezialabteilungen (Stroke Units), die Thrombolyse und den Kathetereingriffen abgenommen. Stroke Units bestehen aus hochspezialisierten Teams, die eine multidisziplinäre Versorgung von Diagnose über Notfallbehandlung bis zur Rehabilitation bieten. (9)

Als Rekanalisationsverfahren gibt es derzeit zwei etablierte Möglichkeiten, einerseits die intravenöse Thrombolyse (IVT) und andererseits die mechanische Thrombektomie (MT). (47, 56) Die Sicherheit und Effektivität beider Rekanalisationsverfahren konnte in zahlreichen randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen werden. (57-62) Die IVT wurde Mitte der 1990er Jahre etabliert und ist heutzutage immer noch fixer Bestandteil der Akutversorgung von Schlaganfallpatienten\*innen. (49, 63) Die systemische Thrombolyse mit Alteplase, einem rekombinanten Gewebeplasminogenaktivator (rtPA), wird in den aktuellen Guidelines innerhalb eines Zeitfensters von 4,5h nach Symptombeginn empfohlen. (54, 56, 64) Die Dosierung von Alteplase beträgt 0,9mg/kg Körpergewicht. Zunächst werden 10% der Gesamtdosis in Form eines Bolus verabreicht, die verbleibenden 90% sollten über einen Zeitraum von 60 Minuten kontinuierlich verabreicht werden. Die Maximaldosis von 90mg darf nicht überschritten werden. (48, 54) Die Thrombolyse geht mit einem nicht zu vernachlässigendem Risiko von 2-7% für eine fatale intrazerebrale Blutung einher. (64, 65) Daher ist eine genaue Selektion der Patienten\*innen hinsichtlich Nutzen-/Risiko-Relation essenziell. Zu den wichtigsten Kontraindikationen gehören eine therapierefraktäre Hypertonie (>180/110mmHg) oder Gerinnungsstörungen, auch eine bestehende Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK), sowie eine aktuell vorliegende intrazerebrale Blutung oder mögliche Blutungsquellen (z.B. rezente Operation). (64)

Trotz der allgemein guten Effektivität der IVT weisen Patient\*innen mit Großgefäßverschlüssen eine niedrige Rekanalisationsrate auf. Bei Großgefäßverschlüssen wird die mechanische Thrombektomie ohne vorherige intravenöse Thrombolyse aufgrund ähnlicher funktioneller Outcomes und einer geringeren Rate intrakranieller Blutungen zunehmend bevorzugt. (66, 67) Für die Schlaganfallbehandlung kommen entweder Stent-Retriever oder Katheter mit Aspirationsfunktion zum Einsatz. (58)

### **1.1.8 Juveniler Schlaganfall**

Der Schlaganfall ist bei weitem keine isolierte Erkrankung der älteren Generation. Etwa ein Viertel aller ischämischen Schlaganfälle bei Menschen in einkommensstarken Ländern, treten bereits im erwerbsfähigen Alter auf. Bis zu 15-18% aller ischämischen Schlaganfälle sind im jungen Alter (18-50Jahre) vertreten. (10) Neuere Studien zeigen eine zunehmende Inzidenz ischämischer Schlaganfälle in der jüngeren Bevölkerung weltweit, während die Schlaganfallinzidenz in der älteren Generation zurückgegangen ist. (68-71) In den letzten Jahrzehnten kam es bei jungen Erwachsenen zu einem Anstieg der Schlaganfallhäufigkeit von nahezu 40%. Dies ist zurückzuführen auf die medizinischen Fortschritte, hinsichtlich Bildgebung, Früherkennung von Schlaganfall und erhöhter Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren. (71)

Die Prävalenz an modifizierbaren Risikofaktoren, hauptsächlich von arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus, Rauchen und Adipositas nimmt bei jungen Schlaganfallpatient\*innen zu und ist im Vergleich zur gleichaltrigen Bevölkerung, etwa doppelt so hoch. (72)

Laut George et al. berichteten mehrere Studien über ein breites Spektrum an Subtypen, wobei davon etwa 20-47% der ischämischen Schlaganfälle kardio-embolischer Genese sind. (73) In 40% der jungen Schlaganfallpatienten\*innen kann die zugrunde liegende Ursache jedoch meist nicht ermittelt werden. Die Schlaganfalldiagnostik von jungen Patienten\*innen stellt eine Herausforderung im Hinblick der Differenzierung zu Schlaganfall-imitierenden Erkrankungen (stroke mimics), Identifizierung der Ätiologie und Pathogenese dar. Eine der Hauptursachen für einen ischämischen Schlaganfall in der jungen Generation stellt die ZAD mit einem Anteil von etwa 20% dar. (73-75)

Der Schlaganfall hat besonders bei jungen Erwachsenen neben potenziell schädlichen Folgen für den/die Patient\*in, auch beachtliche sozioökonomische Konsequenzen, durch Verlust von Arbeitsjahren und der möglichen Notwendigkeit einer langfristigen Pflege und Betreuung. Da die meisten jungen Erwachsenen mit ischämischem Schlaganfall zumindest einen modifizierbaren Risikofaktor aufweisen, wird die Bedeutung von Präventionsstrategien auch in dieser Altersgruppe deutlich. (75)

## 1.2 Zervikalarteriendisektion

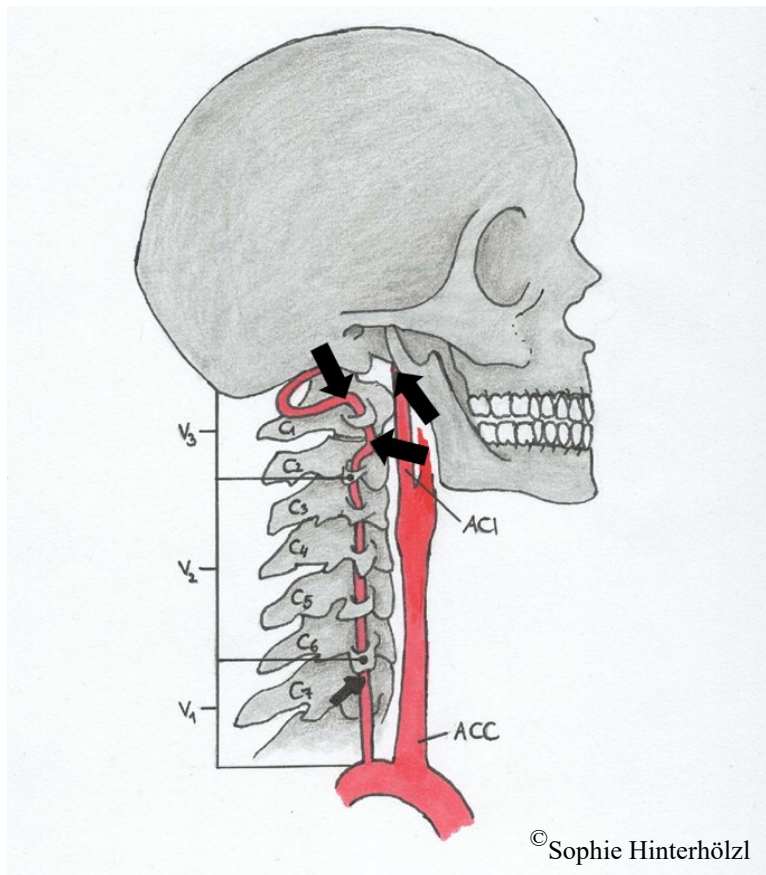
Die ZAD umfasst die Arteriae carotides internae, Arteriae carotides communes und Arteriae vertebrales. (12) In etwa 15% der Fälle treten ZADs gleichzeitig in mehreren hirnversorgenden Arterien auf. (76)

### 1.2.1 Lokalisation

ZADs treten häufig in mobilen Arterienabschnitten auf, insbesondere in Übergangsbereichen, in welchen ein Gefäß von einem mobilen, in ein durch Knochen fixiertes Segment übergeht. An diesen Prädilektionsstellen besteht eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber mechanischer Beanspruchung.

In der **Abbildung 1** sind die Prädilektionsstellen für eine ZAD der Arteria carotis interna (ACI) und der Arteria vertebralis (AV) dargestellt. Demnach sind der distale Anteil der proximalen AV (V1) kurz vor Eintritt in die Foramina intervertebralia C5 oder C6, sowie die Pars atlantica (V3) oberhalb und unterhalb des ersten Halswirbels (C1), Prädilektionsstellen für eine Vertebralisdissektion. Dabei ist das V3-Segment aufgrund seiner hohen Mobilität am häufigsten betroffen. Die Eintrittsstelle in das Felsenbein ist die prädisponierende Stelle für eine Dissektion der ACI. (77)

Intrakranielle Dissektionen der ACI treten am häufigsten im supraclinoiden Segment und der proximalen Arteria cerebri media auf. (76, 78)



**Abbildung 1:** Prädilektionsstellen für eine Zervikalarteriendisektion der Arteria carotis interna und Arteria vertebralis

### 1.2.2 Epidemiologie

Insgesamt sind Carotis- und Vertebralarteriendisektionen für rund 2% aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich. Speziell für Schlaganfälle im jungen Erwachsenenalter ist diese Ätiologie jedoch eine der Hauptursachen mit bis zu 20%. (16) Die jährliche Inzidenz an ZADs liegt bei etwa 2,6-3/100 000, wobei die Inzidenz der ACI Dissektion (1,72/100 000) fast doppelt so hoch ist wie die der AV Dissektion (0,92/100 000). (12, 79) Das Durchschnittserkrankungsalter liegt zwischen 44 und 46 Jahren. (80) In den meisten Kohortenstudien wurde eine leichte männliche Prädominanz der Erkrankung beschrieben. Männer leiden zudem häufiger an einer Karotidisdissektion und sind zum Zeitpunkt dieser im Durchschnitt 5 Jahre älter als Frauen. (81)

### 1.2.3 Ätiologie

In der Studie von Engelter et al. wird ein höherer Anteil spontaner Dissektionen im Vergleich zu vorangegangenen Traumata als Ursache angenommen. (14) Bei Letzteren werden

wiederum knapp 90% durch leichte oder triviale Traumata verursacht. Schätzungsweise 1% bis 2% unterliegen schweren stumpfen oder penetrierenden Traumata der Halsgefäße. (12, 14) In die Kategorie der schweren Traumata fallen Gesichts-, Schädelbasis- oder Halswirbelsäulenfrakturen sowie traumatische Gehirn-, Rückenmarks- oder Thoraxverletzungen. Leichte Traumata sind gekennzeichnet durch eine rasche Hyperextension, Rotation oder Lateroversion des Halses. Zu den leichten Traumata werden verschiedene sportliche Aktivitäten, extreme Nackenbewegungen, das Heben schwerer Lasten, die zervikale Manipulationstherapie, sowie heftiges Erbrechen oder Husten gezählt. Einige der genannten leichten Traumata treten bei alltäglichen Aktivitäten auf, wodurch die Frage nach Kausalität oder Korrelation mit einer ZAD nicht immer differenziert werden kann. (14, 82, 83)

#### **1.2.4 Risikofaktoren**

Patient\*innen mit ZAD sind meist vor dem Ereignis gesunde Individuen, denen in der Regel atherosklerotische Risikofaktoren fehlen. (13)

Risikofaktoren werden in angeborene und erworbene Faktoren unterteilt.

Zu den angeborenen gehören genetische Erkrankungen wie das Marfan-Syndrom, das Ehlers-Danlos Syndrom IV, das Loeys-Dietz Syndrom und die Osteogenesis imperfecta. (84) Da es sich dabei um seltene Erkrankungen handelt, findet man in nur etwa 1-5% der spontanen ZAD-Fälle eine monogenetische Bindegewebserkrankung. Das vaskuläre Ehlers-Danlos Syndrom ist dabei die häufigste. (83, 85) Häufiger werden hingegen begleitende arterielle Anomalien, wie zum Beispiel eine fibromuskuläre Dysplasie (FMD), Aortenwurzelarterienverengung, Hyperflexibilität der Arterienwand oder endotheliale Dysfunktionen beschrieben. (86) Talarowska et al. beschrieben in ihrer Kohorte bei nahezu 40% der Patient\*innen mit spontaner ZAD eine FMD. (87)

Ein wichtiger erworbener Risikofaktor ist die arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck  $\geq 140$ mmHg oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$ mmHg), welche mit einem erhöhten Risiko für eine ZAD verbunden ist. Im Gegenzug dazu sind eine Hypercholesterinämie (Nüchtern-Gesamtcholesterin  $\geq 6,20$ mmol/L) und eine Adipositas (Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>) mit einer ZAD invers assoziiert. (81, 88, 89)

Weitere Risikofaktoren sind die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie eine Schwangerschaft, insbesondere in der postpartum Periode. (90) Eine kürzlich stattgehabte Infektion des Respirations-, oder Gastrointestinaltrakts, sowie eine Influenza und Influenza-ähnliche Erkrankung sollen ebenfalls in Zusammenhang mit der Entstehung einer spontanen

ZAD (Odds Ratio: 3,1) stehen. (91, 92) Statistisch treten ZADs häufiger in den Herbst- und Wintermonaten auf. Saisonale Schwankungen lassen sich vermutlich durch in Herbst und Winter vorherrschende höhere Blutdruckwerte und Infektionen, sowie Veränderungen der körperlichen Aktivität und Gerinnungsparameter erklären. (93)

### **1.2.5 Pathophysiologie**

Die ZAD ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, wobei die genaue Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt ist. (81)

Ein möglicher Pathomechanismus sind Einrisse in der Tunica intima die zu einem konsekutiven Blutfluss aus dem eigentlichen Gefäßlumen in das falsche Lumen führen. Dieser pathologische Blutfluss kann die Ursache für die sekundäre Bildung eines intramuralen Hämatoms sein. Ein intramurales Hämatom kann aber auch primär durch eine Ruptur der Vasa vasorum entstehen. (94)

Das intramurale Hämatom kann sich in Richtung Adventitia oder Intima ausbreiten. Dies kann die Kompression umliegender Strukturen oder eine Stenose bis hin zu einer Okklusion des betroffenen Gefäßes bedingen. (12) Ist die Intima im Rahmen einer Dissektion verletzt, werden thrombogene Faktoren freigesetzt, welche zur Entstehung eines Thrombus beitragen. Das Hämatom und der Thrombus können zu einer Abnahme des Blutflusses mit hämodynamischen Konsequenzen, oder einer zerebralen Thromboembolie mit darauffolgendem ischämischen Schlaganfall führen (95).

Eine These ist, dass Patient\*innen mit ZAD häufig eine zumindest teilweise genetisch bedingte Schwäche der Gefäßwand aufweisen. Bestätigt wird diese These durch die Studie von DeBette et al. und andere Hautbiopsie-Studien, in denen bei etwa 50% der Patient\*innen in Hautbiopsien Bindegewebsveränderungen nachgewiesen werden konnten, welche auch einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster folgen. (13, 15, 83, 85). Darüber hinaus wurden spezifische Umweltfaktoren detektiert, die besonders bei prädisponierten Individuen als Auslöser wirken könnten. Mögliche auslösende Umweltfaktoren sind beispielsweise Nackenverletzungen, kürzliche Infektionen, arterielle Hypertonie und Migräne. (81)

### **1.2.6 Lokale Symptome**

ZADs können sich sehr heterogen präsentieren. Die klinische Symptomatik hängt dabei in erster Linie vom betroffenen Gefäß ab. (16) Die typischen Merkmale werden als ZAD-Trias bezeichnet. Dazu gehören ipsilaterale Schmerzen in Kopf, Hals oder Gesicht, Horner-Syndrom und zerebrale oder retinale ischämische Symptome. Jedoch präsentieren sich nur

etwa ein Drittel der Patient\*innen mit dieser Trias, andere wiederum sind asymptomatisch. (79, 96)

Das häufigste Symptom sind Kopf- und/oder Nackenschmerzen (60-95%). (16) Die Kopfschmerzen sind vor allem temporal (46%) und/oder frontal (19%) betont, meist unilateral, konstant, pochend und mit einem plötzlichen Beginn. Fehlinterpretationen als Migräne- oder Clusterkopfschmerz kommen vor. Da bei manchen Patient\*innen der Kopfschmerz das einzig klinisch auffällige Symptom darstellt, kann die initiale Diagnosestellung erschwert und eine adäquate Therapie verzögert werden. (17) Zusätzlich zur Schmerzsymptomatik kann eine permanente oder temporäre retinale oder zerebrale Ischämie auftreten. Bei Dissektionen der ACI tritt zusätzlich zur ipsilateralen Schmerzsymptomatik häufig ein Horner-Syndrom (Miosis, Ptosis, und Enophthalmus) auf. Dieses entsteht durch Kompression der in der Karotisscheide lokalisierten postganglionären oculosympathischen Nervenfasern.

Zusätzlich können die in der Nähe der ACI lokalisierten kranialen Hirnnerven (IX, X, XII) bedrängt werden. Grund dafür ist die sekundäre Ausbeulung der Gefäßwand der ACI nach außen durch ein intramurales Hämatom oder Pseudoaneurysma (PSA). (97, 98)

Nur bei 5-15% der Patient\*innen mit Dissektion der ACI wird in der Literatur zusätzlich ein pulsatiler Tinnitus beschrieben. Patient\*innen mit pulsatilem Tinnitus scheinen seltener einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden und ein besseres Outcome nach 3 Monaten aufzuweisen als jene ohne. (99)

Dissektionen der AV präsentieren sich meist mit occipito-zervikalen Schmerzen (80%). Diese Beschwerden können potenziell von ischämischen Symptomen des posterioren Zirkulationssystems begleitet werden, wie beispielsweise Schwindel, Dysarthrie, Gesichtsfeldausfälle, Diplopie und Ataxie. (76, 100)

### **1.2.7 Diagnostik**

Die kontinuierliche Verbesserung bildgebender Verfahren ermöglicht eine zunehmende Präzision in der Diagnostik von ZADs. Methoden zur Darstellung sind die CTA, Magnetresonanztomographie (MRA), Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) oder die Duplex- und Dopplersonographie. Je nach Methode können radiologische Charakteristika wie eine lange konische Arterienstenose, eine Okklusion, ein dissezierendes Aneurysma (PSA), ein Doppellumen, ein Intimalappen oder ein intramurales Hämatom abgebildet werden. (76, 83, 96, 101) Hakimi et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Sensitivität und Spezifität von MR-Techniken (MRT, MRA) und der CTA miteinander vergleichbar

sind. (101) Die MRT-Untersuchung wird jedoch aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung bevorzugt verwendet. (83, 102) Aufgrund der Invasivität, Strahlenbelastung und Notwendigkeit von iodhaltigen Kontrastmitteln, wird die DSA (früherer Goldstandard) nur noch bei inkonklusiven bzw. negativen Befunden der noninvasiven Bildgebung, vor allem im vertebrobasilären Stromgebiet, verwendet. Additiv kann sie bei Erwägung eines endovaskulären Eingriffs in Einzelfällen eingesetzt werden. (15, 103)

Die kombinierte Farbduplex- und Dopplersonographie stellt eine nicht-invasive Technik für die Untersuchung von ZAD dar. Ist die Diagnose durch eine CTA oder MRA gesichert, wird die Sonographie insbesondere zur bildgebenden Verlaufskontrolle der zervikalen Anteile der A. carotis und vertebralis verwendet. (15, 104, 105).

Da die verschiedenen bildgebenden Verfahren jeweils unterschiedliche Vor- und Nachteile haben, sollte individuell entschieden werden, welche Modalität zur Diagnostik verwendet wird. (101)

### **1.2.8 ZAD und Schlaganfall**

Etwa ein Fünftel aller ischämischen Schlaganfälle bei unter 50-Jährigen wird durch eine ZAD verursacht (106). Bei einer symptomatischen ZAD präsentieren sich mehr als die Hälfte der Patient\*innen mit einer TIA und/oder einem akuten ischämischen Schlaganfall (107). Zudem können ZADs, wenn sie sich in die intrakraniellen Anteile der Gefäße ausbreiten zu einer Subarachnoidalblutung (SAB) führen (1%). (64, 83)

Das Risikoprofil von jungen Schlaganfallpatient\*innen mit ZADs unterscheidet sich von jenen ohne. Bei Patient\*innen mit ZADs zeigen sich signifikant niedrigere Prävalenzen vaskulärer Risikofaktoren. (88)

Verbesserungen der nicht-invasiven Bildgebung führten dazu, dass heutzutage immer häufiger bei Schlaganfallpatient\*innen Dissektionen diagnostiziert werden. (108) Morel et al. diskutieren anhand ihrer Ergebnisse, dass der Mechanismus eines ischämischen Schlaganfalls bei ZAD in erster Linie arterio-arteriell embolisch und seltener durch hämodynamische Beeinträchtigungen verursacht wird. (94, 109) Dies ist vor dem Hintergrund der therapeutischen Konsequenz von Bedeutung. Wie bei ischämischen Schlaganfällen anderer Genese, ist auch hier eine adäquate Akuttherapie und sekundäre Schlaganfallprävention entscheidend für das Outcome der Patient\*innen.

### 1.2.9 Akuttherapie

In der Akutphase der ZAD steht die Prävention bzw. Limitation einer zerebralen oder retinalen Ischämie im Vordergrund.

Die Therapieempfehlungen für die Akutphase ischämischer Schlaganfälle, welche aufgrund von ZADs auftreten, unterscheiden sich laut aktuellen, internationalen Guidelines nicht von denen für Schlaganfälle anderer Ätiologien. (94) In der Vergangenheit gab es Bedenken hinsichtlich einer Zunahme des intramuralen Hämatoms durch eine IVT. Eine wachsende Zahl von Studien zeigt, dass sich die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapie nicht signifikant von der bei Schlaganfällen anderer Ätiologie unterscheidet. Gemäß den ESO-Leitlinien hatten ZAD-Patient\*innen, die eine intravenöse Thrombolyse erhielten, ein geringeres Mortalitätsrisiko, eine höhere Chance auf positive funktionelle Ergebnisse und kein erhöhtes Risiko für Hirnblutungen. (65, 94, 110-113)

Gleiches gilt für die mechanische Thrombektomie, obwohl diese bei Patient\*innen mit ZADs eine neurointerventionelle Herausforderung darstellen kann. Oft handelt es sich um Tandemverschlüsse. Diese Pathologie manifestiert sich durch das Vorhandensein eines zervikalen steno-okklusiven Karotiswandhämatoms in Verbindung mit einem intrakraniellen Verschluss der großen Gefäße. Zusätzlich weisen ZAD-Patient\*innen häufig Anzeichen einer Gefäßwandschwäche auf. Diese Aspekte können einerseits das Rupturrisiko erhöhen und sich andererseits negativ auf den Erfolg der Rekanalisation auswirken und damit auch das klinische Outcome beeinträchtigen. Favruzzo et al. konnten mit ihrer Studie zeigen, dass sich die Sicherheit und Effektivität der MT bei Patient\*innen mit ZAD induziertem Schlaganfall jedoch nicht signifikant von den Patient\*innen mit anderer Schlaganfall-Ätiologie unterscheiden. (114)

In der akuten Phase einer ZAD werden Antikoagulanzen oder TAH als Therapie empfohlen, um ischämische Ereignisse zu verhindern. Darüber hinaus wird eine Langzeitbehandlung mit diesen Medikamenten über mindestens 3 bis 6 Monate angeraten. (83, 100) Die optimale Dauer der Behandlung ist individuell festzulegen und sollte auf Grundlage regelmäßiger klinischer und bildgebender Nachkontrollen im Hinblick auf den aktuellen Gefäßzustand erfolgen. (83, 94) Zwei randomisiert kontrollierte Studien, die CADISS und TREAT-CAD Studie, haben die Wirksamkeit von Antikoagulantien, im Vergleich zu TAH in der Therapie von ZADs verglichen. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Nebenwirkungen, neuerlichen ischämischen Events oder Hämorrhagien zwischen den beiden Therapieregimen gibt. (115-117) Eine parenterale, gefolgt von einer oralen Antikoagulation kann in Betracht gezogen werden, wenn ein

geringes Risiko für eine intrakranielle Blutung (geringe Infarktgröße, keine intradurale Ausdehnung und keine intrakranielle Blutung) aber ein hohes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall (schwere Stenosen, Verschlüsse mit hohem Embolisationsrisiko, intraluminärer Thrombus) besteht. TAH werden bevorzugt eingesetzt, wenn eine Kontraindikation für Antikoagulanzen vorliegt, die ZAD mit einem großen Infarkt einhergeht und ein hohes Risiko einer hämorrhagischen Transformation besteht. (15, 83)

### **1.2.10 Langzeitverlauf und Prognose**

Derzeit gibt es nur begrenzt Daten bezüglich der klinischen als auch gefäßmorphologischen Langzeitverläufe von ZAD-Patient\*innen. Insbesondere über die initialen 3 Jahre hinaus fehlen Langzeitstudien weitgehend. (18, 94, 118)

Die Betroffenen haben in der Regel ein hervorragendes Outcome von rund 80%. Die Sterblichkeitsrate liegt bei zwei bis fünf Prozent. (119) Bei der Mehrheit kann durch eine alleinige konservative Therapie ein günstiges klinisches und anatomisches Resultat erzielt werden. Rezidive sind selten, wobei das Risiko für ein Rezidiv in den ersten Monaten nach initialer Dissektion am höchsten ist. Späte Rezidive werden möglicherweise unterberichtet, da es nur wenige Langzeitstudien gibt. (15, 83, 120, 121) In dem Review von Lounsbury et al. lag die Inzidenz rezidivierender ZADs bei 7% während ein Schlaganfall im Zusammenhang mit einer rezidivierenden Dissektion nur in 2% der Fälle auftraten. (120)

In der Studie von Strunk et al. wurde nachgewiesen, dass spontane ZADs, insbesondere innerhalb des ersten Jahres nach dem primären Ereignis, einem hoch dynamischen Verlauf unterliegen und daher einer regelmäßigen Überwachung bedürfen. (18)

Die Prognose einer ZAD hängt von dem Vorhandensein eines ischämischen Schlaganfalls und dessen Schweregrad, sowie dem Ausmaß der Okklusion, dem Kollateralstatus und dem betroffenen Gefäß ab. (12, 100, 122)

## **1.3 Ziele der Studie**

Aufgrund der Vielfältigkeit der klinischen Symptome von ZAD-Patient\*innen kann die initiale Diagnosestellung erschwert und eine adäquate Therapie verzögert werden. (12, 123) Daher soll das primäre Ziel dieser Studie sein, Patient\*innen mit einer ZAD bildgebend und klinisch detailliert zu beschreiben. Der Fokus liegt dabei auf der initialen Symptomatik, der Ätiologie, den betroffenen Gefäßen und ihrer strukturellen Pathologie sowie der Therapie.

Zudem existieren bisher nur wenige Daten zum klinischen und bildgebenden Langzeitverlauf von ZAD-Patient\*innen, insbesondere im Zeitraum  $\geq 3$  Jahre. (18)

Ziel dieser Studie ist daher auch die retrospektive Untersuchung des Langzeitverlaufs und des Outcomes dieser Patient\*innen in den letzten 12 Jahren, mit besonderem Fokus auf Rezidivereignisse und Residualsymptome. Darüber hinaus erfolgt eine Beschreibung der strukturellen Gefäßveränderungen im Langzeitverlauf anhand von bildgebenden Verlaufskontrollen.

Als sekundäres Ziel soll evaluiert werden, welche Faktoren den Verlauf der strukturellen Gefäßpathologie positiv beeinflussen und ob diese mit dem Langzeit-Outcome korrelieren. Außerdem soll untersucht werden, ob bestimmte Faktoren mit einer Verbesserung des Gefäßzustandes einhergehen.

Anhand der Ergebnisse der Datenauswertung soll eine Einteilung in Subgruppen erfolgen und diese hinsichtlich der initial erhobenen Faktoren verglichen werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Studienkollektiv**

Im Zuge dieser Studie erfolgte eine retrospektive Datenanalyse. Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit ZAD (Carotis-, Vertebralisdissektion), welche auf Grund dieser im Zeitraum von Jänner 2010 bis Juni 2023 an der Universitätsklinik für Neurologie am LKH-Universitätsklinikum Graz in stationärer Behandlung waren.

Die Vorselektion der Studienkohorte wurde vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Information durchgeführt. Mittels Schlagwortsuche erfolgte eine strukturierte Suchabfrage. Eingeschlossen wurde das Schlagwort „Diss[eck]\* in den Diagnosen. Ausgeschlossen wurden die Schlagwörter „\*neck-disse\*“, „\*Neck disse\*“, „\*Neckdisse\*“, „\*lymphknotendisse\*“, „\*axilladisse\*“, „\*Axillendissektion\*“, „\*axilläre Dissektion\*“, „\*axillärer Dissektion\*“.

Mithilfe von Dokumenten aus dem steiermärkischen Krankenhausinformationssystem openMEDOCS, konnten die für die Studie notwendigen Daten erhoben werden. Diese Dokumente umfassten stationäre-, sowie EBA (=Notfallambulanz) - Arztbriefe, Dekurse, Laborbefunde, Pflegeberichte, Konsile, radiologische und weiterführend ambulante und stationäre Befunde.

Nicht alle Patient\*innen wurden initial in der Notfallambulanz des LKH- Univ. Klinikum Graz vorstellig. Einige Patient\*innen wurden aus anderen steirischen Krankenhäusern zur Weiterbehandlung hierher verlegt. Mithilfe von openMEDOCS konnten Dokumente aus allen KAGES-Krankenhäusern eingesehen werden.

Durch manuelle Durchsicht der in openMEDOCS befindlichen Dokumente wurde das Primärkollektiv anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien von ursprünglich 698 Patient\*innen auf eine finale Studienkohorte von 161 Personen reduziert.

In die Studie wurden volljährige Patient\*innen mit radiologisch gesicherter Diagnose einer ZAD und daraus resultierender Behandlung an der Universitätsklinik für Neurologie im LKH-Universitätsklinikum Graz eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patient\*innen mit einer Fehlcodierung, sowie jene Patient\*innen bei denen eine ZAD radiologisch nicht nachgewiesen werden konnte, eine rein intrakranielle Dissektion vorlag, oder die ZAD im Zuge einer Intervention aufgetreten ist. Patient\*innen mit einer ZAD, die ausschließlich ambulante Nachkontrollen in der Neurologie des LKH-Universitätsklinikum Graz erhalten haben und zuvor außerhalb eines KAGES-Spitals behandelt wurden, konnten aufgrund fehlender Befunde zur Initialpräsentation (Indexevent der ZAD) nicht in die Studie eingeschlossen werden.

### **2.1.1 Erhobene Daten**

Die vordefinierten Variablen wurden retrospektiv durch die im openMEDOCS gespeicherten Dokumente ausgewertet. Eine detaillierte Auflistung ist in **Tabelle 3** dargestellt.

Neben den demographischen Daten wie Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des Initialereignisses wurden vaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes Mellitus, Übergewicht, Alkohol- und Nikotinabusus erfasst, sofern diese im stationären Arztbrief als Diagnose oder im Laborbefund vermerkt waren. Als Referenzwerte wurden ein LDL-Wert  $<100\text{mg/dl}$  für ein moderates Risiko der Hyperlipidämie und ein BMI  $\geq 25$  für Übergewicht definiert. Zusätzlich wurde auch nach Bindegewebserkrankungen gesucht. Eine kürzlich stattgehabte Infektion wurde dokumentiert, wenn sie weniger als zwei Wochen zurücklag.

Die Erfassung der Patient\*innen-Daten aus früheren Aufenthalten in KAGES-Spitälern und/oder von externen Ärzten/Ärztinnen erfolgte, wenn potenzielle Symptome, wie sie in **Tabelle 3** unter der Kategorie „klinische Symptome“ aufgeführt sind, vorlagen.

Daten, die den Aufnahmezustand betreffen, inkludierten den NIHSS, mRS, sowie die Jahreszeit zum Zeitpunkt der Aufnahme. Die Jahreszeiten wurden anhand des Aufnahmedatums und den kalendarischen Startterminen der Jahreszeiten festgelegt.

Für die neurologische Symptomatik wurden mehrere Variablen, wie in untenstehender **Tabelle 3** angeführt, definiert. Zusätzlich wurden fokale neurologische Ausfälle erhoben. Diese umfassten Sensibilitätsstörungen, Paresen, Hirnnervenausfälle, Gleichgewichtsstörungen, sowie Sprach-/Sprech- und Sehstörungen.

Die Ätiologie der Dissektion wurde anhand der Anamnese aus den Arztbriefen und Krankengeschichten ermittelt.

Daten die Dissektion betreffend inkludierten das betroffene Gefäß, dessen Gefäßstatus, weitere betroffene Gefäße sowie die Akuttherapie. Als betroffenes Gefäß wurde jenes definiert, welches zur Hospitalisierung geführt hatte.

Als Akuttherapie wurde die Schlaganfalltherapie und die Behandlung der Dissektion im Akutsetting erhoben.

Die Medikation wurde zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben: einmal zum Zeitpunkt der Entlassung und ein weiteres Mal zum Zeitpunkt des letzten Follow-up, um die fortlaufende Medikation zu dokumentieren. In unserer Studie definierten wir ein Langzeit-Follow-up als einen Zeitraum von mindestens einem Jahr.

Der Zeitparameter „Tage im Krankenhaus“ setzte sich aus dem stationären Aufenthalt sowie dem direkt daran anschließenden Rehab-Aufenthalt zusammen.

Das Follow-up wurde nach 3 Monaten und zum letzten, im openMEDOCS gespeicherten Kontakt erhoben. Ein Langzeit-Follow-up definierten wir mit einem Zeitraum von >12 Monate nach dem Initialereignis. Für den Verlauf des Gefäßstatus wurden entweder die letzte Sonographie oder die letzte Angiographie herangezogen. Trat im Zuge des Follow-up ein wiederkehrendes Event auf, musste dieses anhand bildgebender Modalitäten bestätigt worden sein.

**Tabelle 3:** Auflistung der erhobenen Variablen

mRS= modified Rankin Scale, NIHSS= National Institutes of Health Stroke Scale

<b>Demographie</b>	Alter zum Zeitpunkt der Dissektion	Geschlecht
<b>vaskuläre Risikofaktoren</b>	Arterielle Hypertonie Diabetes Mellitus Body-Mass-Index	Hyperlipidämie Nikotinabusus Alkoholabusus
<b>andere relevante Risikofaktoren vor der Aufnahme</b>	Kürzliche Infektionen Bindegewebserkrankungen	Migräne
<b>Aufnahme</b>	Aufnahmedatum NIHSS	Jahreszeit mRS
<b>Ätiologie</b>	Spontan	Trauma
<b>Zervikalarteriendissektion</b>	Arteria vertebralis Arteria carotis communis	Arteria carotis interna >1 Gefäß
<b>Qualifizierendes Event</b>	Schlaganfall Schmerzen Retinale Ischämie	Transitorisch ischämische Attacke Horner-Syndrom Hypästhesien
<b>klinische Symptome</b>	Kopf-, Nacken-, Halsschmerzen Pulssynchroner Tinnitus Hypoglossusparese	Horner-Syndrom Schwindel Fokal neurologische Ausfälle
<b>Gefäßstatus</b>	Wandhämatom ohne Stenosierung Okklusion	Stenose Pseudoaneurysma
<b>Schlaganfallbehandlung</b>	Lyse Akut-Stent	Mechanische Thrombektomie Hemikraniektomie
<b>Medikation</b>	Antikoagulation Antidepressiva Schmerztherapie mit Nicht-Opioide	Thrombozytenaggregationshemmer Opioide
<b>Zeitparameter</b>	Tage im Krankenhaus Datum der letzten Angiographie	Datum der letzten Sonographie Datum des letzten Follow-up
<b>Follow-up Gefäßstatus</b>	Unauffällig Stenose Pseudoaneurysma	Wandhämatom ohne Stenosierung Okklusion Intimaflap
<b>Rezdivent</b>	Schlaganfall Datum	Zervikalarteriendissektion
<b>Outcome</b>	NIHSS und mRS nach 3 Monaten Verstorben	Langzeit NIHSS und mRS

## 2.2 Statistische Analyse

Für die deskriptive Statistik wurden die initial in „Microsoft Excel“ dokumentierten Daten in das Statistikprogramm „IBM SPSS“ (Statistical Package for the Social Sciences) übertragen und transformiert. Für die statistische Auswertung wurden überwiegend nominal und ordinal skalierte Variablen verwendet. Für diese Werte wurden die absoluten Häufigkeiten, und daraus abgeleitet, die relativen Häufigkeiten in Prozent angegeben. Kreisdiagramme, Balkendiagramme und ein Punktediagramm wurden verwendet, um die statistischen Ergebnisse optisch darzustellen. Zur Beschreibung stetiger Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet, für diskrete Variablen der Median und Interquartilsabstand (*interquartile range*, IQR).

Metrisch skalierte Variablen wurden auf Normalverteilung überprüft. Zur grafischen Untersuchung der Verteilung wurde ein Q-Q-Diagramm oder ein Histogramm erstellt. Anschließend wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test zur mathematischen Überprüfung der Normalverteilung verwendet. Für die analytische Statistik wurde für quantitative Zielgrößen als parametrischer Test der T-Test für zwei unabhängige Variablen, und als nicht-parametrischer Test der Mann-Whitney-U Test herangezogen. Für qualitative Zielgrößen wurden der Chi-Quadrat Test und Fishers Exakter Test verwendet. War im Chi-Quadrat Test nach Pearson die erwartete Zelhäufigkeit für zwei unabhängige Stichproben  $< 5$ , wurde stattdessen der Fishers Exakter Test durchgeführt.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  festgelegt.

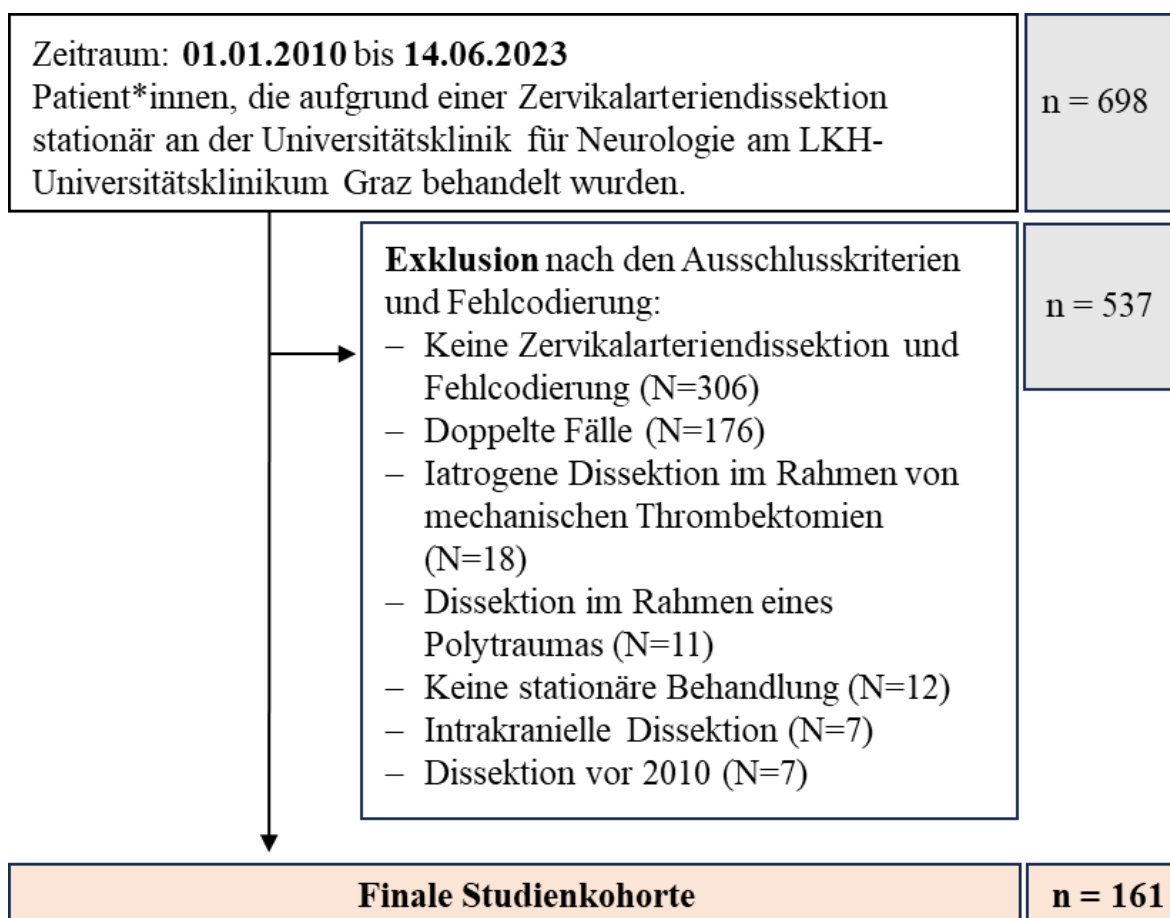
### 3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

#### 3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Demographie und Risikofaktoren

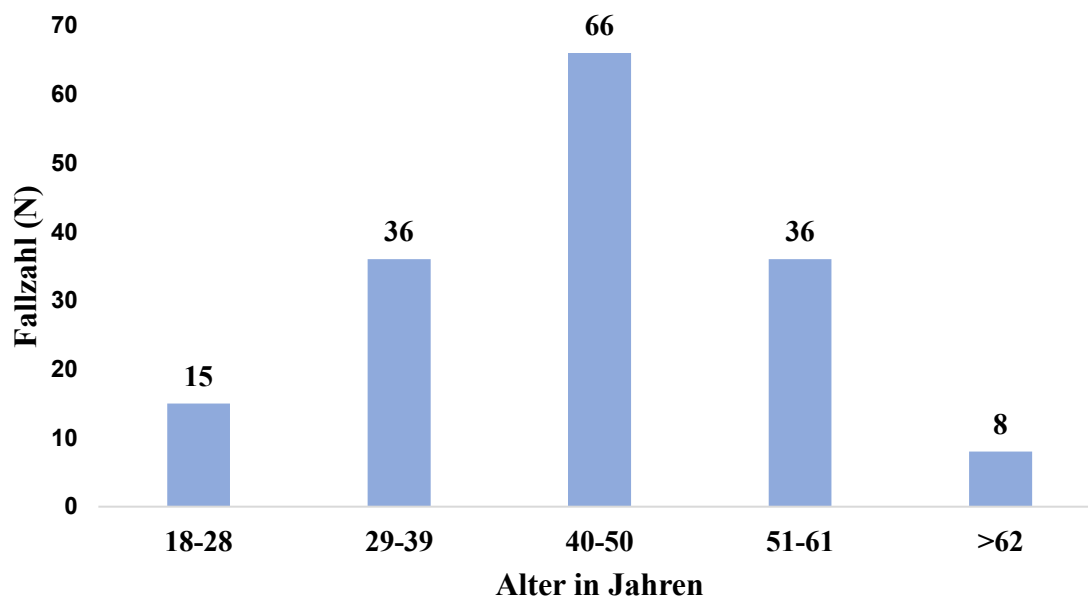
Nach Prüfung des Kollektivs entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien, umfasste die finale Studienkohorte 161 Patient\*innen (**Abbildung 2**: Flowchart der Studienkohorte).

Das Flowchart in **Abbildung 2** gibt einen detaillierten Überblick über den Selektionsprozess. Unter Fehlcodierungen sind jene Patient\*innen zusammengefasst, bei denen eine Dissektion ausgeschlossen wurde, eine andere Erkrankung vorlag, oder eine „Neck Dissection“ bzw. eine „Lymphknotendissektion“ im Rahmen von Malignomen durchgeführt wurde.



**Abbildung 2:** Flowchart der Studienkohorte

Etwa zwei Drittel der finalen Kohorte waren männlich (62%) und ein Drittel (38%) weiblich. Das durchschnittliche Alter bei initialer Vorstellung an der Klinik lag bei 44,5 Jahren mit einer Standardabweichung (*standard deviation*, SD) von 10,8 Jahren. Die jüngste Person war 18 und die älteste Person 75 Jahre alt (**Tabelle 4**). Die Mehrheit der Patient\*innen (66%) waren zum Zeitpunkt der Dissektion in der fünften Lebensdekade (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** Häufigkeitsverteilung von Zervikalarteriendissektionen innerhalb der Altersgruppen

Ein arterieller Hypertonus und Nikotinabusus lagen jeweils bei knapp einem Drittel aller Patient\*innen vor (30,4%), und waren somit nach der Präadipositas (37,9%) die zweithäufigsten vaskulären Risikofaktoren, gefolgt von Hyperlipidämie (22,4%). Zusätzlich ließ sich bei 6,2% der Patient\*innen ein Alkoholabusus erheben, ein Diabetes Mellitus lag bei 4,4% der Patient\*innen vor. Das Kollektiv wurde zudem auf das Vorliegen einer Migräne untersucht, welche bei jedem Zehnten erhoben werden konnte.

Bindegewebserkrankungen konnten bei 3 Patient\*innen erhoben werden. Bei einer Patientin wurde ein Sicca Syndrom 10 Jahre nach initialer Dissektion festgestellt, während bei den zwei männlichen Patienten eine positive Lupus-Ratio vorlag.

Die Jahreszeitliche Verteilung der ZADs zeigte keine signifikante Tendenz. Im Herbst und Frühling traten jeweils 27,8% und im Winter 24,7% der Dissektionen auf. Lediglich im Sommer traten tendenziell etwas weniger Fälle auf (20,4%).

In 90,1 % der Fälle kam es zu einer spontanen ZAD, während bei 9,9% der Patient\*innen (N=16) ein vorangegangenes Trauma erhoben werden konnte. Acht Patient\*innen entwickelten nach einem Sturz Symptome, fünf waren in einen Verkehrsunfall verwickelt, und drei hatten einen Skiunfall. Zwei Personen berichteten über eine Überdrehung des Nackens durch abrupte Bewegung, während eine Patientin nach einer Manualtherapie der Halswirbelsäule über Beschwerden klagte.

Bei jedem Zehnten wurde ein respiratorischer Infekt als prädisponierender Faktor für eine ZAD dokumentiert. Zwei Patient\*innen zeigten einen Infekt anderer Ursache (zum Beispiel: unspezifisches Fieber), während lediglich eine Person einen gastrointestinalen Infekt aufwies.

55% der Frauen und 33% der Männer befanden sich im Normalgewichtsbereich mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9. Etwa die Hälfte der Männer und 23% der Frauen erfüllten die Kriterien einer Präadipositas (BMI 25 bis 29,9) und 17% der Frauen und 14% der Männer einer Adipositas (BMI  $\geq$ 30).

**Tabelle 4:** Deskriptive Statistik zu Demographie und Risikofaktoren

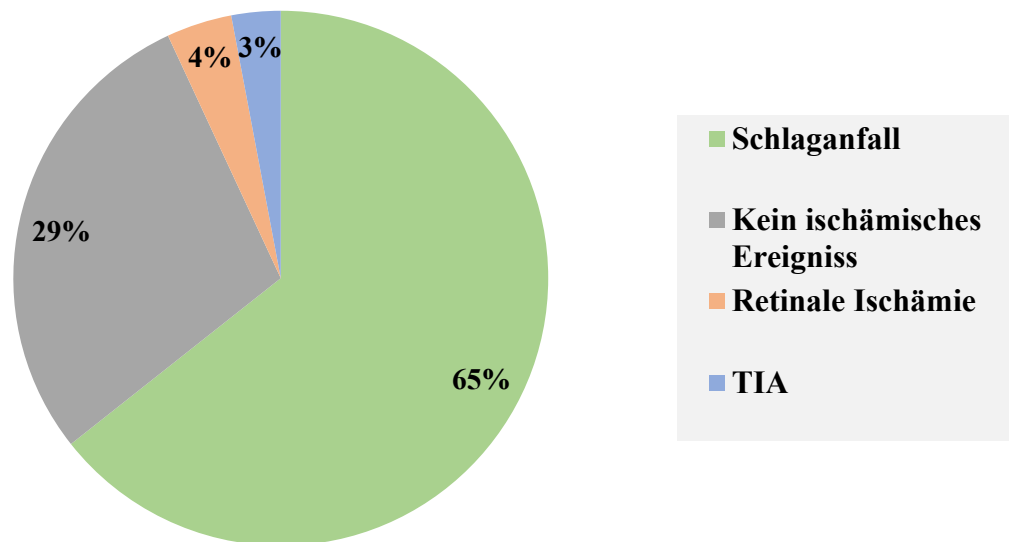
SD= standard deviation

<b>Demographie</b>	<b>N (%)</b>
Männlich	99 (61,5)
Mittleres Alter in Jahren $\pm$ SD	44,5 $\pm$ 10,8
<b>vaskuläre Risikofaktoren</b>	<b>N (%)</b>
Arterielle Hypertonie	49 (30,4)
Hyperlipidämie	36 (22,4)
Diabetes Mellitus	7 (4,4)
Präadipositas	61 (37,9)
Adipositas	23 (14,3)
Nikotinabusus	49 (30,4)
Alkoholabusus	10 (6,2)
<b>Spezifische Risikofaktoren</b>	<b>N (%)</b>
Migräne	16 (9,9)
Bindegewebserkrankung	3 (1,7)
<b>Jahreszeit zum Zeitpunkt der Dissektion</b>	<b>N (%)</b>
Herbst	43 (27,8)
Winter	40 (24,7)
Frühling	45 (27,8)
Sommer	33 (20,4)
<b>Ätiologie</b>	<b>N (%)</b>
Spontan	145 (90,1)
Trauma	16 (9,9)
<b>Prädisponierende Faktoren</b>	<b>N (%)</b>
Respiratorischer Infekt	16 (9,9)
Gastrointestinaler Infekt	1 (0,6)
Anderer Infekt	2 (1,2)

### 3.1.2 Initiale klinische Präsentation und betroffene Gefäße

Das häufigste vaskuläre Ereignis als klinische Manifestation der ZAD stellte der ischämische Schlaganfall mit 104 betroffenen Patient\*innen (65%) dar (**Abbildung 4**). Der Schweregrad der neurologischen Dysfunktionen wurde mittels NIHSS objektiviert. Der mediane NIHSS betrug 2 mit einer IQR von 7. Der höchste NIHSS-Wert lag bei 23. Sechs Patient\*innen (4%) präsentierten sich initial mit einer retinalen Ischämie, während bei 3% die ZAD durch eine TIA symptomatisch wurde. Bei 29% der Patient\*innen wurde kein zugrundeliegendes

ischämisches Ereignis diagnostiziert. Diese präsentierten sich ausschließlich mit einem oder mehreren in der **Tabelle 5** angeführten klinischen Symptomen, ohne radiologisch oder klinisch gesichertem zerebrovaskulären Event.



**Abbildung 4:** Vaskuläre Ereignisse als klinische Präsentation der Zervikalarteriendissektion

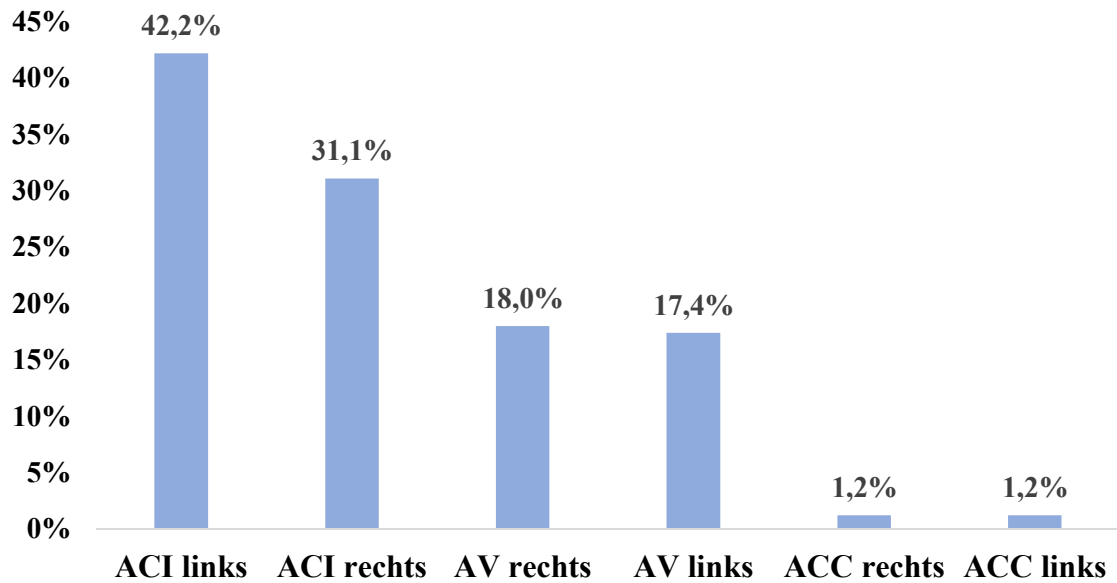
18 Patient\*innen präsentierten sich bereits vor dem initialen Ereignis mit potenziellen Symptomen einer ZAD.

Die drei häufigsten klinischen Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung waren fokale neurologische Defizite (N=111; 68,9%), gefolgt von Nacken-, Kopf-, und/oder Halsschmerzen (N=100; 62,1%) und Schwindel (N=54; 33,5%). Zusätzlich ausgewertete Symptome waren das Vorliegen eines Horner-Syndroms (24,2%) und eines pulssynchronen Tinnitus (7,5%). Dargestellt sind die prozentuellen Häufigkeiten in **Tabelle 5**. Die vorherrschenden fokale neurologischen Defizite waren eine Hemiparese (56,8%), Hemihypästhesie (54,1%) sowie eine Sprachstörung (45%). 26,1% der 111 Patient\*innen hatten eine Fazialisparese, 22,5% eine Sehstörung und 12,6% eine Hypoglossusparese.

**Tabelle 5:** Prozentuale Darstellung der initialen klinischen Präsentation, sowie der einzelnen fokal neurologischen Ausfälle der Studienkohorte

<b>Klinische Präsentation</b>	<b>N (%)</b>
Frühere Vorstellung mit potenziellen Symptomen	18 (11,2)
<b>Zum Aufnahmezeitpunkt</b>	
Nacken-, Kopf-, Halsschmerzen	100 (62,1)
Schwindel	54 (33,5)
Horner-Syndrom	39 (24,2)
Pulssynchroner Tinnitus	12 (7,5)
<b>Fokal neurologische Ausfälle</b>	
Hemiparese	63 (56,8)
Hemihypästhesie	60 (54,1)
Sprachstörung	50 (45)
Fazialisparese	29 (26,1)
Sehstörung	25 (22,5)
Hypoglossusparese	14 (12,6)
Hemiplegie	10 (9,0)

In der untersuchten Kohorte war die ACI links mit 42,2% das am häufigsten von einer ZAD betroffene Gefäß. An zweiter Stelle lag die ACI rechts, welche bei 50 Patient\*innen (31,1%) betroffen war. Eine genauere Aufschlüsselung zeigt die **Abbildung 5**. Bei über 90% der Patient\*innen war lediglich ein Gefäß von der Dissektion betroffen. Bei 16 Patient\*innen fand man in mehreren Zervikalarterien eine Dissektion. Unter diesen Patient\*innen zeigten neun eine Dissektion beider Arteriae carotides internae, während bei fünf eine beidseitige Dissektion der Arteriae vertebrales und bei zwei eine Dissektion der Arteria vertebralis und A. carotis interna vorlag.



**Abbildung 5:** Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der von der Dissektion betroffenen Gefäße innerhalb der Studienkohorte

ACI: Arteria carotis interna; AV: Arteria vertebralis; ACC: Arteria carotis communis

Die häufigste initiale Gefäßpathologie war eine Stenose (N=80; 49,4%), gefolgt von einem Verschluss des Gefäß-Lumens bei 51 Patient\*innen. Bei 34 Patient\*innen konnte in der Bildgebung ein Wandhämatom ohne hämodynamische Relevanz festgestellt werden, während 12 Patient\*innen als Gefäßpathologie bei Akutdiagnosestellung der Dissektion ein PSA aufwiesen (**Tabelle 6**).

**Tabelle 6:** Gefäßstatus in der initialen Bildgebung

Gefäßstatus	N (%)
Stenose	80 (49,4)
Okklusion	51 (31,7)
Wandhämatom ohne Stenosierung	34 (21)
Pseudoaneurysma	13 (8,1)

### 3.1.3 Akuttherapie

In der Akutphase wurde etwas mehr als die Hälfte aller Patient\*innen (56%) ausschließlich medikamentös mit Heparin und/oder TAH therapiert. Am häufigsten erhielten die

Patient\*innen Heparin (49,7%) gefolgt von TAH (39,1%). 28 Patient\*innen (17,4%) hatten eine Kombinationstherapie bestehend aus Heparin und TAH. Die genaue Auflistung der Akuttherapie ist in **Tabelle 7** dargestellt.

Bei den 104 Schlaganfallpatient\*innen wurde akuttherapeutisch bei etwa jedem Dritten eine intravenöse Thrombolyse durchgeführt und bei einem Viertel eine Thrombektomie. Zwölf Patient\*innen wurden mit einer Kombination beider Therapien behandelt.

Im Rahmen der Dissektion erfolgte bei elf Patient\*innen ein Akut-Stenting des betroffenen Gefäßes. In vier Fällen wurde eine Kombinationstherapie aus Thrombektomie und Stentimplantation durchgeführt. Jeweils zwei Patient\*innen wurden mittels Lyse und Stentimplantation, bzw. einer Dreifachtherapie aus Lyse, Thrombektomie und Stentimplantation therapiert. Fünf Patient\*innen wurden im Rahmen des Schlaganfalls dekompressiv hemikraniektomiert.

Bei 22 Patient\*innen (13,7%) aus der Gesamtkohorte, die keine dieser Therapieformen erhalten haben, wurde keine Akutintervention durchgeführt. Diese erhielten eine medikamentöse Sekundärprophylaxe mit TAH, Antikoagulantien oder beidem.

**Tabelle 7:** Akuttherapie der Dissektion und des Schlaganfalles

<b>Medikamentöse Akuttherapie</b>	<b>N (%)</b>
Thrombozytenaggregationshemmer	63 (39,1)
Heparin	81 (49,7)
Kombinationstherapie	28 (17,4)
Keine	22 (13,7)
<b>Schlaganfallakuttherapie</b>	<b>N (%)</b>
Lyse	31 (29,8)
Thrombektomie	25 (24)
Akut-Stent	11 (10,5)
Hemikraniektomie	5 (4,8)

### **3.1.4 Medikation bei Entlassung**

Knapp zwei Drittel der Studienkohorte wurde bei Entlassung TAH verordnet, gefolgt von Antidepressiva (31,1%) und niedermolekularem Heparin (29,8%). Zum Entlassungszeitpunkt erhielten 36 Patient\*innen (22,4%) eine Kombinationstherapie

bestehend aus niedermolekularem Heparin und TAH, während 13 Patient\*innen (8,1%) eine duale Plättchenhemmung einnahmen.

Opiate wurden zum Entlassungszeitpunkt bei nur 3 Patient\*innen verschrieben. Eine niederpotentere Schmerztherapie als Dauermedikation war noch zumindest bei 10 Patient\*innen (6,2%) dokumentiert. (**Tabelle 8**).

**Tabelle 8:** Medikation bei der Entlassung aus dem Krankenhaus

<b>Dissektionsspezifische Therapie</b>	<b>N (%)</b>
Thrombozytenaggregationshemmer	117 (72,7)
Heparin	48 (29,8)
Vitamin-K-Antagonisten	29 (18)
Direkte orale Antikoagulantien	3 (1,9)
<b>Weiter Therapie</b>	<b>N (%)</b>
Antidepressiva	50 (31,1)
Opioide	3 (1,9)
Nicht Opioid Schmerztherapie	10 (6,2)

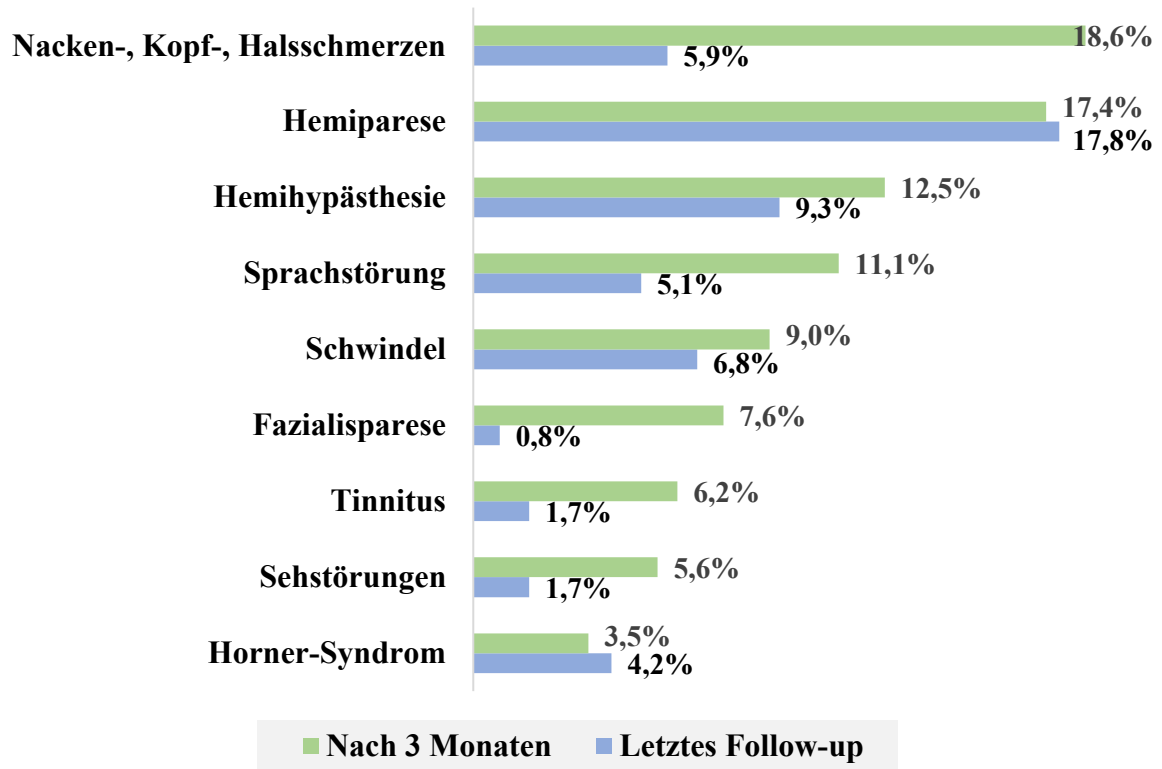
### 3.1.5 Follow-Up

Für 144 Patient\*innen des Studienkollektivs konnte ein dreimonatiges und für 118 ein Langzeit-Follow-up (>12 Monate) erhoben werden. Bei fünf Patient\*innen konnten keinerlei Follow-up Daten erhoben werden.

Follow-up-Daten wurden bis Mitte Juni 2023 dokumentiert. Die kürzeste Follow-up Dauer betrug 38 Tage und die längste 13,2 Jahre. Die mediane Follow-up Dauer lag bei 4,4 Jahren mit einer IQR von 6,6 Jahren.

Zum Zeitpunkt des routinemäßigen Follow-ups verstarben vier Patient\*innen während des Krankenhausaufenthaltes. Nach 3 Monaten wurden 144 Patient\*innen und beim letzten Follow-up noch 118 Patient\*innen in der Schlaganfallspezialambulanz vorstellig. Dabei zeigten im dreimonatigen Follow-up über die Hälfte (60%) der Patient\*innen Residualsymptome, während es beim letzten Follow-up 35,6% (N=42) waren. Die prozentualen Häufigkeiten sind in **Abbildung 6** dargestellt. Die häufigsten Residualsymptome nach drei Monaten waren Nacken-, Kopf-, und/oder Halsschmerzen (N=27; 18,6%), Hemiparese (N=25; 17,4%), Hemihypästhesie (N=18; 12,5%) und

Sprachstörungen (N=16; 11,1%). Zusätzlich wurden die Symptome Schwindel (9%), Tinnitus (6,2%), Sehstörungen (5,6%) und Horner-Syndrom (3,5%) erhoben. Im Vergleich dazu präsentierten sich die Patient\*innen beim letzten Follow-up am häufigsten mit einer residuellen Hemiparese (N=21; 17,8%) und Hemihypästhesie (N=11; 9,3%).



**Abbildung 6:** Prozentuelle Häufigkeiten der Residualsymptome nach 3 Monaten und beim letzten Follow-up (Median= 4,4 Jahre).

Der funktionelle Outcome zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, gemessen mittels mRS, wird in **Tabelle 9** dargestellt. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme lag der mRS bei 92 von 161 Personen (57,1%) unter drei. Nach drei Monaten hatten 129 von 144 Patient\*innen (89,6%) einen mRS<3 und bei der letzten Nachuntersuchung waren es 110 von 118 Patient\*innen (93,2%).

**Tabelle 9:** Deskriptive Statistik der klinischen Ergebnisse bei Aufnahme und Follow-up

<b>Modified Rankin Scale (mRS)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>MRS &lt;3, N (%)</b>
Stationäre Aufnahme	161 (100)	2 (3)	92 (57,1)
3 Monate	144 (89,4)	1 (1)	129 (89,6)
Letztes Follow-up	118 (73,3)	0 (1)	110 (93,2)

Die Daten aus **Tabelle 10** stammen von den zuletzt durchgeführten radiologischen Kontrollen. War der Gefäßstatus zum Zeitpunkt der Entlassung bereits unauffällig und der/die Patient\*in erschien nicht mehr zur Besprechung, wurde dies ebenfalls in **Tabelle 10** berücksichtigt.

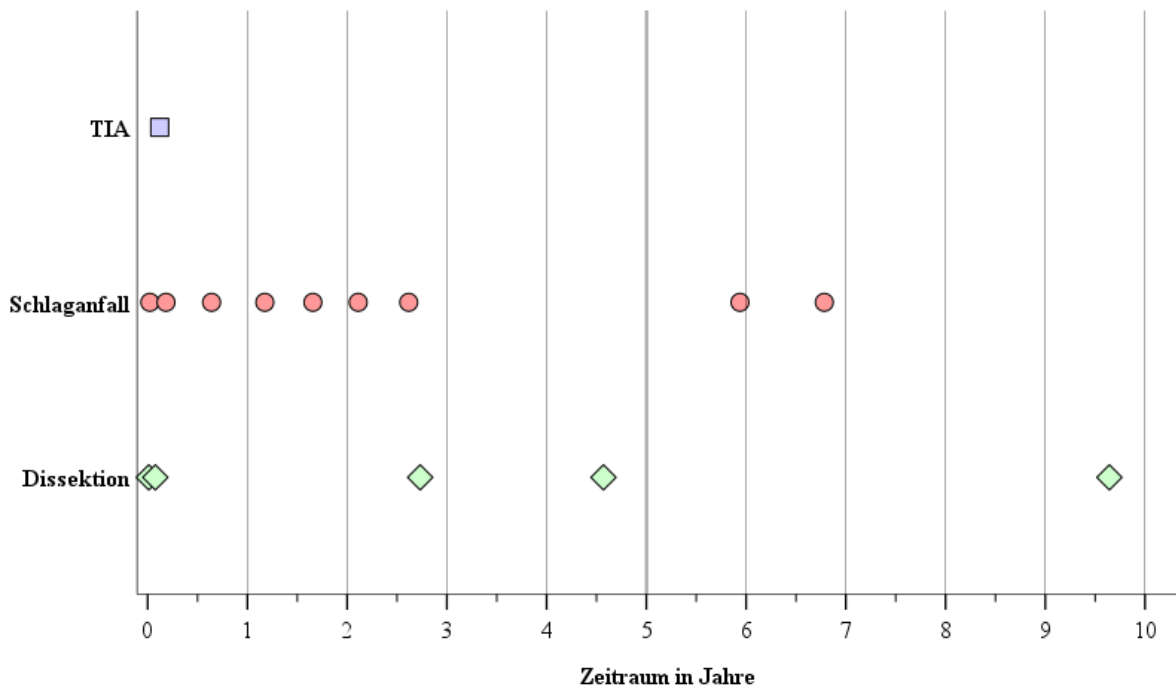
Im Rahmen des Follow-ups erhielten 103 Patient\*innen (64%) mindestens eine MRA, 140 Patient\*innen (87%) mindestens eine Sonographie und 16 Patient\*innen (10%) mindestens eine CTA. Der Median der durchgeführten MRAs lag bei eins, mit einem IQR von eins. In der Studie erhielten 62 Patient\*innen eine MRA, 22 erhielten zwei und bei 16 wurden drei oder mehr MRAs im Verlauf durchgeführt, wobei die maximale Anzahl an MRAs acht betrug. Die mediane Dauer bis zur letzten Angiographie betrug 9,4 Monate mit einem IQR von 16,6 Monaten. Der Median für die Anzahl an Sonographien im Follow-up-Zeitraum lag bei drei Sonographien und einem IQR von fünf. Die maximale Anzahl an Sonographien im Verlauf lag bei 22. Der Median bis zur letzten Sonographie betrug zwei Jahre mit einem IQR von 4,9 Jahren.

Im Rahmen der radiologischen Nachsorge zeigte sich, dass bei der Hälfte der Patient\*innen die Gefäßpathologien im Verlauf vollständig regredient waren. 24 Personen hatten eine residuelle Okklusion und 23 eine Stenose des Gefäßlumens. Ein Wandhämatom ohne hämodynamische Relevanz lag bei 8,1%, ein PSA bei 6,8% und ein Intimaflap bei 1,2% der Patient\*innen vor. In unserer Studie zeigte sich keine Ruptur eines Pseudoaneurysmas.

Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Auftreten der Rezidivereignisse lag bei  $2,5 \pm 2,9$  Jahren. Von den insgesamt 161 Patient\*innen wurde bei 14 Personen (8,7%) ein Rezidivevent dokumentiert. Neun (5,6%) erlitten einen Schlaganfall, fünf (3,1%) eine isolierte Dissektion und eine Person (0,6%) eine TIA. Eine Patientin erlitt zwei Rezidiv-Dissektionen in einem Abstand von etwa zwei Jahren. Von den neun Schlaganfallpatient\*innen erlitten sechs einen neuerlichen Infarkt infolge einer erneuten Dissektion und zwei Patient\*innen aufgrund persistierender Gefäßpathologien der initialen

Dissektion. Bei etwa einem Drittel der Rezidivdissektionen (36,4%) war beim wiederkehrenden Ereignis ein anderes Gefäß als beim initialen Ereignis betroffen.

In **Abbildung 7** sind die Rezidivevents anhand eines Punktediagrammes dargestellt. Elf Rezidivereignisse (73,3%) traten in den ersten drei Jahren nach der stationären Aufnahme auf, die restlichen vier (26,7%) zu einem späteren Zeitpunkt. Das früheste Rezidivereignis trat nach etwa 4 Tagen auf, das späteste nach 9,6 Jahren.



**Abbildung 7:** Zeitraum zwischen stationärer Aufnahme und Rezidivevent

In **Tabelle 10** wird die Dauermedikation im Rahmen des letzten Follow-ups aufgelistet. Der Großteil der Patient\*innen (N=106; 65,8%) nahm als dissektionsspezifische Therapie TAH ein. Zusätzlich waren 23 Patient\*innen (14,3%) in Behandlung mit Antidepressiva, 11 (6,8%) mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) und fünf (3,1%) mit Vitamin-K-Antagonisten. Bei 3,1% der Patient\*innen (N=5) war eine Kombinationstherapie bestehend aus Antikoagulantien und TAH dokumentiert. Lediglich ein/e Patient/in erhielt Opiate als Dauermedikation und drei Patient\*innen (1,9%) wurden mit einer niederpotenten Schmerztherapie behandelt.

**Tabelle 10:** Follow-up Daten zu Gefäßstatus, Bildgebung, Rezidivereignissen und Langzeittherapie

<b>Gefäßstatus</b>	<b>N (%)</b>
Unauffällig	81 (50,3)
Okklusion	24 (14,9)
Stenose	23 (14,3)
Wandhämatom ohne Stenosierung	13 (8,1)
Pseudoaneurysma	11 (6,8)
Intimaflap	2 (1,2)
<b>Bildgebungen im Follow-up</b>	<b>N (%)</b>
Magnetresonanz-Angiographie (MRA)	103 (64)
Anzahl; Median (IQR)	1 (1)
Sonographie	140 (87)
Anzahl; Median (IQR)	3 (5)
Computertomographische-Angiographie	16 (10)
Letzte MRA; Median in Monate (IQR)	9,4 (16,6)
Letzte Sonographie; Median in Jahre (IQR)	2 (4,9)
<b>Rezidivereignisse</b>	<b>N (%)</b>
Schlaganfall	9 (5,6)
Durch neuerliche Dissektion	6 (3,7)
Erneuter Infarkt bei persistierenden Gefäßpathologien	2 (1,2)
Kryptogen	1 (0,6)
Dissektion	5 (3,1)
Transitorisch ischämische Attacke	1 (0,6)
<b>Dissektionsspezifische Therapie</b>	<b>N (%)</b>
Thrombozytenaggregationshemmer	106 (65,8)
Direkte orale Antikoagulantien	11 (6,8)
Vitamin-K-Antagonisten	5 (3,1)
<b>Weitere Therapie</b>	<b>N (%)</b>
Antidepressiva	23 (14,3)
Nicht Opioid Schmerztherapie	3 (1,9)
Opioid	1 (0,6)

### 3.2 Subgruppenanalyse

Ziel der Subgruppenanalyse ist die Identifizierung von Prädiktoren für ein positives Langzeitergebnis in Bezug auf den Gefäßstatus. Als Gruppierungsmerkmal wurden residuale radiologische Gefäßveränderungen zum Zeitpunkt der letzten routinemäßigen Bildgebung bis spätestens 14.06.2023 gewählt. Als Veränderungen wurden Wandhämatome

(N=13; 8,1%), Stenosierungen (N=23; 14,3), Okklusionen (N=24; 14,9%), Pseudoaneurysmen (N=13; 8,1%) sowie Intimaflaps (N=2; 1,2%) beschrieben und bewertet. Waren initial Pathologien in mehreren Gefäßen beschrieben und in zumindest noch einem residuale Veränderungen bildgebend darzustellen, wurden diejenigen Personen ebenfalls in die Gruppe mit residualen Veränderungen gezählt (N=4). Letztendlich konnten 65 Personen dieser Subgruppe zugeordnet werden. 77 Personen wiesen keine verbliebenen radiologischen Gefäßveränderungen auf und bildeten somit die Vergleichsgruppe.

Hinsichtlich des Alters zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Durchschnittsalter (46,2 Jahre versus 42,8 Jahre;  $p=0,063$ ) in der Gruppe mit residuellen radiologischen Gefäßveränderungen. Von dieser Gruppe präsentierten sich tendenziell mehr Personen als in der Vergleichsgruppe vor dem initialen Ereignis bereits mit potenziellen Symptomen einer ZAD (11 versus 7;  $p=0,162$ ). Hinsichtlich vaskulärer und spezifischer Risikofaktoren sowie der Ätiologie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Das initiale vaskuläre Event hatte ebenfalls keinen Einfluss auf das Outcome hinsichtlich Gefäßveränderungen. Bei der Grobeinteilung der betroffenen Gefäße in Arteria carotis und Arteria vertebralis ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,629$ ). Lediglich die ACI rechts war signifikant häufiger in der Gruppe ohne residuellen radiologischen Gefäßveränderungen betroffen (41,6% versus 24,6%;  $p=0,033$ ).

Die Subgruppen zeigten bei der Gegenüberstellung der initialen Gefäßpathologie einen signifikanten Unterschied bezüglich der Okklusion. Die Gruppe mit residuellen radiologischen Gefäßveränderungen hatte signifikant häufiger initial eine Okklusion vorliegen, mit einem p-Wert von 0,001.

Bei der Erstvorstellung traten in beiden Subgruppen etwa gleich häufig Nacken-, Kopf-, und Halsschmerzen, Schwindel, sowie Sprach- und Sehstörungen auf. Signifikant war, dass Patient\*innen mit initialem Horner-Syndrom deutlich seltener im Verlauf radiologische Gefäßveränderungen aufwiesen (17% versus 34%;  $p=0,02$ ). Die Klinik nach 6 Monaten wies keine signifikanten Unterschiede auf.

In der Gruppe ohne residuelle radiologische Veränderungen wurde dreimal so häufig ein Akut-Stent eingesetzt als in der Vergleichsgruppe (9% versus 3%). Eine Hemikraniektomie wurde kein einziges Mal in der Gruppe mit residuellen radiologischen Gefäßveränderungen durchgeführt (0 versus 3;  $p=0,25$ ).

Bei der Entlassung erhielten in beiden Gruppen annähernd gleich viele Patient\*innen eine Therapie mit TAH und Vit. K-Antagonisten. In der Gruppe mit residuellen radiologischen Gefäßveränderungen wurden mehr Patient\*innen mit Heparin therapiert (32% versus 26%),

jedoch keine/r mit DOAK (0% versus 4%). Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Akuttherapie und der Medikation bei Entlassung lässt sich aus diesen Daten jedoch nicht ableiten.

Im Follow-up Zeitraum erlitten neun Patient\*innen aus der Gruppe mit residuellen radiologischen Gefäßveränderungen gegenüber vier aus der Vergleichsgruppe, ein Rezidivereignis, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bezogen auf die Dauertherapie lassen sich keine signifikanten Unterschiede im Gerinnungsmanagement feststellen (**Tabelle 11**).

In der Gruppe mit residuellen radiologischen Gefäßveränderungen wurde die letzte MRA (1,1 Jahre; IQR= 1,7 Jahre versus 0,7 Jahre; IQR= 1,2 Jahre) und Sonographie (2,5 Jahre; IQR= 5,5 Jahre versus 1,7 Jahre; IQR= 4,4 Jahre) etwas später als in der Vergleichsgruppe durchgeführt. Zudem wurde in dieser Gruppe tendenziell häufiger eine Sonographie im Verlauf durchgeführt (4; IQR= 6 versus 3; IQR=5; p=0,095).

**Tabelle 11:** Subgruppenvergleich hinsichtlich residueller und nicht residueller radiologischer Gefäßveränderungen

TAH= Thrombozytenaggregationshemmer; TIA= Transitorisch ischämische Attacke;

DOAK= Direkte orale Antikoagulantien, mRS= modified Rankin Scale, NIHSS= National Institutes of Health Stroke Scale

Merkmal	Subgruppen		P-Wert
	Residuelle radiologische Gefäßveränderungen, N (%)	Keine residuellen radiologischen Gefäßveränderungen, N (%)	
	N= 65	N=77	
Mittleres Alter in Jahren (Spannweite in Jahre)	46,2 (18-75)	42,8 (23-67)	0,063
Geschlecht	W: 22 (33,8)	W: 31 (40,3)	0,431
Frühere Vorstellung mit pot. Symptomen	11 (16,9)	7 (9,1)	0,162
<b>Vaskuläre Risikofaktoren</b>			
Arterielle Hypertonie	21 (32,3)	20 (26,0)	0,407
Hyperlipidämie	13 (20,0)	20 (26,0)	0,401
Diabetes Mellitus	4 (6,2)	2 (2,6)	0,414
Nikotinabusus	19 (29,7)	26 (35,1)	0,496
Alkoholabusus	5 (7,7)	5 (7,7)	0,619
<b>Spezifische Risikofaktoren</b>			
Migräne	8 (12,3)	5 (6,5)	0,231
<b>Jahreszeiten</b>			
Herbst	19 (29,2)	21 (27,3)	0,796
Winter	18 (27,7)	17 (22,1)	0,439
Frühling	14 (21,5)	23 (29,9)	0,26
Sommer	18 (27,7)	17 (22,1)	0,912
<b>Ätiologie</b>			
Spontan	59 (90,8)	68 (88,3)	0,798
Trauma	6 (9,2)	9 (11,7)	0,616
<b>Prädisponierende Faktoren</b>			
kürzlicher Infekt	8 (12,3)	11 (14,3)	0,73
<b>Betroffene Gefäße</b>			
Ein Gefäß	60 (92,3)	69 (89,6)	0,579
>1 Gefäß	5 (7,7)	8 (10,4)	0,579
Arteria carotis	45 (69,2)	55 (71,4)	0,775
Arteria vertebralis	21 (32,3)	22 (28,6)	0,629
Arteria carotis interna links	30 (46,2)	27 (35,1)	0,179
Arteria carotis interna rechts	16 (24,6)	32 (41,6)	<b>0,033</b>
Arteria vertebralis links	12 (18,5)	12 (15,6)	0,649
Arteria vertebralis rechts	10 (15,4)	17 (22,1)	0,311
<b>Gefäßstatus</b>			
Okklusion	29 (44,6)	15 (19,5)	<b>0,001</b>
Stenose	27 (41,5)	44 (57,1)	0,1
Wandhämatom ohne Stenosierung	10 (15,4)	20 (26,0)	0,124

Pseudoaneurysma	8 (12,3)	4 (5,2)	0,129
<b>Initialer NIHSS, Median (IQR)</b>	1 (6)	1 (4)	0,691
<b>Initialer mRS, Median (IQR)</b>	2 (3)	2 (2)	0,384
<b>Vaskuläre Events</b>			
Schlaganfall	43 (66,2)	44 (57,1)	0,272
TIA	7 (10,8)	9 (11,7)	0,863
Retinale Ischämie	2 (3,1)	3 (3,9)	1
<b>Klinische Präsentation</b>			
Nacken-, Kopf-, Halsschmerzen	43 (66,2)	48 (62,3)	0,637
Hemiparese, Hemiplegie	25 (38,5)	34 (44,2)	0,493
Schwindel	21 (32,3)	27 (35,1)	0,694
Hemihypästhesie	20 (30,8)	35 (45,5)	0,085
Sprachstörung	19 (29,2)	22 (28,6)	0,916
Horner-Syndrom	11 (16,9)	26 (33,8)	<b>0,02</b>
Sehstörung	10 (15,4)	13 (16,9)	0,819
Fazialisparese	9 (13,8)	15 (19,5)	0,372
Pulssynchroner Tinnitus	4 (6,2)	8 (10,4)	0,385
<b>Schlaganfallakuttherapie</b>			
Thrombektomie	12 (18,5)	9 (11,7)	0,257
Lyse	10 (15,4)	12 (15,6)	0,974
Akut-Stent	2 (3,1)	7 (9,1)	0,18
Hemikraniektomie	0	3 (3,9)	0,25
<b>Medikamentöse Akuttherapie</b>			
Heparin	30 (46,2)	42 (54,5)	0,319
TAH	24 (36,9)	32 (41,6)	0,573
<b>Medikation bei Entlassung</b>			
TAH	48 (73,8)	59 (76,6)	0,702
Heparin	21 (32,3)	16 (20,8)	0,119
Vitamin-K-Antagonisten	14 (21,5)	13 (16,9)	0,481
DOAK	0	3 (3,9)	0,25
Antidepressiva	21 (32,3)	20 (26,0)	0,407
Opioide	1 (1,5)	1 (1,3)	1
Nicht Opioid Schmerztherapie	3 (4,6)	4 (5,2)	1
<b>Residualsymptome nach 3 Monaten</b>	38 (58,5)	42 (54,5)	0,639
Nacken-, Kopf-, Halsschmerzen	12 (18,5)	15 (19,5)	0,877
Hemiparese	9 (13,8)	13 (16,9)	0,618
Schwindel	8 (12,3)	5 (6,5)	0,231
Sprachstörung	7 (10,8)	5 (6,5)	0,361
Fazialisparese	5 (7,7)	5 (6,5)	1
Hemihypästhesie	4 (6,2)	12 (15,6)	0,077
Tinnitus	4 (6,2)	5 (6,5)	1
Sehstörungen	4 (6,2)	3 (3,9)	0,703
Horner-Syndrom	4 (6,2)	1 (1,3)	0,177
<b>mRS nach 3 Monaten, Median (IQR)</b>	1 (1)	1 (1)	0,449
<b>mRS letztes Follow-up, Median (IQR)</b>	0 (1)	0 (1)	0,749
<b>Residualsymptome nach 6 Monaten</b>	18 (27,7)	21 (27,3)	0,955
Nacken-, Kopf-, Halsschmerzen	4 (6,2)	3 (3,9)	0,703

Hemiparese	9 (13,8)	9 (11,7)	0,7
Schwindel	5 (7,7)	3 (3,9)	0,47
Sprachstörung	2 (3,1)	2 (2,6)	1
Fazialisparese	0	1 (1,3)	1
Hemihypästhesie	4 (6,2)	5 (6,5)	1
Tinnitus	1 (1,5)	1 (1,3)	1
Sehstörungen	1 (1,5)	1 (1,3)	1
Horner-Syndrom	3 (4,6)	2 (2,6)	0,66
<b>Anzahl an Verlaufsbildgebungen; Median (IQR)</b>			
Magnetresonanztangiographie	1 (2)	1 (1)	0,638
Sonographie	4 (6)	3 (5)	0,095
<b>Letzte Bildgebung in Jahre; Median (IQR)</b>			
Magnetresonanztangiographie	1,1 (1,7)	0,7 (1,2)	0,135
Sonographie	2,5 (5,5)	1,7 (4,4)	0,117
<b>Rezidivevent</b>			
Rezidivereignis	9 (13,8)	4 (5,2)	0,075
Schlaganfall	6 (9,2)	2 (2,6)	0,142
Dissektion	2 (3,1)	2 (2,6)	1
TIA	1 (1,5)	0	0,458
<b>Dauermedikation</b>			
TAH	51 (78,5)	50 (64,9)	0,076
DOAK	6 (9,2)	3 (3,9)	0,301
Vitamin-K-Antagonisten	1 (1,5)	3 (3,9)	0,625
Antidepressiva	11 (16,9)	11 (14,3)	0,665
Nicht Opioid Schmerztherapie	2 (3,1)	0	0,093
Opioid	1 (1,5)	0	0,458

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Arbeit über die klinische und bildgebende Charakterisierung und Langzeitprognose von Patient\*innen mit ZAD wurden 161 Patient\*innen eingeschlossen und über einen medianen Zeitraum von 4,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,8 Jahren nachverfolgt.

Eine Subgruppenanalyse wurde durchgeführt, wobei Patient\*innen in Subgruppen mit und ohne residuelle radiologische Gefäßveränderungen unterteilt wurden. Dabei zeigte sich, dass eine initiale Gefäßokklusion in der Kohorte der Patient\*innen mit residuellen Gefäßveränderungen signifikant häufiger vorlag. Zudem war in der Gruppe ohne residuelle Veränderungen das Horner-Syndrom eine häufigere Erstmanifestation und diese Gruppe erlitt tendenziell weniger häufig ein Rezidivereignis (5,2% versus 13,8%).

In der Literatur fanden sich nur wenige Studien, die Einflüsse auf den gefäßmorphologischen Langzeitverlauf von Patient\*innen mit ZAD untersucht haben. Strunk et al. beurteilten in ihrer Studie die Verbesserung des initialen Gefäßstatus über einen mittleren Follow-up Zeitraum von  $1,28 \pm 1,8$  Jahren anhand der Sonographie. Dabei zeigte fast die Hälfte aller Okklusionen eine Rekanalisation. Signifikant auffällig war der Zusammenhang, dass Patient\*innen mit einer initialen Stenose eine Verbesserung der Pathologie zeigten. Es ist wichtig, anzumerken, dass Strunk et al. in ihrer Unterteilung der Subgruppen eine Verbesserung, jedoch nicht die vollständige Heilung der initialen Gefäßpathologie berücksichtigten. Im Gegensatz dazu fielen in unserer Studie Patient\*innen mit einer verbesserten, jedoch weiterhin persistierenden Gefäßpathologie, auch in die Gruppe mit residuellen Gefäßveränderungen. Zudem lag in unserer Studie der Zeitraum bis zur letzten MRA im Median bei 9,4 Monaten mit einem IQR von 16,6 Monaten, und bis zur letzten Sonographie bei 2 Jahren mit einem IQR von 4,9 Jahren, was deutlich länger ist als in der zitierten Studie. (18) In der Studie von Kasner et al. wurden die Patient\*innen in dreimonatigen Abständen über einen medianen Follow-up Zeitraum von 10,5 Monaten nachuntersucht. Dabei zeigten 12 von insgesamt 29 Patient\*innen (41,4%) eine residuelle Gefäßveränderung, während in unserer Kohorte 65 Patient\*innen (40,4%) eine residuelle Gefäßpathologie aufwiesen. In der Studie von Kasner et al. wurden persistierende Gefäßpathologien häufiger bei initialer Okklusion beobachtet, ähnlich wie in unserer Studie und in der von Strunk et al. (18, 124) Es erscheint daher plausibel, dass Patient\*innen mit

einer initialen Okklusion zwar seltener eine vollständige Heilung der Gefäßpathologie erfahren, aber auch diese Patient\*innen eine Verbesserung ihrer initialen Gefäßveränderung zeigen können. Dennoch weisen diese Patient\*innen häufiger residuelle Veränderungen auf, was auch unsere Studie zeigt. Dies verdeutlicht den dynamischen Verlauf von ZADs, wie er in der Studie von Strunk et al. beschrieben wird. (18)

In der Studie von Traenka et al. wird eine initiale Okklusion bei ZAD-Patient\*innen als ein unabhängiger Prädiktor für ein ungünstigeres funktionelles Outcome beschrieben. Bei Patient\*innen mit initialer Okklusion stellt die Studie mehr rezidivierende ischämische Schlaganfälle oder TIAs fest. (125) Ebenso berichtet eine Studie von Lichy et al. über ein erhöhtes Risiko für wiederkehrende ischämische Ereignisse bei Patient\*innen mit einer okklusiven ZAD. (126) Dies unterstreicht die Bedeutung einer effektiven und genauen Nachsorge für ZAD-Patient\*innen an spezialisierten Zentren, zur bildgebenden als auch klinischen Kontrolle sowie zur Evaluierung der Sekundärprophylaxe, um potenzielle Komplikationen frühzeitig zu erkennen und vorzubeugen.

Es ist weitgehend bekannt, dass ZAD-Patient\*innen im Vergleich zu Schlaganfallpatient\*innen anderer Ursache eine niedrigere Prävalenz von vaskulären Risikofaktoren aufweisen. (88, 89) Dem Großteil der ZAD-Patient\*innen fehlen in der Regel atherosklerotische Risikofaktoren mit der Ausnahme einer arteriellen Hypertonie. (13) Nur ein geringer Anteil an ZAD-Patient\*innen sind von einer bekannten Bindegewebs- oder Gefäßerkrankung betroffen. Innerhalb dieser Gruppe stellt die FMD die häufigste Entität dar, wobei der Anteil von FMD-Patient\*innen in verschiedenen Studien deutlich variiert (15-40%). (86, 87, 127) In unserer Studie konnten lediglich drei Patient\*innen mit einer Bindegeweberkrankung identifiziert werden. Die Aussage unserer Studie im Hinblick auf Bindegeweberkrankungen ist jedoch aufgrund der retrospektiven Analyse limitiert und es wurde nicht spezifisch danach gescreent.

In einer prospektiven Studie von Del Zotto et al. wurden 1468 Schlaganfallpatient\*innen mit zugrundeliegender spontaner ZAD hinsichtlich spezifischer Risikofaktoren mit Schlaganfallpatient\*innen anderer Ursache und einer gesunden Kohorte verglichen. In der ZAD-Kohorte waren die häufigsten Risikofaktoren Nikotinabusus (53,3%), Alkoholabusus (41,5%), Migräne (28,3%) und arterielle Hypertonie (27,2%). In unserer Studie war der häufigste vaskuläre Risikofaktor eine Präadipositas, die in der Studie von Del Zotto et al. erst an fünfter Stelle stand. Eine ähnliche Verteilung zur Vergleichsstudie zeigte sich in Bezug auf arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus. In der retrospektiven Studie von Garg

et al. waren die häufigsten vaskulären Risikofaktoren in der ZAD-Kohorte (N=79) Adipositas (29,1%), Migräne (26,6%) und arterielle Hypertonie (26,6%). (89)

In den Literaturen wird auf einen Zusammenhang zwischen Migräne und ZAD hingewiesen. (12, 89, 128, 129) In der IPSYS-Studie wurden 334 aus 2485 Patient\*innen mit einem ischämischen Schlaganfall aufgrund einer ZAD identifiziert. In der ZAD-Gruppe lag eine Migräne häufiger vor als in der Schlaganfallgruppe ohne ZAD (30,8% vs. 24,4%;  $p=0,01$ ) und davon wiederum häufiger eine Migräne mit Aura (24% vs. 15,6%;  $p<0,001$ ). (12, 130) Die Meta-Analyse von Sun et al. zeigte ebenfalls eine Assoziation zwischen Migräne und einem Risiko für eine ZAD mit einer Odds Ratio von 1,74. (129) In unserer Studie wurde eine Migräne bei nur 9,9% der Patient\*innen diagnostiziert. Dieser Unterschied, verglichen mit den zitierten Literaturen, könnte möglicherweise auf unser retrospektives Studiendesign und potenzielle Unvollständigkeiten in den klinischen Dokumentationen zurückzuführen sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass speziell bei jungen Patient\*innen mit akuten neurologischen Ausfallssymptomen und ohne das Vorhandensein klassischer vaskulärer Risikofaktoren, an das Krankheitsbild eines ZAD-induzierten Schlaganfalles gedacht werden sollte.

Verglichen mit bisherigen Studien von ZAD-Patient\*innen wies unser Studienkollektiv eine ähnliche Verteilung hinsichtlich Durchschnittsalter und Geschlecht auf. (81, 131-133) Karotidisdissektionen traten sowohl in unserer Arbeit als auch in vergleichbaren Studien häufiger auf als Vertebralisdissektionen. (81, 107, 133) Anatomische Gegebenheiten könnten der Grund für das häufigere Auftreten von Karotidisdissektionen sein, da die A. carotis interna relativ ungeschützt im Halsbereich liegt und daher bei traumatischen Ereignissen leicht über die seitlichen Massen der Halswirbel gestreckt und verletzt werden kann. Die A. vertebralis hingegen ist durch ihre Lage im Wirbelquerfortsatzkanal besser geschützt. (134)

Gemäß Keser et al. sind die vorherrschenden Symptome von ZAD-Patient\*innen Nacken- und Kopfschmerzen, TIA/ischämischer Schlaganfall und Horner Syndrom. (12) Thanvi et al. berichten, dass bis zu 50% der Patient\*innen mit einer Arteria carotis interna Dissektion ein Horner-Syndrom aufweisen können. In unserer Studie lag die Rate von Horner-Syndromen bei Patient\*innen mit einer Arteria carotis interna Dissektion bei 39% und damit etwas niedriger. Die hohe Prävalenz fokal neurologischer Ausfälle könnte dazu beigetragen haben, dass einige Fälle eines Horner Syndroms nicht als solches dokumentiert wurden und

damit retrospektiv nicht erhoben werden konnten. (135) Untersucht man die Gruppe der ZADs auf das Vorhandensein von TIAs, so fällt auf, dass sich in unserer Studie nur 3% mit einer TIA präsentierten. Bonacina et al. gaben hingegen eine TIA-Quote von 12,4% an. Die niedrigere Anzahl an TIA's in unserer Kohorte könnte ebenfalls dem retrospektiven Studiendesign sowie der größeren Vergleichskohorte geschuldet sein. (118)

Konkordant zu den aktuellen Guidelines wurden 30% unserer Patient\*innen lysiert, ohne dass es zu lokalen Komplikationen kam. In der Vergangenheit gab es Bedenken hinsichtlich einer Zunahme des intramuralen Hämatoms durch eine IVT. Eine wachsende Zahl von Studien zeigt, dass sich die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapie nicht signifikant von der bei Schlaganfällen anderer Ätiologie unterscheidet. (65, 94) Somit scheint die IVT bei ZAD-Patient\*innen das Risiko einer Ausdehnung des Wandhämatoms nicht zu erhöhen, weshalb diese für die Behandlung von ZAD-Patient\*innen in Betracht gezogen werden sollte. (110, 111)

Die Mehrzahl (85%) der Schlaganfälle im Rahmen einer ZAD sind auf einen Embolus zurückzuführen, was die Notwendigkeit einer frühzeitigen Antikoagulation über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten unterstreicht. (15, 110) Multizentrische randomisierte Studien wie CADISS und TREAT-CAD haben die Sicherheit und Wirksamkeit von Antikoagulantien und TAH bei ZAD-Patient\*innen untersucht. Dabei konnte keine Überlegenheit zwischen den beiden Therapieregimen in den untersuchten Outcome-Parametern festgestellt werden. Die Schlaganfallrezidivrate in der gesamten Studienpopulation der CADISS-Studie lag nach drei Monaten bei 2%, wobei es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Antikoagulation versus TAH) gab. (116, 117) In unserer Studie erstreckte sich der Nachbeobachtungszeitraum über mehr als ein Jahr, was die höhere Anzahl an Schlaganfallrezidiven (5,6%) erklärt.

Die Metaanalyse von Lounsbury et al. zeigte auch während eines einjährigen Nachbeobachtungszeitraums nur selten wiederkehrende ischämische Ereignisse oder Reevents. Allerdings wurden im Vergleich zu unserer Studie etwas mehr Rezidiv-Dissektionen (7% vs. 3,1%) als ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse (2% vs. 5,6%) beobachtet. In der Metaanalyse von Lounsbury et al. wurden nur ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse im Rahmen einer erneuten Dissektion beschrieben. In unserer Studie wurden hingegen auch kryptogen (1,2%) und makroangiopathisch (1,2%) bedingte Rezidivinfarkte einbezogen, wodurch möglicherweise die Anzahl der Rezidivinfarkte etwas höher liegt. (120)

Laut Kloss et al. tritt eine wiederkehrende Dissektion normalerweise in derselben Arterie wie beim ersten Ereignis auf. Auch in unserer Studie wurden die meisten wiederkehrenden Dissektionen im gleichen Gefäßgebiet wie bei der initialen Dissektion festgestellt. (136)

Zusammenfassend deutet die niedrige Rezidivrate von ZAD-Patient\*innen auf eine hohe Effektivität der zurzeit angewandten Therapie und Nachsorge hin.

Vorliegende publizierte Studien berichten, dass die meisten dissezierenden Aneurysmen bei ZAD-Patient\*innen bei alleiniger medikamentöser Therapie eine günstige Prognose haben. (15, 137) In unserer Kohorte wurden 8,1% der Patient\*innen mit einem PSA identifiziert, wobei keines der PSA im Nachbeobachtungszeitraum rupturierte. Im Vergleich dazu zeigte die retrospektive Studie von Seven et al. eine etwas höhere Prävalenz von Pseudoaneurysmen (12%). Dies könnte der weitaus größeren Studienkohorte geschuldet sein. In der zitierten Studie kam es bei 3% von 120 ZAD-Patient\*innen mit einem PSA in der zervikalen ACI erneut zu einem Schlaganfall, während in unserer Studie nur ein Patient von zwölf ZAD-Patient\*innen mit initialem PSA einen rezidivierenden Schlaganfall erlitt. Weder in unserer Studie noch in der Vergleichsstudie wurde ein erhöhtes Rupturrisiko innerhalb der Kohorte beobachtet. (137) Diese Ergebnisse unterstützen die Einschätzung, dass ZAD-Patient\*innen mit einem PSA mehrheitlich eine benigne Prognose haben.

Derzeit liegen nur begrenzt Daten zur langfristigen Erholung und dem Outcome von ZAD-Patient\*innen, insbesondere über einen Zeitraum von >3 Jahren, vor. Im Gegensatz zur Studie von Strunk et al. wurde in unserer Studie der Verlauf des Gefäßstatus nicht nur mittels Sonographie (N=140; 87%), sondern auch anhand von CT-Angiographie (N=16; 10%) oder MR-Angiographie (N=103; 64%) bestimmt. (18)

Eine bedeutende Stärke unserer Studie liegt damit in der umfassenden Verfügbarkeit mehrerer bildgebender Modalitäten, der ausgezeichneten Dokumentation, sowie in der strukturierten Nachsorge aller Patient\*innen über eine Spezialambulanz der Neurologie des LKH-Univ. Klinikums Graz. Die Nachsorge umfasst sowohl eine detaillierte Anamnese hinsichtlich Klinik und laufender Medikation als auch bildgebende Verlaufskontrollen (MR-, CT-Angiographie und/oder Sonographie).

110 von 118 Patient\*innen (93,2%) unserer Studienkohorte wiesen beim letzten Follow-up ein ausgezeichnetes klinisches Outcome (mRS= 0-2) auf. In dem 17-jährigen Studienzeitraum von Lee et al. wurden 48 Patient\*innen mit spontaner ZAD identifiziert und unter anderem im Hinblick auf ein gutes Langzeitoutcome untersucht. Dabei zeigten 92% ein exzellentes Outcome (mRS 0-2). (138) Hassen et al. berichten ebenfalls über ein gutes

klinisches Outcome in 80% der Fälle bei ZAD-Patient\*innen. Die Sterblichkeitsrate liegt laut Hassen et al. bei zwei bis fünf Prozent. Diese Ergebnisse zeigen eine Vergleichbarkeit mit jenen unserer Studie. (119)

Unsere Studie weist einige Limitationen auf, deren Berücksichtigung für eine präzise Einordnung und Interpretation der Ergebnisse von entscheidender Relevanz sind.

Das retrospektive Studiendesign stellt einen limitierenden Faktor dar, da die vordefinierten Parameter aufgrund unvollständiger Angaben in den klinischen Dokumentationen nicht immer vollständig erfasst werden konnten. Aufgrund der fehlenden Möglichkeit, die Ergebnisse aus Krankenhäusern außerhalb der KAGES-Spitäler einzusehen, war eine Datenanalyse dieser Patient\*innen nur eingeschränkt oder gar nicht möglich. Zudem stellte der Verlust von Follow-up Daten bei einigen Patient\*innen eine weitere Limitation dar, da nicht alle Patient\*innen über einen längeren Zeitraum untersucht wurden. Dennoch konnte bei 144/161 Patient\*innen zumindest ein strukturiertes 3-monatiges Follow-up an der Schlaganfallspezialambulanz erhoben werden. Dies ist insofern relevant, da die meisten klinischen und radiologischen Rezidive in einer frühen Phase (in den ersten Wochen bis Monaten nach der Indexdissektion) zu erwarten sind. (12, 18)

Die niedrige Rate an vorausgegangenen Infektionen in unserer Studienkohorte ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass sie in der Anamnese untererfasst, beziehungsweise aus den retrospektiven Daten schwer zu erheben waren (Reporting Bias). Außerdem wurden Patient\*innen aus einem tertiären Schlaganfallzentrum untersucht; dieser Umstand könnte dazu beitragen, dass unsere Kohorte eventuell hinsichtlich Schweregrad bzw. Komplexität überrepräsentiert war.

In diese Studie wurden Patient\*innen mit extrakraniellen ZADs eingeschlossen, wodurch die Ergebnisse nicht auf primär intrakranielle Dissektionen bezogen werden können. Des Weiteren wurden Patient\*innen mit ZAD im Rahmen eines Polytraumas nicht in die Arbeit einbezogen.

## **4.2 Schlussfolgerungen**

Die ZAD ist eine seltene Erkrankung, welche sich klinisch vielfältig präsentieren kann. In unserer monozentrischen Studie haben wir Patient\*innen klinisch als auch bildgebend charakterisiert und nachuntersucht. Damit unterstreicht unsere Arbeit den dynamischen Prozess der ZAD in den nachfolgenden Bildgebungen. Wir folgern zudem, dass eine präzise

Nachsorge zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs, Beurteilung der Effektivität der Therapie, und ein frühzeitiges Erkennen potenzieller Komplikationen entscheidend für eine günstige Prognose sind.

Rezidivereignisse sind selten und treten tendenziell häufiger bei Patient\*innen mit residuellen radiologischen Gefäßveränderungen auf. Dies deutet auf eine derzeitige effektive Sekundärprävention und Nachsorge der ZAD-Patient\*innen hin. Die niedrige Rezidivrate sollte von großem Interesse sein, da diese Population in der Regel jung und aktiv ist und damit Rückschlüsse auf zukünftige Risiken besonders wichtig sind. Darüber hinaus zeigt unsere Arbeit eine niedrige Mortalitätsrate von 2,5% und, dass bei 110 von 118 Patient\*innen (93,2%) ein gutes klinisches Langzeit-Outcome (mRS=0-2) vorlag.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es wichtig ist, Patient\*innen mit ZAD-Verdacht an ein spezialisiertes Zentrum zu transferieren, um mittels hochwertiger Bildgebung eine rasche Diagnosestellung und Therapieeinleitung, sowie eine genaue Nachsorge und damit ein gutes Outcome dieser Patient\*innen zu ermöglichen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Österreichische Schlaganfall Gesellschaft. Zahlen und Fakten. Available at: <https://www.xn--gsf-rna.at/stroke-units/zahlen-und-fakten/>. (accessed May 16, 2024)
2. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
3. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol.* 2021;335:113518.
4. Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(11):91.
5. O'Donnell M, Xavier D, Diener C, Sacco R, Lisheng L, Zhang H, et al. Rationale and design of INTERSTROKE: a global case-control study of risk factors for stroke. *Neuroepidemiology.* 2010;35(1):36-44.
6. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet.* 2018;392(10154):1247-56.
7. Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021;52(3):1131-42.
8. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke.* 2020;51(8):2418-27.
9. Rodgers H, Price C. Stroke unit care, inpatient rehabilitation and early supported discharge. *Clin Med (Lond).* 2017;17(2):173-7.
10. van Alebeek ME, Arntz RM, Ekker MS, Synhaeve NE, Maaijwee NA, Schoonderwaldt H, et al. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(9):1631-41.
11. Berkman SA, Song SS. Ischemic Stroke in the Young. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211002274.

12. Keser Z, Chiang CC, Benson JC, Pezzini A, Lanzino G. Cervical Artery Dissections: Etiopathogenesis and Management. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:685-700.
13. Engelter ST, Traenka C, Grond-Ginsbach C, Brandt T, Hakimi M, Worrall BB, et al. Cervical Artery Dissection and Sports. *Front Neurol.* 2021;12:663830.
14. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, et al. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology.* 2013;80(21):1950-7.
15. Yaghi S, Engelter S, Del Brutto VJ, Field TS, Jadhav AP, Kicielinski K, et al. Treatment and Outcomes of Cervical Artery Dissection in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke.* 2024;55(3):e91-e106.
16. Robertson JJ, Koyfman A. Cervical Artery Dissections: A Review. *J Emerg Med.* 2016;51(5):508-18.
17. Uludüz D, Mastanzade T, Demirci S, Midi İ, Göksan B. Headache characteristics and frequency of migraine in patients with cervical artery dissections. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(5):1173-8.
18. Strunk D, Schwindt W, Wiendl H, Dittrich R, Minnerup J. Long-Term Sonographical Follow-Up of Arterial Stenosis Due to Spontaneous Cervical Artery Dissection. *Front Neurol.* 2021;12:792321.
19. Hankey GJ. Stroke. *Lancet.* 2017;389(10069):641-54.
20. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
21. Bernegger A, Mikšová D, Posekany A, Krebs S, Ferrari J, Greisenegger S, et al. Time trends in stroke severity in the years 2005 to 2020: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *J Neurol.* 2022;269(8):4396-403.
22. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(6):452-6.
23. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a

multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.

24. Shaban A, Molian V, Garg A, Limaye K, Leira EC, Adams HP, Jr. Secular Trends for Etiologies of Acute Ischemic Stroke in Young Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(12):105270.

25. Ibeh C, Elkind MSV. Stroke Prevention After Cryptogenic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(12):174.

26. Desai JA, Abuzinadah AR, Imoukhuede O, Bernbaum ML, Modi J, Demchuk AM, et al. Etiologic classification of TIA and minor stroke by A-S-C-O and causative classification system as compared to TOAST reduces the proportion of patients categorized as cause undetermined. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(2):121-6.

27. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020;48(9):561-6.

28. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(11):1049-59.

29. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010;17(3):197-218.

30. Caplan LR. Pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. 5th ed: Cambridge University Press; 2016.

31. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7(5):378-85.

32. Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2008;3(2):105-16.

33. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.

34. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021;41(4):348-64.

35. Yuan S, Tang B, Zheng J, Larsson SC. Circulating Lipoprotein Lipids, Apolipoproteins and Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2020;88(6):1229-36.

36. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
37. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:437-50.
38. Spence JD. Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients*. 2019;11(3).
39. Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58 Suppl 2(Suppl 2):S325-8.
40. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYW, Carcel C, Lichtman JH, Miller EC. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res*. 2022;130(4):512-28.
41. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015;91(8):528-36.
42. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):727-34.
43. Robinson TG, Reid A, Haunton VJ, Wilson A, Naylor AR. The face arm speech test: does it encourage rapid recognition of important stroke warning symptoms? *Emerg Med J*. 2013;30(6):467-71.
44. B HB, Akhtar N, Alrohimi A, Khan K, Shuaib A. Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. *Ann Med*. 2021;53(1):420-36.
45. Pohl M, Hesszenberger D, Kapus K, Meszaros J, Feher A, Varadi I, et al. Ischemic stroke mimics: A comprehensive review. *J Clin Neurosci*. 2021;93:174-82.
46. Moulin S, Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(1):54-9.
47. Puig J, Shankar J, Liebeskind D, Terceño M, Nael K, Demchuk AM, et al. From "Time is Brain" to "Imaging is Brain": A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*. 2020;30(5):562-71.
48. Xiong Y, Wakhloo AK, Fisher M. Advances in Acute Ischemic Stroke Therapy. *Circ Res*. 2022;130(8):1230-51.

49. Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O, Berlis A, Fischer U, Laufs U, et al. S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-046I\\_S2e\\_Akuttherapie-des-ischämischen-Schlaganfalls\\_2022-11-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-046I_S2e_Akuttherapie-des-ischämischen-Schlaganfalls_2022-11-verlaengert.pdf) (accessed June 13, 2023)
50. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol*. 2020;20(4):304-16.
51. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):603-12.
52. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
53. Dohmen C, Bösel J. [Acute focal neurological deficits in the emergency room]. *Nervenarzt*. 2017;88(6):616-24.
54. Bhalla A, Patel M, Birns J. An update on hyper-acute management of ischaemic stroke. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(3):215-21.
55. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):978-86.
56. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1654-63.
57. Nordanstig A, Curtze S, Gensicke H, Zinkstok SM, Erdur H, Karlsson C, et al. EndoVascular treatment and Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients (EVA-TRISP) registry: basis and methodology of a pan-European prospective ischaemic stroke revascularisation treatment registry. *BMJ Open*. 2021;11(8):e042211.
58. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.

59. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-30.
60. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009-18.
61. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-95.
62. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1138-47.
63. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7.
64. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I-ixii.
65. Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, Lyrer PA, Bonati LH, Arnold M, et al. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke.* 2011;42(9):2515-20.
66. Du H, Lei H, Ambler G, Fang S, He R, Yuan Q, et al. Intravenous Thrombolysis Before Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(23):e022303.
67. Sallustio F, Koch G, Alemseged F, Konda D, Fabiano S, Pampana E, et al. Effect of mechanical thrombectomy alone or in combination with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2018;265(12):2875-80.
68. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J.* 2016;1(1):28-40.

69. Rosengren A, Giang KW, Lappas G, Jern C, Torén K, Björck L. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. *Stroke*. 2013;44(9):2388-93.
70. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012;79(17):1781-7.
71. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):790-801.
72. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):411-7.
73. George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke*. 2020;51(3):729-35.
74. Jazbec L, Menih M, Arh R. Ischemic Stroke in Young Adults Caused by Cervical Artery Dissection-A Retrospective Study. *Int J Angiol*. 2022;31(2):126-30.
75. Goeggel Simonetti B, Mono ML, Huynh-Do U, Michel P, Odier C, Sztajzel R, et al. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). *J Neurol*. 2015;262(9):2025-32.
76. Arning C, Hanke-Arning K, Eckert B. The Clinical Features of Dissection of the Cervical Brain-Supplying Arteries. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(35-36):581-7.
77. Downer J, Nadarajah M, Briggs E, Wrigley P, McAuliffe W. The location of origin of spontaneous extracranial internal carotid artery dissection is adjacent to the skull base. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(4):408-14.
78. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(1):34-42.
79. Bonacina S, Locatelli M, Mazzoleni V, Pezzini D, Padovani A, Pezzini A. Spontaneous cervical artery dissection and fibromuscular dysplasia: Epidemiologic and biologic evidence of a mutual relationship. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(2):103-9.

80. Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M, Kloss M, Engelter S, Metso T, et al. Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study. *Neurology*. 2011;77(12):1174-81.
81. Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):20-8.
82. Biller J, Sacco RL, Albuquerque FC, Demaerschalk BM, Fayad P, Long PH, et al. Cervical arterial dissections and association with cervical manipulative therapy: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014;45(10):3155-74.
83. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):668-78.
84. Rada I, Calderón JF, Martínez G, Muñoz Venturelli P. Genetics of spontaneous cervical and coronary artery dissections. *Front Glob Womens Health*. 2023;4:1007795.
85. Grond-Ginsbach C, Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med*. 2009;9(2):210-4.
86. Debette S, Metso TM, Pezzini A, Engelter ST, Leys D, Lyrer P, et al. CADISP-genetics: an International project searching for genetic risk factors of cervical artery dissections. *Int J Stroke*. 2009;4(3):224-30.
87. Talarowska P, Dobrowolski P, Klisiewicz A, Kostera-Pruszczyk A, Członkowska A, Kurkowska-Jastrzębska I, et al. High incidence and clinical characteristics of fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous cervical artery dissection: The ARCADIA-POL study. *Vasc Med*. 2019;24(2):112-9.
88. Debette S, Metso T, Pezzini A, Abboud S, Metso A, Leys D, et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation*. 2011;123(14):1537-44.
89. Garg A, Bathla G, Molian V, Limaye K, Hasan D, Leira EC, et al. Differential Risk Factors and Outcomes of Ischemic Stroke due to Cervical Artery Dissection in Young Adults. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(5):509-15.

90. Salehi Omran S, Parikh NS, Poisson S, Armstrong J, Merkler AE, Prabhu M, et al. Association between Pregnancy and Cervical Artery Dissection. *Ann Neurol*. 2020;88(3):596-602.
91. Guillon B, Berthet K, Benslamia L, Bertrand M, Bousser MG, Tzourio C. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke*. 2003;34(7):e79-81.
92. Hunter MD, Moon YP, Miller EC, Kulick ER, Boehme AK, Elkind MS. Influenza-Like Illness is Associated with Increased Short-Term Risk of Cervical Artery Dissection. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(2):105490.
93. Kloss M, Metso A, Pezzini A, Leys D, Giroud M, Metso TM, et al. Towards understanding seasonal variability in cervical artery dissection (CeAD). *J Neurol*. 2012;259(8):1662-7.
94. Mayer-Suess L, Peball T, Komarek S, Dejakum B, Moelgg K, Kiechl S, et al. Disparities between guideline statements on acute and post-acute management of cervical artery dissection. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(1):9.
95. Lian Y, Chen X, Kong DR, Chen W, Shi MC, Zhou HW. Cervical artery dissection-an easily neglected cause of stroke: a case report. *BMC Neurol*. 2020;20(1):428.
96. Peng J, Liu Z, Luo C, Chen L, Hou X, Xiao L, et al. Treatment of Cervical Artery Dissection: Antithrombotics, Thrombolysis, and Endovascular Therapy. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3072098.
97. Flaherty PM, Flynn JM. Horner syndrome due to carotid dissection. *J Emerg Med*. 2011;41(1):43-6.
98. Sturzenegger M, Huber P. Cranial nerve palsies in spontaneous carotid artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(11):1191-9.
99. Kellert L, Kloss M, Pezzini A, Debette S, Leys D, Caso V, et al. Prognostic significance of pulsatile tinnitus in cervical artery dissection. *Eur J Neurol*. 2016;23(7):1183-7.
100. Blum CA, Yaghi S. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome. *Arch Neurosci*. 2015;2(4).

101. Hakimi R, Sivakumar S. Imaging of Carotid Dissection. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(1):2.
102. Sengelhoff C, Nebelsieck J, Nassenstein I, Maintz D, Nabavi DG, Kuhlenbaeumer G, et al. Neurosonographical follow-up in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurol Res.* 2008;30(7):687-9.
103. Gill R, Biller J. Stroke Prevention in Cervical Artery Dissection. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(12):182.
104. Shakir HJ, Davies JM, Shallwani H, Siddiqui AH, Levy EI. Carotid and Vertebral Dissection Imaging. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(12):68.
105. Benninger DH, Baumgartner RW. Ultrasound diagnosis of cervical artery dissection. *Front Neurol Neurosci.* 2006;21:70-84.
106. Abdelnour LH. Hypertension is a possible risk factor for cervical artery dissection. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(12):1618-9.
107. Keser Z, Meschia JF, Lanzino G. Craniocervical Artery Dissections: A Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(4):777-83.
108. Bax M, Romanov V, Junday K, Giannoulatou E, Martinac B, Kovacic JC, et al. Arterial dissections: Common features and new perspectives. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1055862.
109. Morel A, Naggara O, Touzé E, Raymond J, Mas JL, Meder JF, et al. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous cervical artery dissection. *Stroke.* 2012;43(5):1354-61.
110. Debette S, Mazighi M, Bijlenga P, Pezzini A, Koga M, Bersano A, et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *Eur Stroke J.* 2021;6(3):Xxxix-lxxxviii.
111. Lin J, Sun Y, Zhao S, Xu J, Zhao C. Safety and Efficacy of Thrombolysis in Cervical Artery Dissection-Related Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3-4):272-9.
112. Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, Metso TM, Leys D, Brandt T, et al. Thrombolysis in cervical artery dissection--data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol.* 2012;19(9):1199-206.

113. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Sharma VK, Goyal N, Krogias C, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. *J Neurol*. 2015;262(9):2135-43.
114. Favruzzo F, De Rosa L, Salimbeni AF, Mozzetta S, Pieroni A, Viaro F, et al. Mechanical Thrombectomy in Cervical Artery Dissection-Related Stroke. *World Neurosurg*. 2023.
115. Hagrass AI, Almaghary BK, Mostafa MA, Elfil M, Elsayed SM, Aboali AA, et al. Antiplatelets Versus Anticoagulation in Cervical Artery Dissection: A Systematic Review and Meta-analysis of 2064 Patients. *Drugs R D*. 2022;22(3):187-203.
116. Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):361-7.
117. Engelter ST, Traenka C, Gensicke H, Schaedelin SA, Luft AR, Simonetti BG, et al. Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):341-50.
118. Bonacina S, Grassi M, Zedde M, Zini A, Bersano A, Gandolfo C, et al. Long-term outcome of cervical artery dissection : IPSYS CeAD: study protocol, rationale, and baseline data of an Italian multicenter research collaboration. *Neurol Sci*. 2020;41(11):3265-72.
119. Ben Hassen W, Machet A, Edjlali-Goujon M, Legrand L, Ladoux A, Mellerio C, et al. Imaging of cervical artery dissection. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(12):1151-61.
120. Lounsbury E, Niznick N, Mallick R, Dewar B, Davis A, Fergusson DA, et al. Recurrence of cervical artery dissection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2023:17474930231201434.
121. Baracchini C, Tonello S, Meneghetti G, Ballotta E. Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology*. 2010;75(21):1864-70.
122. Janquli M, Selvarajah L, Moloney MA, Kavanagh E, O'Neill DC, Medani M. Long-term outcome of cervical artery dissection. *J Vasc Surg*. 2023;78(1):158-65.

123. Cadena R. Cervical artery dissection: early recognition and stroke prevention. *Emerg Med Pract.* 2016;18(7):1-24.
124. Kasner SE, Hankins LL, Bratina P, Morgenstern LB. Magnetic resonance angiography demonstrates vascular healing of carotid and vertebral artery dissections. *Stroke.* 1997;28(10):1993-7.
125. Traenka C, Grond-Ginsbach C, Goeggel Simonetti B, Metso TM, Debette S, Pezzini A, et al. Artery occlusion independently predicts unfavorable outcome in cervical artery dissection. *Neurology.* 2020;94(2):e170-e80.
126. Lichy C, Metso A, Pezzini A, Leys D, Metso T, Lyrer P, et al. Predictors of delayed stroke in patients with cervical artery dissection. *Int J Stroke.* 2015;10(3):360-3.
127. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(9):1048-78.
128. Del Zotto E, Grassi M, Zedde M, Zini A, Bersano A, Gandolfo C, et al. Risk Profile of Patients with Spontaneous Cervical Artery Dissection. *Ann Neurol.* 2023;94(3):585-95.
129. Sun Z, Kleine-Borgmann J, Suh J, McDermott GC, Vishnevetsky A, Rist PM. Migraine and the risk of cervical artery dissection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J.* 2023;8(4):904-14.
130. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Casoni F, et al. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the italian project on stroke in young adults. *Stroke.* 2011;42(1):17-21.
131. Metso TM, Debette S, Grond-Ginsbach C, Engelter ST, Leys D, Brandt T, et al. Age-dependent differences in cervical artery dissection. *J Neurol.* 2012;259(10):2202-10.
132. Metso AJ, Metso TM, Debette S, Dallongeville J, Lyrer PA, Pezzini A, et al. Gender and cervical artery dissection. *Eur J Neurol.* 2012;19(4):594-602.

133. Wu Y, Chen H, Xing S, Tan S, Chen X, Tan Y, et al. Predisposing factors and radiological features in patients with internal carotid artery dissection or vertebral artery dissection. *BMC Neurol.* 2020;20(1):445.
134. Redekop GJ. Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. *Can J Neurol Sci.* 2008;35(2):146-52.
135. Thanvi B, Munshi SK, Dawson SL, Robinson TG. Carotid and vertebral artery dissection syndromes. *Postgrad Med J.* 2005;81(956):383-8.
136. Kloss M, Kalashnikova L, Dobrynina L, Traenka C, Engelter ST, Metso TM, et al. Recurrent versus first cervical artery dissection - a retrospective study of clinical and vascular characteristics. *Eur J Neurol.* 2020;27(11):2185-90.
137. Seven NA, Casanegra AI, Lanzino G, Keser Z. Extracranial Internal Carotid and Vertebral Dissecting Pseudoaneurysms: Clinical Features and Long-Term Outcomes. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology.* 2023;3(3).
138. Lee VH, Brown RD, Jr., Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology.* 2006;67(10):1809-12.