

Computertomographisch bestimmte zervikale fett-freie Muskelfraktion

**Ein Prädiktor funktionellen Outcomes nach akutem
ischämischen Hirninfarkt?**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Louisa Margarethe Khorsandian

aus Wittlich

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. Cornelia Kornblum

2. Gutachter: Prof. Dr. Horst Urbach

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.10.2024

Aus dem Zentrum für Neurologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	7
1.2.1	Patientenkollektiv	7
1.2.2	Computertomographische Kompositionsanalyse	10
1.2.3	Statistische Analyse	11
1.3	Ergebnisse	12
1.4	Diskussion	13
1.5	Zusammenfassung	16
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	16
2.	Veröffentlichung	23
	Abstract	23
	Introduction	24
	Materials and Methods	24
	Results	26
	Discussion	26
	References	31
3.	Danksagung	33

Abkürzungsverzeichnis

ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
BMI	Körpermasseindex (body-mass-index)
CCT	zerebrale Computertomographie
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EWGSOP	European Working Group On Sarcopenia In Older People
FFMF	fett-freie Muskelfraktion (fat-free muscle fraction)
FMF	fettige Muskelfraktion (fatty muscle fraction)
HWK	Halswirbelkörper
LDL	low-density lipoprotein
LWK	Lendenwirbelkörper
M.	Musculus
MCA	Arteria cerebri media
Mm.	Musculi
mRs	Modifizierte Rankin Skala
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
ROI	Interessensregion (Region-of-interest)
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction
VHF	Vorhofflimmern
90 Tage-mRs	mRs 90 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Als Schlaganfall bezeichnet man ein funktionelles neurologisches Defizit, das durch zerebrale oder spinale Hämorrhagie oder Infarzierung gekennzeichnet ist. (Sacco et al., 2013). Im Jahre 2019 belief sich die weltweite Inzidenz auf 12,2 Millionen, die Inzidenz stieg um 70 % von 1990 bis 2019 (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Bis zum Jahre 2047 sollen nach Hochrechnungen im Vergleich zu 2017 27% mehr Menschen mit Schlaganfällen in der Europäischen Union leben (Wafa et al., 2020).

Je nach verschlossenem Gefäß können bei einem ischämischen Hirninfarkt die verschiedensten Symptome auftreten, von Hemiparese und Hypästhesie bis hin zu Schwindel, Dysarthrie oder ausschließlich Vigilanzminderung (Haußmann, 2019). In der Notaufnahme müssen bei Verdacht auf einen Schlaganfall schnelle und effiziente Routineabläufe erfolgen. Eine zerebrale Bildgebung sollte schnellstmöglich erfolgen und ist unabhängig von der Symptomatik durchführbar. In aktuellen Leitlinien wird empfohlen, die erste Bildgebung innerhalb von 20 Minuten nach Ankunft des Patienten in der Notaufnahme durchgeführt zu haben (Herpich und Rincon, 2020; DGN Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, Version 5.1, 2022).

Der hämorrhagische Schlaganfall macht ca. 20% der Fälle aus, wohingegen der ischämische Schlaganfall (ischämischer Hirninfarkt) mit ca. 80% der Fälle deutlich überwiegt (Boursin et al., 2018; Montaña et al., 2021). Darunter ist die Arteria cerebri media (MCA) die am häufigsten verschlossene Arterie (Chiang et al., 2011). In den letzten Jahrzehnten verbesserte sich die Therapie des akuten ischämischen Hirninfarktes erheblich aufgrund des Zugangs zu neuen Therapieoptionen, z. B. durch die mechanische Thrombektomie. Vor allem Verschlüsse der vorderen Zirkulation sind für eine mechanische Thrombektomie gut zugänglich (Goyal et al., 2016). Diese Therapieoption kann zu einem drastischen Anstieg der Lebensqualität nach Erleiden eines Hirninfarktes führen (Berkhemer et al., 2015; Chiang et al., 2011). Eine weitere, bereits länger etablierte Therapiemöglichkeit besteht in der systemischen Lyse des Thrombus mit intravenös applizierter Alteplase bis zu einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Einsetzen der Symptome (Haußmann, 2019).

Um eine schnelle, effiziente und spezialisierte Diagnostik und Therapie zu gewährleisten haben sich in den letzten Jahrzehnten sogenannte Stroke Units etabliert. Dort herrschen hohe diagnostische und therapeutische Qualitätsstandards, unter anderem erfolgt im Verlauf nach Akutereignis eine kontinuierliche Observation der Vitalparameter und des neurologischen Status sowie die standardisierte Erhebung neurologischer Scores, sodass Frühkomplikationen sowie Zustandsverschlechterungen der Patienten früh erkannt werden können (Eyding et al., 2020). In urbanen Bereichen wurde bereits das Konzept mobiler Stroke Units erarbeitet. Es handelt sich hierbei um speziell ausgestattete Rettungswagen, die die Schlaganfall-Abklärung und -Behandlung bereits präklinisch durch unter anderem patientennahe Sofort-Labordiagnostik initiieren und beschleunigen sollen (Fassbender et al., 2003).

Skelettmuskulatur und Motorik sind am häufigsten von körperlicher Behinderung bei Schlaganfall-Patienten betroffen. 60% der Patienten leiden nach einem Hirninfarkt an körperlicher Behinderung, 50% sind durch eine Hemiparese stark beeinträchtigt und 30% können ohne zusätzliche Hilfe nicht mehr eigenständig gehen (Scherbakov et al., 2013). Zudem kann durch die Immobilisierung und funktionelle Behinderung nach Hirninfarkt eine Inaktivitätsbedingte sekundäre fettige Muskeldegeneration bzw. Myosteatose auftreten (D'Souza et al., 2020; English et al., 2010; Ryan et al., 2002).

Jedoch ist für den ischämischen Hirninfarkt sowie für verschiedene andere Krankheiten auch der Zustand der Muskulatur zum Zeitpunkt der Akuterkrankung von erheblicher Bedeutung für die weitere Prognose. Frühere Studien konnten den Einfluss einer Sarkopenie auf den Gesundheitszustand und die Prognose nach onkologischer als auch kardiovaskulärer Erkrankung belegen, wobei eine Sarkopenie häufig mit schlechter Prognose assoziiert war (Bonatti et al., 2022; Loosen et al., 2020; Martin et al., 2013). Sarkopenie begünstigt auch das Risiko von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, einen Schlaganfall zu erleiden (Chai et al., 2022). Die European Working Group On Sarcopenia In Older People (EWGSOP) beschreibt Sarkopenie als eine Muskelerkrankung, die zu schlechter Muskelkraft, -qualität und -quantität führt (Cruz-Jentoft et al., 2019). Aufgrund der oft kardiovaskulären Genese und dem hauptsächlich älteren Patientenkollektiv des ischämischen Hirninfarktes überrascht es nicht, dass sich eine Sarkopenie auch bei Schlaganfall-Patienten gehäuft nachweisen lässt (Mas et al., 2020; Xiaoming et al., 2018).

Als Myosteatose bezeichnet man die fettige Infiltration von Skelettmuskeln (Miljkovic et al., 2021). Sie führt zu einem erhöhten Risiko für metabolische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) und so zu einem erhöhten Schlaganfall-Risiko und kann mithilfe bildgebender Verfahren wie z.B. der Computertomographie (CT) detektiert werden (Miljkovic et al., 2021). Wie eine Sarkopenie kann auch eine Myosteatose mit einer kürzeren Überlebensdauer von onkologischen Patienten assoziiert sein (Aleixo et al., 2020; Lee und Kang, 2020). Myosteatose erhöht auch das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf bei Infektion mit Sars-CoV-2 (Yi et al., 2022). Eine Studie von Bonatti et al. aus 2022 zeigte, dass fettige Infiltration und geringe Masse des Musculus (M.) masseter bei erfolgreich thrombektomierten Patienten einen prognostisch negativen Einfluss auf die Sterblichkeit 90 Tage nach Schlaganfall haben.

Das Ziel dieser Studie war, die Bedeutung der jeweiligen Muskelkomposition, d.h. des Ausmaßes fettiger Muskeldegeneration bzw. des fett-freien Muskelanteils für die Prognose von Patienten mit ischämischen Hirninfarkten zu untersuchen. Für die Analyse sollte die bei Akutabklärung von Hirninfarkten erfolgte zerebrale Bildgebung mit zerebraler Computertomografie (CCT) und CT-Angiografie (CTA) „opportunistisch“ verwendet werden, ohne spezielle Zusatzuntersuchungen zu initiieren. Die biplanare Messung der zervikalen Muskelmasse auf Höhe der Halswirbelkörper (HWK) 2-4 wurde bereits zuvor als adäquat geeignet beschrieben, um eine Körperkompositionsanalyse durchzuführen (Ufuk et al., 2019). Obwohl die Muskelkompositionsanalyse auf Höhe der Lendenwirbelkörper (LWK) 3/4 im abdominalen CT ein bereits etablierter Parameter zur Sarkopenie-Bestimmung ist, ist dies im Setting eines Schlaganfalls nicht anwendbar, da die Höhe LWK3/LWK4 nicht in der supraaortalen CTA abgebildet wird, dagegen jedoch die zervikalen Segmente regelhaft dargestellt sind (Faron et al., 2019b; Zopfs et al., 2022). Daher verwendeten wir ein Querschnittssegment auf der Ebene HWK3/HWK4, welches im Rahmen einer CTA generiert wurde, für die Muskelkompositionsanalyse.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Patientenkollektiv

Als Einschlusskriterien definierten wir vollständig vorliegende klinische Untersuchungen und Scores zum Zeitpunkt der Aufnahme bis 90 Tage nach Entlassung aus dem

Krankenhaus, auswertbare zerebrale CT-Untersuchungen inkl. supraaortaler CT-Angiographie, Verschluss der MCA sowie Erhalt einer mechanischen Thrombektomie im Rahmen der rekanalisierenden Akuttherapie mit oder ohne vorangegangene systemische Lyse-Therapie.

Im System nicht auffindbare oder nicht geeignete CTA, Tod nicht aufgrund des Schlaganfalls, fehlende klinische Daten und Scores, ein hämorrhagischer Schlaganfall als auch Verschluss im Bereich des posterioren Stromgebiets oder der Arteria cerebri anterior wurden als Ausschlusskriterien definiert (siehe Abbildung 1, Seite 24).

Zu Beginn der Datenanalyse wurde zunächst $n = 247$ Patienten ausgewählt, nach Prüfung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien mussten $n = 181$ Patienten für die Auswertung ausgeschlossen werden (siehe Abbildung 1, Seite 24).

Für diese Studie wurden somit abschließend 66 Patienten ausgewertet, die von August 2016 bis Januar 2020 in das Neurologische Notfallzentrum des Universitätsklinikums Bonn eingeliefert wurden. Es handelte sich um 36 Männer und 30 Frauen. Alle erlitten einen ischämischen Schlaganfall mit Gefäßverschluss im M1- oder M2-Segment der MCA, erhielten eine mechanische Thrombektomie und ggf. eine systemische intravenöse Lyse davor. Die Patientendaten sowie klinischen Daten wurden retrospektiv aus Datenbanken der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikum Bonn extrahiert. 14 der 66 Patienten in unserer Studie starben im Verlauf im Zusammenhang mit dem ischämischen Schlaganfallereignis.

Alle der einbezogenen Patienten erhielten bei Einlieferung mit Verdacht auf Schlaganfall im Zeitfenster von null bis drei Stunden eine routinemäßige Notfall-Diagnostik mit cerebralem CT mit supraaortaler CTA, optionalerweise auch eine CT-Perfusion zur Abgrenzung zwischen Penumbra und irreversibel geschädigtem Gewebe, gefolgt von einer digitalen Substraktionsangiographie (DSA), um den Gefäßverschluss zu bestätigen. Die Diagnose Schlaganfall wurde durch Fachärzte für Neurologie aufgrund der klinischen Symptomatik und der zerebralen Bildgebung mit Darstellung eines Gefäßverschlusses gestellt.

Die mechanische Thrombektomie wurde durch neuroradiologische Fachärzte des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt. Der Erfolg der mechanischen Thrombektomie wurde mit dem TICI Score (TICI) standardisiert angegeben, der auf die DSA angewendet

wird und sich von 0 bis 3 erstreckt. TICI 0 bedeutet, es gibt nach mechanischer Thrombektomie keine Perfusion, TICI 3 bedeutet vollständige Perfusion mit Füllung aller vorher verschlossenen Äste in gleicher Geschwindigkeit wie auf der gesunden Seite. Als erfolgreich wird eine Thrombektomie gewertet, wenn TICI-Scores von 2b bis 3 erreicht werden (Goyal et al., 2016).

32 der Patienten erhielten nach der CTA nach Ausschluss etwaiger Kontraindikationen eine systemische Lyse vor der mechanischen Thrombektomie.

Zur Bewertung des Ausmaßes der körperlichen und geistigen Behinderung wurden Daten zu neurologischen Scores, wie die Modifizierte Rankin Skala (mRs) vor Aufnahme, bei Aufnahme, bei Entlassung und 90 Tage nach Entlassung (90 Tage-mRs) sowie die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) bei Aufnahme und Entlassung aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem entnommen. Die 90 Tage-mRs war hierbei von besonderer Wichtigkeit, da sie in der Literatur als essentieller Parameter für die Repräsentation des kurzfristigen Gesundheitszustands nach Schlaganfall gilt (Bonatti et al., 2022; Tsivgoulis et al., 2016; Xu et al., 2019). Die mRs erstreckt sich von 0 bis 6 Punkten. Patienten, die eine mRs von 0 haben, zeigen keine Symptome, mRs 6 Punkte bedeutet, dass der Patient verstorben ist (Banks und Marotta, 2007).

Ähnlich wie die mRs hilft auch die NIHSS dabei, eine frühe Schlaganfall-Diagnose zu stellen und den Progress oder den Rückgang neurologischer Defizite über den Zeitverlauf standardisiert zu dokumentieren. Die NIHSS umfasst 0 bis 42 Punkte. Je größer die funktionell-neurologischen Ausfälle, desto höher ist die erreichte Punktzahl.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, etc.) wurden in die Datenanalyse der Studie integriert, da deren ungenügende Einstellung die häufigste Ursache für einen ischämischen Schlaganfall darstellt (siehe Tabelle 1, Seite 27; Guzik und Bushnell, 2017; Sarikaya et al., 2015). Wir fügten Alter, Körpermasseindex (BMI) und Geschlecht als auch klinische (Blutdruck) und laborchemische [HbA1c, low-density lipoprotein (LDL), etc., siehe Tabelle 1, Seite 27] Parameter hinzu, um das Ausmaß der Vorerkrankungen einschätzen zu können.

1.2.2 CT-Protokoll und Computertomographische Körperkompositionsanalyse

Die CT und CTA-Untersuchungen wurden an Mehrschicht-Computertomographen durchgeführt (Brilliance 16 CT, IQon Spectral CT, iCT 256, Philips Healthcare). Zunächst wurden native Bilder generiert. Nach intravenöser Gabe von 50 ml Kontrastmittel (Solutrast 370, Bracco Imaging) und Bolusgabe von 50 ml isotonischer Kochsalzlösung folgten mithilfe der Bolus-Tracking-Technik die kontrastmittelgestützten Bilder. Optionalerweise wurde ergänzend eine CT-Perfusion durchgeführt.

Der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) wurde ergänzend zur Determination früher Infarktzeichen auf jede CT-Bildgebung angewendet. Im ASPECTS gibt es 10 definierte zerebrale Zonen. Bei Nachweis von Frühzeichen einer zerebralen Ischämie in einer Zone wird jeweils ein Punkt vom maximal erreichbaren Punktwert von 10 abgezogen (Herpich und Rincon, 2020).

Die Muskelkompositionsanalyse der Skelettmuskulatur für diese Arbeit wurde mithilfe einer betriebsinternen, dafür programmierten Software auf Höhe des Bandscheibenfachs HWK3/HWK4 durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte an einem Radiologischen Arbeitsplatz in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn. Die CTA-Daten wurden vom institutionellen Bild- und Informationsmanagementsystem (Impax, AGFA Healthcare, Belgien) bezogen. Es wurden koronare, axiale und sagittale Bilder digital rekonstruiert. Der axiale Schnitt wurde als eine Digital Imaging and communications in Medicine-Datei (DICOM) in ein Programm importiert, das ursprünglich für abdominelle Muskelkompositionsanalysen in MATLAB geschrieben wurde. Dieses Programm wurde auf unsere Studie adaptiert. Faron et al., 2019a haben das Programm detailliert beschrieben. Die sagittalen und koronaren Bilder wurden verworfen und nur das axiale Bild für die Analyse verwendet. Die Schichtdicke der Bilder betrug 1 oder 2 Millimeter (mm).

Es erfolgten beidseitige Messungen der Nackenmuskulatur in der DICOM-Datei. Dazu zählten M. splenius, M. levator scapulae, M. scalenus anterior und medius, M. spinalis cervicis und colli, M. rotatoris cervicis und colli, M. longissimus capitis und Musculi semispinales. Dazu wurde die Faszie der Muskulatur auf beiden Seiten markiert und somit

vorsichtig von angrenzendem Gewebe separiert (Faron et al., 2020a, 2020b, 2019b). Es wurde so eine Interessensregion abgegrenzt (ROI). Das Muskelgewebe in der ROI bot Hounsfield Einheiten (HE) von -30 bis 100. Das Gewebe wurde basierend auf bereits vorbeschriebenen densitometrischen Grenzwerten für mageren und fettigen Muskel in der ROI separiert und verschieden farblich markiert. Dabei hatte fettiges Gewebe einen Grenzwert von -30 bis 29 HU und magerer Muskel einen Grenzwert von 30 bis 100 HU (Aubrey et al., 2014; Nowak et al., 2020a).

Auf den vorher genannten Grenzwerten basierend erfolgte die Klassifizierung in fettige Muskelfraktion (FMF) und Fett-freie Muskelfraktion (FFMF). Die FFMF im CT wurde prozentual angegeben und beschreibt den Anteil der mageren Muskelmasse verglichen mit der gesamten Muskelmasse (siehe Abbildung 2, Seite 25; Abbildung 4, Seite 29; Abbildung 5, Seite 30).

1.2.2 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm Prism9 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) verwendet. Ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ wurde gewählt.

Die Studienpopulation wurde in eine Gruppe mit hoher FFMF und eine andere mit niedriger FFMF eingeteilt, basierend auf der medianen FFMF mit einem Grenzwert von $< 71,6\%$ FFMF (cut-off value).

Nachfolgend wurden klinische Daten und neurologische Parameter zwischen den Gruppen verglichen. Mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurde die Gauss'sche Normalverteilung gecheckt.

Die Daten wurden als absolute Häufigkeiten oder als Durchschnitt $\pm$ Standardabweichung angegeben. Parametrische Daten wurden mittels ungepaartem t-test und nicht-parametrische Daten mittels Mann-Whitney U-Test verglichen.

χ^2 Test wurde für den Vergleich dichotomer Variablen mit mehr als fünf Zellen verwendet, Fisher Test für den Vergleich dichotomer Variablen mit fünf oder weniger Zellen.

Eine Rangkorrelation wurde mittels Spearman-Test für die Daten der 90 Tage-mRS (unabhängige Variable) und FFMF (abhängige Variable) durchgeführt.

Ergänzend führten wir eine ordinale Klassifikation durch, in der FFMF die unabhängige und 90 Tage-mRs die abhängige Variable war.

Eine Poweranalyse wurde mittels Cohen's d Effektstärke von 0,7 durchgeführt und es konnte eine Power von 80% in dieser Studie mit der analysierten Patientenzahl und Datenmenge erreicht werden.

1.3 Ergebnisse

Die Studienpopulation bestand aus 66 Patienten, welche einen ischämischen Hirninfarkt im Stromgebiet der MCA mit Gefäßverschluss erlitten, einer mechanischen Thrombektomie unterzogen wurden und bei denen klinische als auch laborchemische Daten vollständig waren.

Mit 79% stellten die M1-Verschlüsse der MCA den Großteil dar, 21% der Patienten erlitten einen ischämischen Schlaganfall mit Verschluss des M2-Segment der MCA. In der Gruppe mit geringer FFMF erhielten 15 Patienten eine systemische Lyse, in der Gruppe mit hoher FFMF 17 Patienten, womit sich insgesamt diesbezüglich kein signifikanter Unterschied ergab.

Bei der Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren fiel auf, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lediglich bei Vorhofflimmern (VHF) beobachtet werden konnte ($p = <0,001$). Vorhofflimmern zeigte sich signifikant häufiger in der Gruppe mit niedriger FFMF. Alle anderen kardiovaskulären Risikofaktoren waren gleich verteilt zwischen den Gruppen. Bzgl. der Laborwerte zeigten sich die Werte für das LDL signifikant höher in der Gruppe der niedrigen FFMF ($p = 0,017$). Patienten mit niedriger FFMF hatten signifikant höhere Thrombozytenzahlen im Vergleich zur Gruppe mit hoher FFMF ($p = 0,037$). Der BMI wies keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen auf. Bezüglich klinischer Behinderung und funktionell-neurologischem Defizit zeigte sich beim Vergleich der mRs zum Zeitpunkt vor Schlaganfall kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Gleiches galt für die NIHSS und die mRs zum Zeitpunkt der Aufnahme. Jedoch war die NIHSS und mRs zum Zeitpunkt der Entlassung signifikant höher in der Gruppe mit niedriger FFMF im Vergleich zur Gruppe mit hoher FFMF ($p = 0,004$ vs. $p = 0,049$).

Bezüglich der Quantifizierung des kurzfristigen neurologischen Zustands nach Schlaganfall konnten ebenfalls signifikante Unterschiede gemessen werden. Die 90 Tage-mRs hatte einen signifikant höheren Wert, also größeres funktionell-neurologisches Defizit in der Gruppe mit niedriger FFMF ($p = 0,045$).

In der Gruppe mit niedriger FFMF erhielten 33% der Patienten Rehabilitationsmaßnahmen nach 90 Tagen, in der Gruppe mit hoher FFMF 36%. Tabelle 1 und Abbildung 3, Seite 27 und Seite 28 geben einen Überblick über klinisch-neurologische Parameter.

Es zeigten sich höhere als auch statistisch signifikante Werte für die Muskelfläche mit fettiger Degeneration ($13,5 \pm 3,8 \text{ cm}^2$ vs. $6,8 \pm 2,3 \text{ cm}^2$, $p = <0,001$) in der Gruppe mit niedriger FFMF versus der Gruppe mit höherer FFMF. Mit $60,1 \pm 10,8\%$ in der erstgenannten Gruppe sowie $79,5 \pm 5,3\%$ in der gegenteiligen Gruppe konnten wir bzgl. der durchschnittlichen FFMF signifikante Unterschiede zeigen ($p = <0,001$). Die mittlere Dichte der Muskulatur zeigte signifikant niedrigere Werte bei den Patienten mit niedriger FFMF im Vergleich zu Patienten mit hoher FFMF ($32,8 \pm 6,9 \text{ HU}$ vs. $46,4 \pm 6,2 \text{ HU}$, $p = <0,001$). Keine signifikanten Differenzen ergaben sich bei der Bestimmung der Skelettmuskelkompartimentfläche und der korrespondierenden Skelettmuskelfläche.

Insgesamt konnte in der Korrelationsanalyse eine Korrelation zwischen der NIHSS bei Entlassung ($p = 0,012$), der mRS bei Entlassung ($p = 0,007$) und der 90 Tage-mRS ($p = 0,032$) und der FFMF festgestellt werden. Es konnte in der Regressionsanalyse eine signifikante Assoziation zwischen der 90 Tage-mRS als Outcome Parameter und der FFMF gezeigt werden ($p = 0,026$).

Tabelle 2, Seite 28 stellt die computertomographisch bestimmten Parameter der Muskelkompositionsanalyse dar. Abbildung 4 und 5, Seite 29 und 30 zeigen exemplarisch Beispiele von Patienten mit hoher und niedriger FFMF.

1.4 Diskussion

In dieser Studie war es das Ziel, zu untersuchen, ob die computertomographisch bestimmte zervikale FFMF als neuer bildgebender Marker für Myosteatose als Prädiktor für das neurologische Defizit nach akutem ischämischem Hirninfarkt im vorderen Stromgebiet bei MCA-Verschluss mit mechanischer Thrombektomie fungieren kann.

Unsere Ergebnisse zeigen eine Assoziation zwischen computertomographisch bestimmter FFMF als Marker für Myosteatose und dem gesundheitlichen und funktionellen Outcome nach ischämischem, mit Thrombektomie und ggf. intravenöser Lyse behandeltem Hirninfarkt im MCA-Stromgebiet gemessen an neurologischen Scores. Zwar konnten keine starken, dennoch signifikante Korrelationen zwischen computertomographisch bestimmter FFMF und Outcome-Daten erhoben werden. Eine hohe FFMF war mit einem günstigeren Outcome bei Entlassung und im 90 Tage-Verlauf assoziiert.

In der Studie von Bonatti et al. 2022 wurden ausschließlich erfolgreich thrombektomierte Patienten einbezogen. Sie konnten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Ausmaß der Myosteatose und 90 Tage-mRS feststellen. Unsere Studie zeigt ähnliche Ergebnisse angewandt auf erfolgreich als auch nicht erfolgreich thrombektomierte (TICI 0-2a) Patienten, ähnlich auch zu einer Studie von Lindström et al., 2021.

Bisherige etablierte Methoden, Sarkopenie zu quantifizieren, sind zwar in der Regel kostengünstig, jedoch häufig abhängig von der Adhärenz der Patienten, da funktionelle Messungen erforderlich sind. So kann zum Beispiel die Griffkraft als Parameter für Sarkopenie herangezogen werden (Beaudart et al., 2016). Die „red flag method“ von Beaudart et al. aus 2016 beruht zum Teil ebenfalls auf der Mitarbeit des Patienten und hilft dabei, während der klinischen Untersuchung einen schnellen Eindruck über mögliche Hinweise auf das Bestehen von Sarkopenie zu bekommen. Neben der Angabe eines möglichen Muskelschwunds (sichtbar für den Untersucher oder durch Angabe des Patienten) wird durch den Untersucher unter anderem die Gehgeschwindigkeit beobachtet.

Im klinischen Rahmen des akuten Schlaganfalls sind diese Methoden jedoch überwiegend nicht anwendbar (Quantifizierung der Gehgeschwindigkeit z.B. nicht möglich bei Bestehen einer Hemiparese). Zudem würde durch weitere körperliche Untersuchungen wertvolle Zeit für den Patienten verloren gehen.

Für die Bewertung unseres Forschungsergebnisses wichtig ist neben der technischen Zuverlässigkeit der Methode, der Schonung des Patienten und ökonomischer Aspekte auch die praktische Umsetzbarkeit im klinischen Alltag.

Unsere Empfehlung, die zervikale FFMF computertomographisch anhand generierter CTA-Bilder zu bestimmen und als Marker für Myosteatose zu nutzen, lässt sich ohne weitere Kosten oder weitere (bildgebende) Diagnostik direkt umsetzen und ist ausreichend flächendeckend verfügbar. Es werden zudem keine Personalschulungen benötigt. Voraussagen über das neurologische Outcome ließen sich somit innerhalb weniger Minuten nach initialer Bildgebung und somit nach Eintreffen des Patienten in der Notaufnahme treffen, unabhängig von initialem funktionell-neurologischem Defizit.

Es ließe sich mit vorhandener Software bereits sehr früh eine Aussage treffen, wie das Outcome des Patienten nach Thrombektomie sein könnte. Dies könnte eine Hilfestellung bei weiteren oder weitreichenden Therapieentscheidungen im Verlauf bedeuten.

Mithilfe künstlicher Intelligenz wird das Umzeichnen und Segmentieren der Muskulatur in Zukunft noch schneller und genauer möglich sein. Interobserver- und Intraobserver-Variabilitäten in den erhobenen Daten lassen sich durch den Einsatz künstlicher Intelligenz bzw. automatisierter Analyseverfahren voraussichtlich weiter minimieren. Auf dem Gebiet der Segmentation in der Neuroradiologie wird künstliche Intelligenz bereits jetzt am häufigsten im Bereich der gesamten Medizin eingesetzt (Kelly et al., 2022). Für automatisierte Körperkompositionssegmentationen gibt es bereits gute Ergebnisse aus vorangegangenen Studien (Bedrikovetski et al., 2022; Nowak et al., 2020b).

In unserer Studie wurde die Bestimmung der FFMF mittels einer hausinternen Software durchgeführt (Faron et al., 2019a). Es gibt mittlerweile bereits kommerziell erwerbbar Software für den gleichen Zweck.

In unserer Studie trat in der Gruppe mit niedriger FFMF Vorhofflimmern mit statistischer Signifikanz ($p = 0,001$) häufiger auf. Vorhofflimmern ist aufgrund möglicher Embolien ein bedeutender Risikofaktor für Verschlüsse großer zerebraler Arterien.

Aktuelle Studien zeigen, dass Patienten mit präexistentem Vorhofflimmern und thrombektomiertem Schlaganfall schlechtere Punktwerte in der 90 Tage-mRS haben und somit ein schlechteres Outcome bei gleichen Thrombektomieergebnissen (Kobeissi et al., 2023; Leker et al., 2020). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen: Vorhofflimmern war signifikant häufiger präexistent in der Gruppe mit niedriger FFMF. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Häufigkeit der systemischen Lysetherapie zwischen den Gruppen mit hoher und niedriger FFMF. Zudem ergaben sich bezogen auf den TICl-Score keine

signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,671$). Im Gegenteil zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit hoher FFMF ein geringfügig höherer Anteil an nicht erfolgreichen Thrombektomien (TICI 0 bei 12% versus 9%), jedoch ohne zu signifikanten Unterschieden im Gesamt-Outcome der Thrombektomien (TICI Scores) bei beiden Gruppen zu führen.

Das Fachgebiet der radiologisch durchführbaren Körperkompositionsanalyse und ihre Bedeutung für verschiedenste Krankheitsentitäten ist ein aufstrebender Bereich der Medizin (Faron et al., 2020a; Luetkens et al., 2020; O'Brien et al., 2018; Yi et al., 2022). Weitere Studien mit größerer Studienpopulation sind notwendig, um die Ergebnisse unserer Studie zu etablieren, gerade weil der ischämische Hirninfarkt ein so häufiges Krankheitsbild ist und voraussichtlich zukünftig noch häufiger werden wird.

Die computertomographisch bestimmbare zervikale FFMF könnte bei ischämischen Hirninfarkten als universell einsetzbarer, neuer, einfacher, kostensparender und unabhängiger bildgebender Outcome-Parameter genutzt werden.

1.5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie liefert einen neuen Ansatz für die Vorhersage des klinischen Outcomes nach mechanisch thrombektomiertem ischämischen Hirninfarkt im Stromgebiet der Arteria cerebri media. Im untersuchten Kollektiv zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der in der Computertomographie bestimmten fett-freien Muskelfraktion und der National Institutes of Health Stroke Scale und der Modifizierten Rankin Skala bei Entlassung sowie der Modifizierten Rankin Skala 90 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus, wobei eine hohe fett-freie Muskelfraktion mit einem günstigeren Outcome bei Entlassung und im 90 Tage-Verlauf assoziiert war.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Malpica L, Williams GR. Myosteatosis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2020; 145: 102839

Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau FA, Frenette J, Putman CT, et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol Oxf Engl* 2014; 210: 489–497

Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. *Stroke* 2007; 38: 1091–1096

Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* 2016; 16: 170

Bedrikovetski S, Seow W, Kroon HM, Traeger L, Moore JW, Sammour T. Artificial intelligence for body composition and sarcopenia evaluation on computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2022; 149

Berkhemer OA, Fransen PSS, 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: 11–20

Bonatti M, Lombardo F, Valletta R, Comai A, Petralia B, Avesani G, et al. Myosteatorsis as an independent predictor of short-term mortality in successfully reperfused acute ischemic stroke. *Neuroradiol J* 2022: 19714009221098370

Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maïer B. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins Rev Ref Infirm* 2018; 63: 24–27

Chai K-C, Chen W-M, Chen M, Shia B-C, Wu S-Y. Association between Preexisting Sarcopenia and Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr Health Aging* 2022; 26: 936–44. <https://doi.org/10.1007/s12603-022-1846-0>

Chiang T, Messing RO, Chou W-H. Mouse model of middle cerebral artery occlusion. *J Vis Exp JoVE* 2011: 2761

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16–31

D'Souza A, Bolsterlee B, Herbert RD. Intramuscular Fat in the Medial Gastrocnemius Muscle of People Who Have Had a Stroke. *Front Bioeng Biotechnol* 2020; 8: 613

English C, McLennan H, Thoirs K, Coates A, Bernhardt J. Loss of skeletal muscle mass after stroke: a systematic review. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2010; 5: 395–402

Eyding J, Krogias C, Weber R. Versorgungsrealität des Schlaganfalls in Deutschland. *Nervenarzt* 2020; 91: 875–876

Faron A, Kreyer S, Sprinkart AM, Muders T, Ehrentraut SF, Isaak A, et al. CT fatty muscle fraction as a new parameter for muscle quality assessment predicts outcome in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep* 2020a; 10: 22391

Faron A, Luetkens JA, Schmeel FC, Kuetting DLR, Thomas D, Sprinkart AM. Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: associations between single-slice measurements and total compartment volumes. *Abdom Radiol* 2019a; 44: 1907–1916

Faron A, Pieper CC, Schmeel FC, Sprinkart AM, Kuetting DLR, Fimmers R, et al. Fat-free muscle area measured by magnetic resonance imaging predicts overall survival of patients undergoing radioembolization of colorectal cancer liver metastases. *Eur Radiol* 2019b; 29: 4709–4717

Faron A, Sprinkart AM, Pieper CC, Kuetting DLR, Fimmers R, Block W, et al.

Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: Outcome prediction with MRI derived fat-free muscle area. *Eur J Radiol* 2020b; 125: 108889

Fassbender K, Walter S, Liu Y, Muehlhauser F, Ragoschke A, Kuehl S, et al. "Mobile Stroke Unit" for Hyperacute Stroke Treatment. *Stroke* 2003; 34: e44

Goyal M, Menon BK, Zwam WH van, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016; 387: 1723–1731

Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Contin Minneap Minn* 2017; 23: 15–39

Haußmann A. [Intravenous lysis treatment in acute stroke treatment-latest situation]. *Radiol* 2019; 59: 632–6. <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0538-1>

Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med* 2020; 48: 1654–1663

Kelly BS, Judge C, Bollard SM, Clifford SM, Healy GM, Aziz A, et al. Radiology artificial intelligence: a systematic review and evaluation of methods (RAISE). *Eur Radiol* 2022; 32: 7998–8007

Kobeissi H, Ghozy S, Seymour T, Gupta R, Bilgin C, Kadirvel R, et al. Outcomes of Patients With Atrial Fibrillation Following Thrombectomy for Stroke. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2249993

Lee CM, Kang J. Prognostic impact of myosteatosis in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 1270–1282

Leker RR, Farraj A, Sacagiu T, Honig A, ElHasan HA, Gomori JM, et al. Atrial Fibrillation Treatment Adequacy and Outcome after Endovascular Thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2020; 29: 104948

Loosen SH, Schulze-Hagen M, Püngel T, Bündgens L, Wirtz T, Kather JN, et al. Skeletal Muscle Composition Predicts Outcome in Critically Ill Patients. *Crit Care Explor* 2020; 2: e0171

Luetkens JA, Faron A, Geissler HL, Al-Kassou B, Shamekhi J, Stundl A, et al. Opportunistic Computed Tomography Imaging for the Assessment of Fatty Muscle Fraction Predicts Outcome in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation* 2020; 141: 234–236

Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1539–1547

Mas MF, González J, Frontera WR. Stroke and sarcopenia. *Curr Phys Med Rehabil Rep* 2020; 8: 452–460

Mesropyan N, Khorsandian L, Faron A, Sprinkart AM, Dorn F, Paech D, et al. Computed tomography derived cervical fat-free muscle fraction as an imaging-based outcome marker in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. *BMC Neurol* 2023; 23: 86

Miljkovic I, Vella CA, Allison M. Computed Tomography-Derived Myosteatosis and Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J* 2021; 45: 482–491

Montaño A, Hanley DF, Hemphill JC. Hemorrhagic stroke. *Handb Clin Neurol* 2021; 176: 229–248

Nowak S, Faron A, Luetkens JA, Geißler HL, Praktiknjo M, Block W, et al. Fully Automated Segmentation of Connective Tissue Compartments for CT-Based Body Composition Analysis: A Deep Learning Approach. *Invest Radiol* 2020a; 55: 357–366

Nowak S, Faron A, Luetkens JA, Geißler HL, Praktiknjo M, Block W, et al. Fully Automated Segmentation of Connective Tissue Compartments for CT-Based Body Composition Analysis: A Deep Learning Approach. *Invest Radiol* 2020b; 55: 357–366

O'Brien S, Kavanagh RG, Carey BW, Maher MM, O'Connor OJ, Andrews EJ. The impact of sarcopenia and myosteatosis on postoperative outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Radiol Exp* 2018; 2: 37

Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022 Version 1.1, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 24.11.2023)

Ryan AS, Dobrovolsky CL, Smith GV, Silver KH, Macko RF. Hemiparetic muscle atrophy and increased intramuscular fat in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1703–1707

Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* 2013; 44: 2064–2089

Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke Prevention - Medical and Lifestyle Measures. *Eur Neurol* 2015; 73: 150–157

Scherbakov N, von Haehling S, Anker SD, Dirnagl U, Doehner W. Stroke induced

Sarcopenia: muscle wasting and disability after stroke. *Int J Cardiol* 2013; 170: 89–94

Tsivgoulis G, Katsanos AH, Arthur A, Alexandrov AV, Chen C-J, Ding D, et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology* 2016; 86: 2315–2316

Ufuk F, Herek D, Yüksel D. Diagnosis of Sarcopenia in Head and Neck Computed Tomography: Cervical Muscle Mass as a Strong Indicator of Sarcopenia. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2019; 12: 317–324

Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe. *Stroke* 2020; 51: 2418–2427

Xiaoming Z, Wenwu Z, Conghua W, Wuyuan T, Qingli D, Yunzhi Y. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2018; 18

Xu J, Wang Y, Wang A, Gao Z, Gao X, Chen H, et al. Safety and efficacy of Edaravone Dexborneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial. *Stroke Vasc Neurol* 2019; 4: 109–114

Yi X, Liu H, Zhu L, Wang D, Xie F, Shi L, et al. Myosteatorsis predicting risk of transition to severe COVID-19 infection. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2022; 41: 3007–3015

Zopfs D, Pinto dos Santos D, Kottlors J, Reimer RP, Lennartz S, Kloeckner R, et al. Two-dimensional CT measurements enable assessment of body composition on head and neck CT. *Eur Radiol* 2022; 32: 6427–6434

2. Veröffentlichung

Mesropyan et al. *BMC Neurology* (2023) 23:86
<https://doi.org/10.1186/s12883-023-03132-7>

BMC Neurology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Computed tomography derived cervical fat-free muscle fraction as an imaging-based outcome marker in patients with acute ischemic stroke: a pilot study

Narine Mesropyan^{1,2†}, Louisa Khorsandian^{1,3†}, Anton Faron^{1,2,4}, Alois M. Sprinkart^{1,2}, Franziska Dorn⁵, Daniel Paech⁵, Alexander Isaak^{1,2}, Daniel Kuetting^{1,2}, Claus C. Pieper¹, Alexander Radbruch⁵, Ulrike I. Attenberger¹, Jens Reimann³, Felix J. Bode³, Cornelia Kornblum^{3†} and Julian A. Luetkens^{1,2*†}

Abstract

Background Outcome assessment in stroke patients is essential for evidence-based stroke care planning. Computed tomography (CT) is the mainstay of diagnosis in acute stroke. This study aimed to investigate whether CT-derived cervical fat-free muscle fraction (FFMF) as a biomarker of muscle quality is associated with outcome parameters after acute ischemic stroke.

Methods In this retrospective study, 66 patients (mean age: 76 ± 13 years, 30 female) with acute ischemic stroke in the anterior circulation who underwent CT, including CT-angiography, and endovascular mechanical thrombectomy of the middle cerebral artery between August 2016 and January 2020 were identified. Based on densitometric thresholds, cervical paraspinal muscles covered on CT-angiography were separated into areas of fatty and lean muscle and FFMF was calculated. The study cohort was binarized based on median FFMF (cutoff value: $< 71.6\%$) to compare clinical variables and outcome data between two groups. Unpaired *t* test and Mann-Whitney *U* test were used for statistical analysis.

Results National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (12.2 ± 4.4 vs. 13.6 ± 4.5 , $P = 0.297$) and modified Rankin scale (mRS) (4.3 ± 0.9 vs. 4.4 ± 0.9 , $P = 0.475$) at admission, and pre-stroke mRS (1 ± 1.3 vs. 0.9 ± 1.4 , $P = 0.489$) were similar between groups with high and low FFMF. NIHSS and mRS at discharge were significantly better in patients with high FFMF compared to patients with low FFMF (NIHSS: 4.5 ± 4.4 vs. 9.5 ± 6.7 ; $P = 0.004$ and mRS: 2.9 ± 2.1 vs. 3.9 ± 1.8 ; $P = 0.049$). 90-day mRS was significantly better in patients with high FFMF compared to patients with low FFMF (3.3 ± 2.2 vs. 4.3 ± 1.9 , $P = 0.045$).

[†]Narine Mesropyan, Louisa Khorsandian are contributed equally as first author.

[†]Cornelia Kornblum, Julian A. Luetkens are contributed equally as last author.

*Correspondence:

Julian A. Luetkens

julian.luetkens@ukbonn.de

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Conclusion Cervical FFMF obtained from routine clinical CT might be a new imaging-based muscle quality biomarker for outcome prediction in stroke patients.

Keywords Acute ischemic stroke, Computed tomography, Muscle quality, Fat-free muscle fraction

Introduction

Stroke remains the 2nd leading cause of death and the 3rd leading cause of death and disability-adjusted life years combined worldwide [1–3]. However, over the past several years these trends have begun to reverse due to advances in stroke systems of care (stroke units) providing timely imaging diagnosis followed by targeted endovascular interventions [4]. Nevertheless, stroke with its consequences remains and will remain a major public health issue. Therefore, understanding and further investigation of prognostic factors, probably leading to adverse outcome after stroke, are of great clinical importance. Different scores were developed for the assessment of global disability and outcome in stroke patients with the modified Rankin Scale (mRS) as the most used and established one [3].

Skeletal muscle quality is an established target and determinant of functional recovery and thereby outcome in patients with acute severe illness [5]. Fatty infiltration of skeletal muscle, also called myosteatosis, is a progressive multifactorial skeletal muscle affection, which is commonly associated with aging and obesity and is known to increase the risk of adverse clinical outcomes and physical disability in many pathologies [5–11]. Conventional methods for assessment of skeletal muscle quality and function, reflecting sarcopenia, such as measurement of manual grip strength or electromyography require patient cooperation, which might be difficult in the clinical setting of acute ischemic stroke [12, 13]. Skeletal muscle quality, however, may be also assessed from cervical CT data, which is routinely available from CT angiography for acute stroke diagnostic assessment. Recent studies reported that the fraction of fatty and fat-free muscle can easily be opportunistically obtained from

CT and serves as a surrogate skeletal muscle quality biomarker, which can be employed for outcome assessment in acute and chronic disease [5, 11].

Therefore, the purpose of our explorative study was to investigate whether the fat-free muscle fraction (FFMF) derived from diagnostic stroke workup CT might be useful as a tool for outcome prediction in patients after acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion.

Methods

Study population

This retrospective study was approved by the local institutional review board, which waived the need for patient informed consent as all examinations were performed as a part of the routine clinical workup. Between August 2016 to January 2020 patients with acute ischemic stroke from emergent large-vessel occlusion in the anterior circulation who underwent endovascular treatment with a mechanical thrombectomy were identified. Inclusion criteria were: (1) complete initial and follow-up clinical examinations and scores; (2) interpretable CT examinations, including supracarotid CT angiography; (3) acute middle cerebral artery occlusion; (4) endovascular thrombectomy of middle cerebral artery occlusion with/without prior systemic thrombolytic therapy. A flow chart demonstrating the patient recruitment process is presented in the Fig. 1. Basic demographic data (age and sex), comorbidities, preexisting risk factors for stroke, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission and discharge, pre-stroke mRS, mRS on admission, discharge and after 3 month (90-day mRS), and treatment were retrieved for every patient from the electronic medical information system. Clinical evaluation on admission, discharge and after 3 months was performed

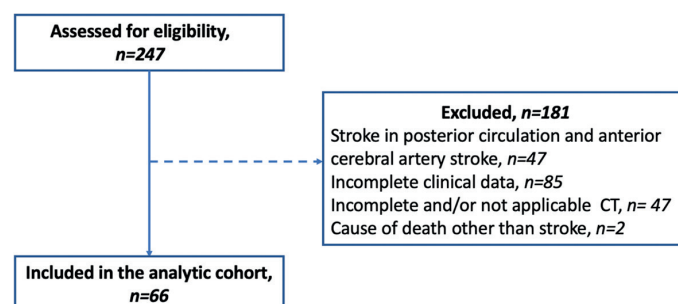


Fig. 1 Flowchart illustrating included patients and patients which were excluded from analysis. CT: Computed tomography

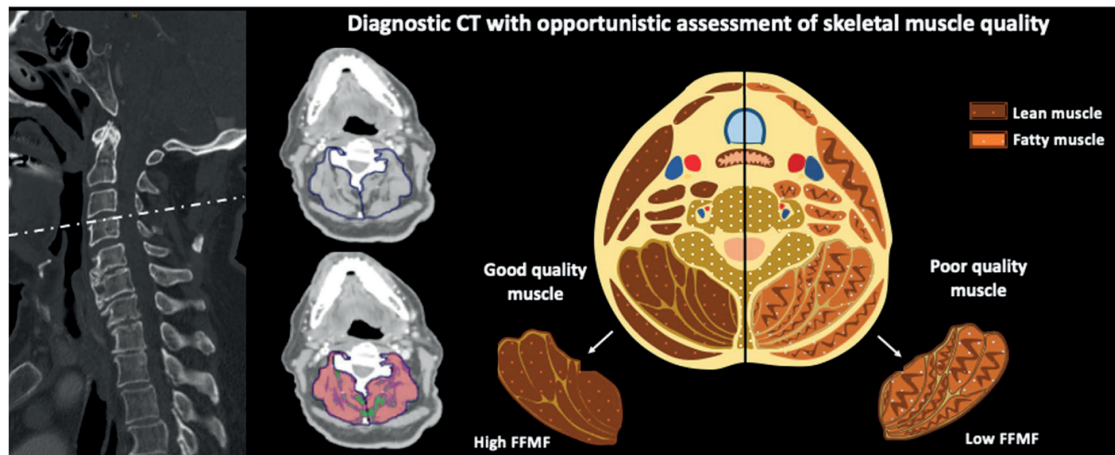


Fig. 2 Representative images with summary of skeletal muscle composition analysis. The paraspinal muscle area at the level of the intervertebral disc space C3/4 was separated into areas of lean and fatty muscle based on densitometric thresholds. Fat-free muscle fraction (FFMF) was calculated as a relation of fatty muscle area to the total skeletal muscle area. Opportunistic analysis of CT scans was performed using an in-house software written in MATLAB. CT: Computed tomography; FFMF: Fat-free muscle fraction

by board-certified neurologists with at least 5 years of experience. The diagnosis of ischemic stroke was made based on the clinical presentation with acute neurological deficit confirmed by imaging, including vascular imaging with large-vessel occlusion of a middle cerebral artery [14]. All patients underwent diagnostic CT prior to systemic thrombolysis and endovascular intervention. The occlusion level was determined on admission CT and confirmed by digital subtraction angiography (DSA). The endovascular interventions for all patients were performed by board-certified experienced neuroradiologists on a biplane angiographic system under general anesthesia. Post endovascular revascularization success following DSA was assessed using the Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) grading system.

CT protocol

All CT examinations were performed on clinical multi-detector CT scanners (Brilliance 16 CT, IQon Spectral CT, iCT 256, Philips Healthcare). CT examinations included non-enhanced CT, perfusion CT (optional) and CT angiography after injection of intravenous contrast agent (50 ml; Solustrast 370, Bracco Imaging) followed by 50 ml isotonic saline solution in bolus technique with bolus tracking in a single setting. Separate contrast media boluses in the same technique were used when both CT perfusion and CT angiography were performed. Standard parameters of image acquisition were as follows: slice thickness 1 or 2 mm, tube voltage 120 kVp, tube current (exposure time product) 82 mAs. Additionally, computer-assisted automated ASPECTS (Alberta Stroke

Program Early CT Score) measurements were performed for each patient as a supportive tool for the assessment of early ischemic changes.

CT-based skeletal muscle composition analysis

For each patient, a single-slice cross-sectional image at the level of cervical intervertebral disc space C3/4 was extracted and used for opportunistic muscle composition analysis. This level was chosen because it was always covered on the supraaortic CT angiography. Image analysis was conducted by a radiology resident (N.M., with 4 years of experience in the clinical imaging) as well as a postgraduate student (L.K.) blinded to clinical data. An experienced board-certified radiologist (J.A.L., with 7 years of experience in body composition analysis) supervised the labeling process and was always available in cases of uncertainty. Muscle composition analysis was performed using an in-house software written in MATLAB as previously described [11]. For segmentation of the cervical skeletal muscle compartment, the cervical fascia was carefully traced bilaterally, separating both the left and right paraspinal skeletal muscle compartment from adjacent tissues [15, 16]. Afterwards, the total skeletal muscle area was separated into areas of fatty and lean muscle based on previously defined densitometric thresholds of -30 to 29 Hounsfield units (HU) and 30 to 100 HU, respectively [17, 18]. Fat-free muscle fraction (FFMF) was calculated as the area of high attenuation skeletal muscle tissue referred to the total skeletal muscle area and expressed as percentage. Summary of muscle

composition analysis with representative images is presented in the Fig. 2.

Statistical analysis

Prism 9 (GraphPad Software) was used for statistical analysis. The whole study cohort was divided into two groups with patients with low and high FFMF based on the median FFMF (cutoff value: <71.6%). Comparisons of clinical variables and outcome data was performed between these two groups. Data was checked for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Data is given as mean $\pm$ standard deviation or as absolute frequencies, as appropriate. Unpaired *t* test and Mann-Whitney *U* test were used for parametric and non-parametric data, respectively. Dichotomous variables were compared using χ^2 test (with a cell count greater than five) and Fisher test (with a cell count less or equal to five). Spearman correlation coefficient was used for a correlation analysis between FFMF and outcome data. Additionally, a univariable ordinal regression model was created, where FFMF is the predictor (independent) variable and the 90-day mRS is the outcome (dependent variable). In addition, power analysis using Cohen's effect size *d* of the current study cohort has been performed. According to the power analysis from an effect size of *d*=0.7, a reasonable power of 80% can be achieved with the available number of cases. The level of statistical significance was set on *P* < 0.05.

Results

Cohort characteristics

In total, 66 patients (mean age: 76 $\pm$ 13 years, 30 female) with complete clinical examination and CT data who underwent endovascular mechanical thrombectomy with or without prior systemic thrombolysis after acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion were identified (see Fig. 1). CT perfusion was performed in 6/33 (18%) and 11/33 (33%) patients with low and high FFMF, respectively. Within the study cohort 52/66 (79%) patients had a M1-segment occlusion and 14/66 (21%) patients had a M2-segment occlusion of the middle cerebral artery.

Based on median FFMF the study cohort was binarized in patients with low FFMF (FFMF <71.6%; *n* = 33) and high FFMF ($\geq$ 71.6% *n* = 33). Age (*P* = 0.378) and sex (*P* = 0.999) did not differ significantly between the groups with low and high FFMF. With the only exception of atrial fibrillation (*P* < 0.001) all other possible stroke risk factors were similar between both groups (*P* > 0.05 for all comparisons). The percentage of patients with atrial fibrillation was significantly higher in the group of patients with low FFMF (73% vs. 27%, *P* < 0.001). There were no significant differences in pre-stroke mRS between

patients with low and high FFMF (1 $\pm$ 1.3 vs. 0.9 $\pm$ 1.4, *P* = 0.489). On admission, there were no significant differences in neurologic deficit severity and global disability between patients with low and high FFMF as assessed by NIHSS (13.6 $\pm$ 4.5 vs. 12.2 $\pm$ 4.4; *P* = 0.297) and mRS (4.4 $\pm$ 0.9 vs. 4.3 $\pm$ 0.9; *P* = 0.475). NIHSS on discharge was significantly higher in patients with low FFMF compared to that of patients with high FFMF (9.5 $\pm$ 6.7 vs. 4.5 $\pm$ 4.4, *P* = 0.004). The mRS on discharge was significantly higher in the group of patients with a low FFMF compared to the patients with high FFMF (3.9 $\pm$ 1.8 vs. 2.9 $\pm$ 2.1, *P* = 0.049). The 90-day mRS differed also in both groups with significantly higher scale values in the group of patients with a low FFMF compared to the group of patients with a high FFMF (4.3 $\pm$ 1.9 vs. 3.3 $\pm$ 2.2, *P* = 0.045). There were 11/33 (33%) and 12/33 (36%) patients in the group with low and high FFMF, respectively, who received rehabilitation after 90 days (*P* = 0.768). All basic demographic and clinical parameters of the study cohort are presented in the Table 1, see also Fig. 3.

CT-derived parameters from skeletal muscle composition analysis

There were no significant differences in mean total skeletal muscle compartment area (40.9 $\pm$ 7.1 cm² vs. 38.7 $\pm$ 8.8 cm², *P* = 0.275) and corresponding skeletal muscle area (34.2 $\pm$ 5.7 cm² vs. 33.9 $\pm$ 7.8 cm², *P* = 0.825) between patients with low and high FFMF.

Mean FFMF was 60.1 $\pm$ 10.8% in the lower median group and 79.5 $\pm$ 5.3% in the higher median group (*P* < 0.001). Mean muscle attenuation was significantly lower in patients with low compared to patients with high FFMF (32.8 $\pm$ 6.9 HU vs. 46.4 $\pm$ 6.2 HU, *P* < 0.001). The fatty muscle area in the first group was significantly higher in patients with low compared to patients with high FFMF (13.5 $\pm$ 3.8 cm² vs. 6.8 $\pm$ 2.1 cm², *P* < 0.001). According to the correlation analysis outcome data (NIHSS on discharge: *r* = 0.37, *P* = 0.012; mRS on discharge: *r* = 0.33, *P* = 0.007; and the 90-day mRS: *r* = 0.46, *P* = 0.032) correlated significantly with FFMF. Univariable ordinal regression analysis revealed an association between outcome data (the 90-day mRS) and CT-derived FFMF (odds ratio: 1.025; 95% confidence interval: 0.917, 1.150; *P* = 0.026). Parameters of opportunistic muscle composition analysis are presented in the Table 2. Representative clinical examples of the patients with low and high FFMF are presented in the Figs. 4 and 5.

Discussion

In this explorative study, we investigated the potential role of CT-derived FFMF as a predictor of patient outcome after emergent middle cerebral artery occlusion

Table 1 Basic demographic, clinical and imaging characteristics of the study cohort

Variable	Low FFMF (n = 33)	High FFMF (n = 33)	P value
Age (years)	74 ± 10	71 ± 15	0.378
BMI (kg/m ²)	26.2 ± 4.4	25.8 ± 4.7	0.368
Sex			0.999
female	15 (45%)	15 (45%)	
male	18 (55%)	18 (55%)	
TICI scale (%)			0.671
TICI 0	3 (9%)	4 (12%)	
TICI 1	–	–	
TICI 2A	1 (3%)	–	
TICI 2B	12 (36%)	9 (27%)	
TICI 3	17 (52%)	20 (61%)	
Systemic thrombolysis	15 (45%)	17 (52%)	0.806
ASPECTS	7.8 ± 1.7	7.8 ± 1.5	0.910
NIHSS on admission	13.6 ± 4.5	12.2 ± 4.4	0.297
NIHSS on discharge	9.5 ± 6.7	4.5 ± 4.4	0.004
mRS on admission	4.4 ± 0.9	4.3 ± 0.9	0.475
mRS on discharge	3.9 ± 1.8	2.9 ± 2.1	0.049
mRS at 90 days	4.3 ± 1.9	3.3 ± 2.2	0.045
Patients died	7 (21%)	7 (21%)	0.999
Risk factors (%)			
Arterial hypertension	30 (91%)	26 (79%)	0.303
Diabetes mellitus	7 (21%)	7 (21%)	0.999
Smoking	3 (9%)	9 (27%)	0.108
Alcohol abuse	0	0	0.999
Hypercholesterinemia	21 (64%)	19 (58%)	0.801
Previous cerebral infarction	3 (9%)	5 (15%)	0.708
Atrial fibrillation	24 (73%)	9 (27%)	< 0.001
Valvular heart disease	19 (58%)	14 (42%)	0.325
Coronary heart disease	7 (21%)	2 (6%)	0.148
Clinical and laboratory data at admission			
Systolic blood pressure (mmHg)	156 ± 20	154 ± 24	0.571
Diastolic blood pressure (mmHg)	86 ± 13	85 ± 14	0.726
Platelet count (G/L)	207 ± 59	254 ± 112	0.037
Pulse (times/min)	77 ± 19	83 ± 16	0.162
Creatinine (mg/dl)	1.05 ± 0.54	1.07 ± 0.89	0.943
HbA1c (%)	5.9 ± 0.7	6.3 ± 1.7	0.342
Low-density lipoprotein (mg/dl)	106 ± 33	130 ± 40	0.017
High-density lipoprotein (mg/dl)	49 ± 15	52 ± 19	0.735

BMI Body mass index, FFMF Fat-free muscle fraction, TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale, NIHSS National Institute of Health Stroke Scale, mRS Modified Rankin Scale, ASPECTS Alberta Stroke Program Early CT Score

who underwent endovascular treatment with mechanical thrombectomy with or without prior systemic thrombolysis. Our findings suggest an association between CT-derived FFMF and patient outcome assessed by established clinical scores of neurological disabilities.

Recent advances in stroke care, particularly, targeted endovascular reperfusion therapies have reduced mortality and improved patient outcomes [2, 4, 19].

Pre-interventional imaging plays a key role in current guidelines for interventional and thrombolytic treatment decisions [19]. However, currently widely used prognostic scores for stroke outcome prediction based on clinical data may not be suitable for all cohorts due to interobserver variability, differences in racial/ethnic groups, and unknown patient background and clinical data. Therefore, more objective tools for outcome

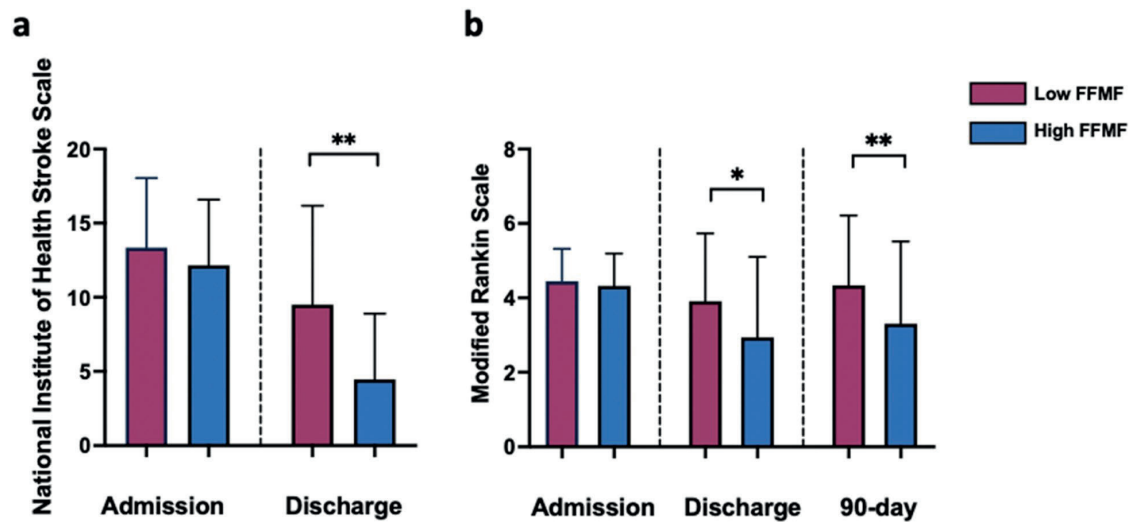


Fig. 3 Column graphs showing the National Institute of Health Stroke Scale (a) and the modified Rankin Scale (b) in the group of patients with low and high fat-free muscle fraction (FFMF) on admission, discharge and after 3 months. Data are presented as mean with standard deviation error bars. *, ** represents significance levels of pairwise comparisons with P values of ≤ 0.05 and ≤ 0.01 , respectively. P values were obtained using U Mann-Whitney test. FFMF: Fat-free muscle fraction

Table 2 Data of CT-derived muscle composition analysis of patients with low and high fat-free muscle fraction (FFMF)

Variable	Low FFMF (n = 33)	High FFMF (n = 33)	P value
Total skeletal muscle compartment area (cm ²)	40.9 ± 7.1	38.7 ± 8.8	0.275
Skeletal muscle area (cm ²)	34.2 ± 5.7	33.9 ± 7.8	0.825
Fatty muscle area (cm ²)	13.5 ± 3.8	6.8 ± 2.1	< 0.001
Mean muscle attenuation (HU)	32.8 ± 6.9	46.4 ± 6.2	< 0.001
Fat-free muscle fraction (%)	60.1 ± 10.8	79.5 ± 5.3	< 0.001

FFMF Fat-free muscle fraction, HU Hounsfield units

prediction, which are simply to incorporate into clinical routine are needed.

Sarcopenia is one of the main markers of muscle quality and is known to be associated with adverse health outcomes [20, 21]. However, according to current guidelines low muscle strength is a principal determinant of sarcopenia, which overtakes the role of low muscle mass [12]. Therefore, functional tests are required for the assessment of sarcopenia. Skeletal muscle fat infiltration is another key marker of muscle quality and the impact of poor muscle quality on patient outcome in different pathologies has been investigated in previous studies. In particular, CT-derived assessment of fatty muscle degeneration as a part of opportunistic body composition analysis is shown to be an independent tool for outcome prediction, e.g., in cancer survivors [22, 23], in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement [11], after venovenous extracorporeal membrane oxygenation

[5], with inflammatory bowel disease [7], coronavirus disease [8] and others [9]. There are also studies investigating myosteatosis in association with stroke, in particular after stroke ("stroke-related") as a consequence of functional disability using different functional tests and imaging modalities [24–26]. However, relations between myosteatosis, assessed directly by cervical FFMF derived from diagnostic CT scan as a general fitness biomarker at the time of stroke has not been under investigation yet.

Our study results show that regardless of similar baseline anthropometric and demographic characteristics, pre-stroke disability, and comparable severity of global and neurological disability on admission, patients with low FFMF demonstrated a worse clinical outcome and were more likely to have persistent neurological disabilities on discharge and after 3 months. It is worth mentioning that with the only exception of atrial fibrillation ($P < 0.001$) all other major risk factors for stroke

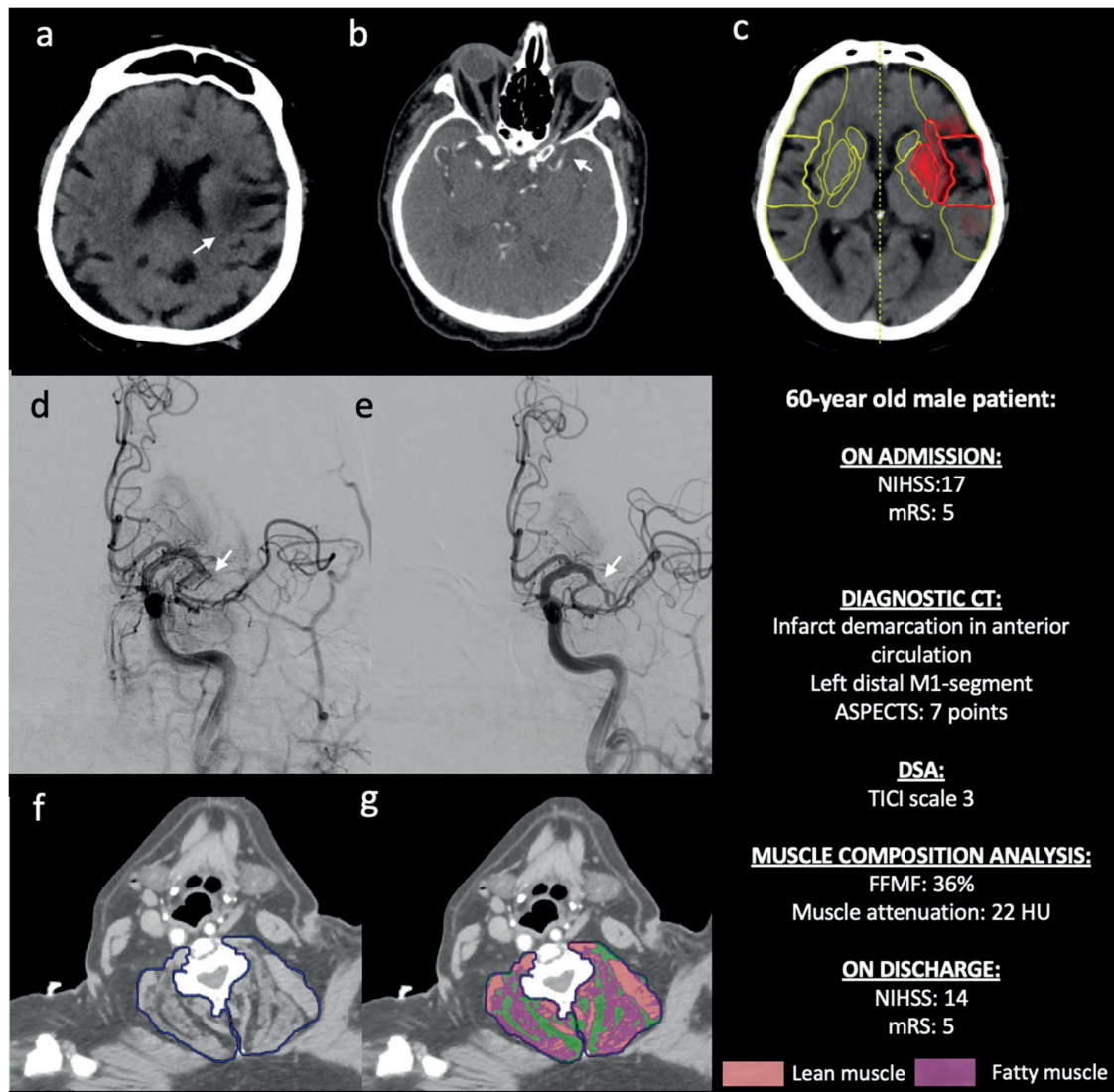


Fig. 4 Representative images of a 60-year-old male patient with a low fat-free muscle fraction of 36% and ischemic stroke by left middle cerebral artery occlusion. Non-enhanced CT scan (**a**) demonstrates beginning infarct area demarcation (white arrow) in the anterior circulation due to occlusion of the distal M1 segment of the left middle cerebral artery (white arrow, **b**). Additional analysis of computer-assisted early ischemic changes revealed an ASPECT score of 7 (**c**). The patient underwent systemic thrombolysis and successful endovascular intervention with mechanical thrombectomy and complete recanalization (TICI scale 3) (white arrows, **d** and **e**). Images **f** and **g** visualize the assessment of skeletal muscle fat infiltration as previously described

under investigation (arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, hypercholesterolemia, coronary heart disease, etc.) were also similar in the both groups. This might have an influence on our study results, especially in patients who underwent systemic thrombolysis prior to endovascular thrombectomy [27]. However, according to other studies no differences in outcome between

large vessel occlusion stroke patients with and without atrial fibrillation were demonstrated [28]. Notably, postinterventional results after early recanalization with endovascular thrombectomy were similar in both groups ($P = 0.671$). In fact, in the group of patients with high FFMF, recanalization failed in slightly more cases (12% vs. 9%), which, however, had also no influence on general

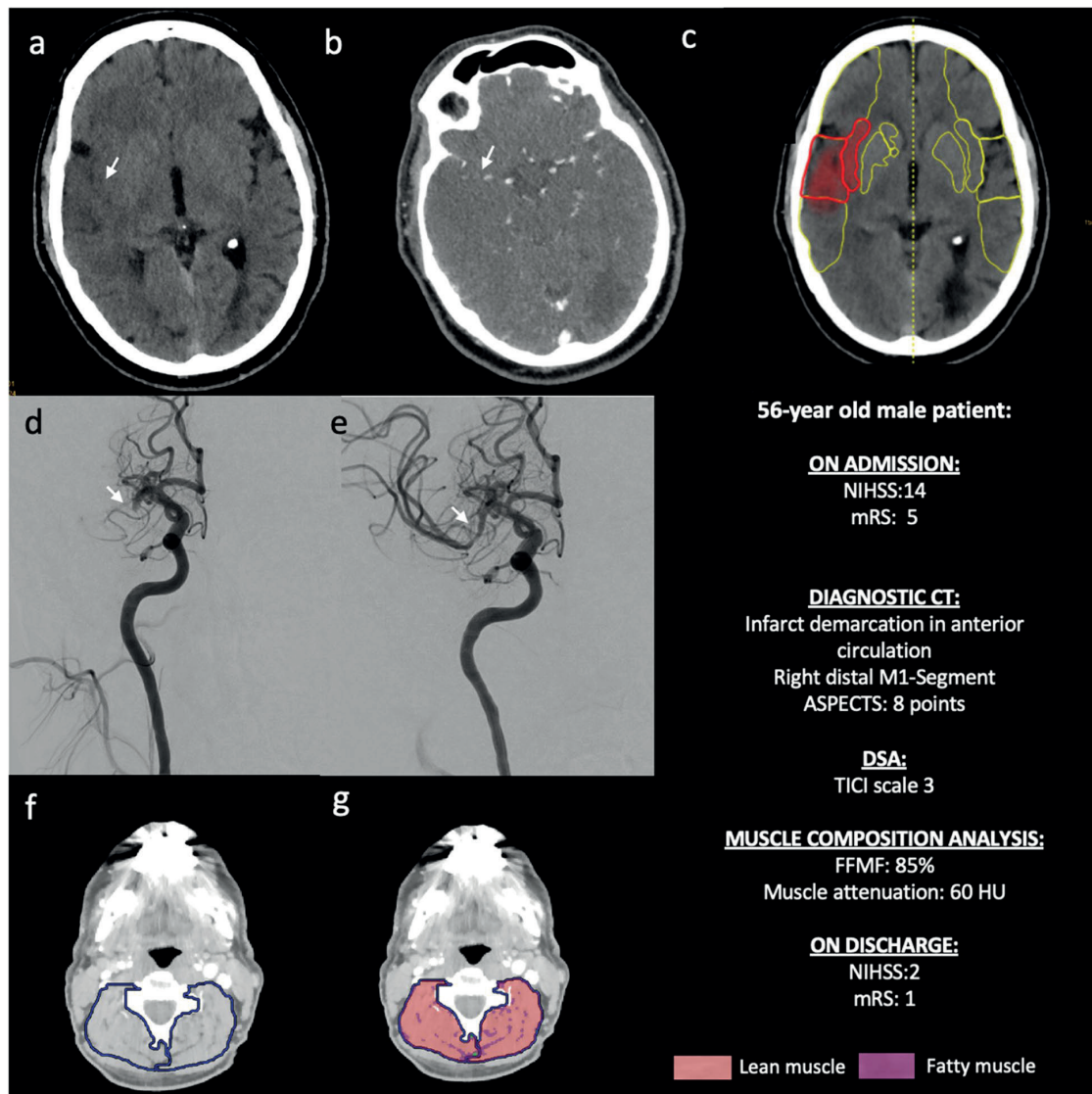


Fig. 5 Representative images of a 56-year-old male patient with a high fat-free muscle fraction of 85% and ischemic stroke by right cerebral artery occlusion. Non-enhanced CT scan (**a**) demonstrates beginning infarct area demarcation (white arrow) in the anterior circulation due to occlusion of the distal M1 segment of the right middle cerebral artery (white arrow, **b**). Additional analysis of computer-assisted early ischemic changes revealed an ASPECT score of 8 (**c**). The patient underwent systemic thrombolysis and successful endovascular intervention with mechanical thrombectomy with complete recanalization (TICI scale 3) (white arrows, **d** and **e**). Images **f** and **g** visualize the assessment of skeletal muscle fat infiltration as previously described

outcome in the whole group. These findings are consistent with the existing literature but in case of sarcopenia. Sarcopenia is proven to be related to adverse outcomes in stroke patients [29–32]. However, in previous studies for the assessment of sarcopenia additional measurements were performed (e.g., assessment of the muscle strength,

limb and/or body skeletal muscles, functional tests, etc.), which is not always possible in an acute stroke setting.

In this study, we therefore suggest the use of cervical FFME, representing an objective measure of lean skeletal muscle mass, as a promising new “imaging-based biomarker” in patients with acute ischemic stroke. The

potentially outstanding value of FFMF is underscored by the fact that, in contrast to other frailty scores, it is quick and easy to assess from routine pre-interventional diagnostic imaging. Furthermore, there is a growing interest in opportunistic assessment of muscle composition from cross sectional imaging, also in large patient cohorts, which makes its assessment interesting for automated applications with the help of machine learning. In fact, end-to-end automated deep learning pipelines for large-scale opportunistic assessment of body composition metrics in clinical routine already exist and could be easily developed also for cervical applications [33]. In this regard, FFMF assessment would provide a quantitative marker of muscle quality, which is independent of human-related factors, anthropometric, and demographic characteristics and could be also derived from clinical CT data without additional costs.

Our study has several limitations. First, due to the retrospective nature of the study, all clinical data, including preexisting conditions, symptom onset and risk factors, were retrieved from electronic medical records and, therefore, a possible underestimation of this data due to omissions in reporting cannot be fully excluded. Second, due to the relatively small sample size we did not perform regression analyses for the outcome assessment. This should, however, be performed in upcoming larger studies. Furthermore, no follow-ups and longitudinal assessment of outcome data over a longer period was performed. Another limitation of our study is that we did not compare CT-derived cervical FFMF to that derived from other modalities for the assessment of myosteatosis (e.g., ultrasonography or MRI). However, this was beyond the scope of our explorative study and assessment of myosteatosis is no standard of care in patients with acute ischemic stroke. Another limitation of our study is that we did not perform body composition analysis of other muscle regions. The loss of some other muscle types and groups (e.g., “fast twitch” anterior thigh muscles) are especially known to be associated with aging and first affected by sarcopenia (another crucial marker of muscle quality and function associated with adverse outcomes). However, whole-body CT scans for assessment of other muscles groups were not available for body composition analysis in our stroke cohort.

In conclusion, this is the first study indicating an association between CT-derived cervical FFMF and patient outcome after acute ischemic stroke. In the future, FFMF might be helpful in the assessment of body composition in the clinical setting of acute ischemic stroke, particularly as a prognostic marker for functional recovery. This study may also motivate further prospective and longitudinal studies on a larger population to investigate the role of CT-derived cervical FFMF as a potential

new imaging-based biomarker for outcome prediction in stroke patients. Another possible important point for future studies could be the investigation of associations between neurological outcome scores and muscle quality markers of other muscle groups.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

N.M., J.A.L., L.K. and C.K. guarantors of integrity of entire study, contributed substantially to data acquisition, analysis, and interpretation; N.M. and J.A.L. wrote the main manuscript text and prepared the figures and tables; all authors manuscript drafting or manuscript revision for important intellectual content; all authors approval of final version of submitted manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The presented study was approved by the Institutional Review Board of the University of Bonn and hence all methods were performed in compliance with the ethical standards set in the 1964 Declaration of Helsinki as well as its later amendments. The requirement for written informed consent was waived by the Institutional Review Board.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

C.K. and J.R. are members of the European Reference Network on Rare Neuromuscular Diseases ERN EURO-NMD. ERN EURO-NMD had no influence on study conceptualization and design, collection and analysis of the data, manuscript preparation as well as the decision to publish. The remaining authors have no competing interests to declare that are relevant to the content of this article.

Author details

¹Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany. ²Quantitative Imaging Lab Bonn (QILaB), Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany. ³Department of Neurology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany. ⁴Radiologische Allianz, Andreas-Knack-Ring 16, 22307 Hamburg, Germany. ⁵Department of Neuroradiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany.

Received: 13 May 2022 Accepted: 19 February 2023

Published online: 28 February 2023

References

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. 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;20:795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
2. Navis A, Garcia-Santibanez R, Skliut M. Epidemiology and outcomes of ischemic stroke and transient ischemic attack in the adult and geriatric population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:84–9. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.013>.
3. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and

- synthesis. *Stroke*. 2007;38:1091–6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6>.
4. Falk-Delgado A, Kuntze Söderqvist Å, Fransén J, et al. Improved clinical outcome 3 months after endovascular treatment, including thrombectomy, in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:665–70. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011835>.
 5. Faron A, Kreyer S, Sprinkart AM, et al. CT fatty muscle fraction as a new parameter for muscle quality assessment predicts outcome in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep*. 2020;10:22391. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79495-5>.
 6. Reinders I, Murphy RA, Brouwer IA, et al. Muscle quality and Myosteatosis: novel associations with mortality risk: the age, gene/environment susceptibility (AGES)-Reykjavik study. *Am J Epidemiol*. 2016;183:53–60. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv153>.
 7. O'Brien S, Kavanagh RG, Carey BW, et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on postoperative outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Radiol Exp*. 2018;2:37. <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0072-3>.
 8. Yi X, Liu H, Zhu L, et al. Myosteatosis predicting risk of transition to severe COVID-19 infection. *Clin Nutr*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.05.031>.
 9. Morel A, Ouamri Y, Canoui-Poitrine F, et al. Myosteatosis as an independent risk factor for mortality after kidney allograft transplantation: a retrospective cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13:386–96. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12853>.
 10. Wang LH, Shaw DWW, Faino A, et al. Longitudinal study of MRI and functional outcome measures in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22:262. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04134-7>.
 11. Luetkens JA, Faron A, Geissler HL, et al. Opportunistic computed tomography imaging for the assessment of fatty muscle fraction predicts outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2020;141:234–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042927>.
 12. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
 13. Clark DJ, Fielding RA. Neuromuscular contributions to age-related weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:41–7. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr041>.
 14. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, 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;44:2064–89. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>.
 15. Faron A, Sprinkart AM, Pieper CC, et al. Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: outcome prediction with MRI derived fat-free muscle area. *Eur J Radiol*. 2020;125:108889. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108889>.
 16. Faron A, Pieper CC, Schmeel FC, et al. Fat-free muscle area measured by magnetic resonance imaging predicts overall survival of patients undergoing radioembolization of colorectal cancer liver metastases. *Eur Radiol*. 2019;29:4709–17. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5976-z>.
 17. Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210:489–97. <https://doi.org/10.1111/apha.12224>.
 18. Nowak S, Faron A, Luetkens JA, et al. Fully automated segmentation of connective tissue compartments for CT-based body composition analysis: a deep learning approach. *Investig Radiol*. 2020;55:357–66. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000647>.
 19. Berlet MH, Stambo GW, Kelley M, et al. Does modern ischemic stroke therapy in a large community-based dedicated stroke center improve clinical outcomes? A two-year retrospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:869–78. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.016>.
 20. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:28–36. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12048>.
 21. Bone AE, Hepgul N, Kon S, et al. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. 2017;14:85–99. <https://doi.org/10.1177/1479972316679664>.
 22. Akahori T, Shio M, Kinoshita S, et al. Prognostic significance of muscle attenuation in pancreatic Cancer patients treated with neoadjuvant Chemoradiotherapy. *World J Surg*. 2015;39:2975–82. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3205-3>.
 23. Yamashita S, Iwahashi Y, Miyai H, et al. Myosteatosis as a novel prognostic biomarker after radical cystectomy for bladder cancer. *Sci Rep*. 2020;10:22146. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79340-9>.
 24. English C, McLennan H, Thoirs K, et al. Loss of skeletal muscle mass after stroke: a systematic review. *Int J Stroke*. 2010;5:395–402. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00467.x>.
 25. Ryan AS, Dobrovolsky CL, Smith GV, et al. Hemiparetic muscle atrophy and increased intramuscular fat in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:1703–7. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.36399>.
 26. D'Souza A, Bolsterlee B, Herbert RD. Intramuscular fat in the medial gastrocnemius muscle of people who have had a stroke. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00613>.
 27. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, et al. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke*. 2013;44:99–104. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.676551>.
 28. Smaal JA, De Ridder IR, Heshmatollah A, et al. Effect of atrial fibrillation on endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke. A meta-analysis of individual patient data from six randomised trials: results from the HERMES collaboration. *Eur Stroke J*. 2020;5:245–51. <https://doi.org/10.1177/2396987320923447>.
 29. Su Y, Yuki M, Otsuki M. Prevalence of stroke-related sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:105092. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105092>.
 30. Matsushita T, Nishioka S, Taguchi S, et al. Effect of improvement in sarcopenia on functional and discharge outcomes in stroke rehabilitation patients. *Nutrients*. 2021;13. <https://doi.org/10.3390/nu13072192>.
 31. Ohyama K, Watanabe M, Nosaki Y, et al. Correlation between skeletal muscle mass deficit and poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:104623. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104623>.
 32. Su JJ, Li Y, Chen L. The association between sarcopenia and the physical function of patients with stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Rehab Therapy*. 2021;3:5–12. <https://doi.org/10.29245/2767-5122/2021/1.1123>.
 33. Nowak S, Theis M, Wichtmann BD, et al. End-to-end automated body composition analyses with integrated quality control for opportunistic assessment of sarcopenia in CT. *Eur Radiol*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08313-x>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



3. Danksagung

Als erstes möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. C. Kornblum herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas, die fachliche Expertise und allzeit freundliche und geduldige Betreuung danken.

Ebenso gilt mein besonderer Dank meinem Zweitbetreuer PD Dr. Luetkens und Frau Dr. Mesropyan, welche mir beide mit genauso zuverlässiger und fachlich kompetenter Beratung jederzeit zur Seite standen.

Zudem danke ich herzlich Herrn Dr. Bode für die Übermittlung der Daten aus neurologischen Datenbanken, ohne die diese Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Von ganzem Herzen danke ich zuletzt meinen Eltern Sabine Khorsandian und Dr. Christoph Khorsandian. Ohne ihre bedingungslose Unterstützung wären Studium und Promotion nicht möglich gewesen.