

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Prof. Dr. med. Jens Fiehler

## **Einfluss neuer bildgebender Biomarker für Kollateralen auf die frühe Ödemprogression bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall im Rahmen eines großen Gefäßverschlusses der vorderen Zirkulation**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin/Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Michel Carl Krämer

aus Geldern

Hamburg 2023

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 31.05.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Robert Schulz**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Tobias Faizy**

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Der ischämische Schlaganfall .....	6
1.1.1	Definition .....	6
1.1.2	Epidemiologie.....	7
1.1.3	Ätiologie .....	8
1.1.4	Zerebrale Blutversorgung.....	9
1.1.5	Diagnostik.....	10
1.1.6	Therapie .....	11
1.2	Einführung in den wissenschaftlichen Kontext .....	13
1.2.1	Bedeutung des Ödems .....	13
1.2.2	Bedeutung der Kollateralen .....	17
1.3	Fragestellung .....	18
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Patienten .....	20
2.2	Bildgebungsanalyse .....	22
2.2.1	Die native craniale Computertomographie (NCCT) .....	22
2.2.2	Die cranielle Computertomographie-Angiographie (CTA) .....	24
2.2.3	Die cranielle Computertomographie-Perfusion (CTP) .....	25
2.3	Klinische Ergebnis.....	27
2.4	Statistische Auswertung.....	27
3	Ergebnisse .....	29
3.1	Charakteristika des Patientenkollektivs .....	29
3.2	Prognostischer Einfluss der kollateralen Biomarker auf die frühe Ödemprogression .....	33
3.2.1	COVES als Prädiktor für EPR .....	33
3.2.2	HIR als Prädiktor für EPR .....	38
3.3	Beispielpatienten .....	41
4	Diskussion.....	42
4.1	Interpretation der Ergebnisse des VO.....	43
4.2	Interpretation der Ergebnisse des HIR .....	45
4.3	Limitationen .....	47
4.4	Schlussfolgerung .....	49
5	Zusammenfassung.....	51

6	Abstract .....	52
7	Abkürzungsverzeichnis .....	53
8	Abbildungsverzeichnis.....	54
9	Tabellenverzeichnis .....	54
10	Literaturverzeichnis.....	54
11	Danksagung .....	61
12	Lebenslauf .....	62
13	Eidesstattliche Versicherung.....	63

In der folgenden Arbeit ist aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen weiblich, männlich und divers (w/m/d) verzichtet worden. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

# 1 Einleitung

Diese Arbeit thematisiert akute ischämische Schlaganfälle, deren Ätiologie ein embolisches oder thromboembolisches Ereignis eines großen Gefäßes der vorderen Hirnzirkulation ist. Die Pathophysiologie des Schlaganfalls liegt im Fokus. Die Nährstoffunterversorgung, des distal des Verschlusses gelegenen Hirngewebes, kann zu irreversiblen Hirnschäden führen. Kleinste Blutgefäße, die den großen Verschluss umgehen und das distale Gewebe noch versorgen können, so genannte Kollateralgefäße, sind ein entscheidender Faktor für die Überlebensfähigkeit des Hirngewebes (Bang et al., 2011). Die Darstellung und Bewertung der Kollateralgefäße stellt einen entscheidenden Schritt in der Befundung des Schlaganfalls dar, der für die Einleitung der Therapie des Schlaganfalls von essentieller Bedeutung ist (Bang et al., 2011, Boers et al., 2017). Das ischämische Hirnödem, welches einen pathophysiologischen Mechanismus im Verlauf eines akuten Schlaganfalls beschreibt (Dirnagl et al., 1999) ist ein wichtiger Messwert für die Schädigung des Hirngewebes durch die oben beschriebene Mangelversorgung des Hirngewebes. Das Ödem elaboriert eine Kaskade, bei der im Rahmen einer Ischämie zunächst die Blut-Hirn-Schranke (BHS) durch Wasserumlagerung im Gehirn gestört und im Anschluss überwunden wird (Hawkins and Davis, 2005). Infolgedessen entsteht durch einen Wasserimport ein erhöhter intrakranieller Druck, welcher Schäden direkt an Neuronen und der Gewebepfusion provoziert (Rosenberg, 1999).

Die verstärkte Entwicklung von Hirnödemen ist somit zwangsläufig mit einer anhaltenden kritischen Hypoperfusion verbunden. Es wurde festgestellt, dass eine ausgedehnte Ödembildung trotz erfolgreicher endovaskulärer Behandlung mit schlechten klinischen Ergebnissen und dem Auftreten eines malignen Infarkts verbunden ist (Broocks et al., 2019a, Broocks et al., 2018b, Nawabi et al., 2019a). Daher könnte eine angemessene und zuverlässige Bewertung des Hirnödems große Auswirkungen auf die Behandlungstriage bei

Schlaganfallpatienten haben. Hierbei könnte neben der arteriellen auch die Klassifizierung venöser Kollateralen die zerebrale Gewebepfusion vervollständigen, da ein Zusammenhang mit erhöhter Nettowasseraufnahme (engl. „net-water-uptake“ [NWU]) im Rahmen eines ischämischen Schlaganfalls bereits beschrieben wurde (Liebeskind, 2003, Faizy et al., 2021c).

In dieser Arbeit werden die venösen Ausfluss-Profile (engl. „venous outflow profiles“, [VO]) und das Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis (engl. „hypoperfusion intensity ratio“ [HIR]) als neue Biomarker der Hirnkollateralen mittels computertomographischer Bildgebung untersucht und ihre prognostische Qualität für das ischämische Hirnödem evaluiert. Ziel ist es, dass Patienten, die zu einer schnellen Progression des Hirnödems neigen, frühzeitig identifiziert und dementsprechend individuell optimiert behandelt werden können. Es wird hypothesiert, dass Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und einem Verschluss einer großen zerebralen hirnversorgenden Arterie ein höheres Ödembildungspotenzial und ein schlechterer klinischer Outcome haben, wenn gleichzeitig ein schlechtes zerebrales HIR und ein schlechter kortikaler venöser Ausfluss während der Ischämie vorliegt.

## **1.1 Der ischämische Schlaganfall**

### **1.1.1 Definition**

Der Schlaganfall ist per Definition der World Health Organization (WHO) eine akute neurologische Funktionsstörung, welche durch eine plötzlich auftretende Schädigung von Hirnarealen auftritt. Von einem Schlaganfall spricht man, wenn die neurologischen Symptome länger als 24 Stunden anhalten, zum Tod führen oder klinisch eine Ursache im Gefäßsystem diagnostizierbar ist. Der Begriff fasst dabei verschiedene Gruppen von zerebrovaskulären Krankheiten zusammen, dabei kann es sich sowohl um einen Gefäßverschluss (ischämischer Schlaganfall) als auch eine Hirnblutung (hämorrhagischer Schlaganfall) handeln (ICD-10: I60 – I69, WHO 2019). Leitsymptome einer akut zerebralen Durchblutungsstörung im arteriellen

Stromgebiet sind beispielhaft Sprach- und Sehstörungen oder Hemiparesen mit charakteristisch plötzlichem Auftreten. Des Weiteren sind unterschiedlichste Beeinträchtigungen abhängig vom Ort der Läsion möglich.

### **1.1.2 Epidemiologie**

In Deutschland zählt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Stand 2019 rund 270.000 Schlaganfälle pro Jahr. Davon entsprechen 87 % aller Schlaganfälle akut ischämischen Infarkten (Go et al., 2013). Unter den Todesursachen stellt der Schlaganfall und dessen Folgen weltweit die zweithäufigste Ursache dar (Naghavi et al., 2017). Zusätzlich erleiden etwa 40 % in Folge eines Schlaganfalls eine chronische Behinderung, was ca. 700.000 Menschen in Deutschland entspricht. Dies geht aus dem 2014/2015 erhobenen 12-Monats-Prävalenz Fragebogen (GEDA 2014/2015-EHIS) des Robert Koch-Institutes hervor. Eine weitere epidemiologische Erkenntnis dieses Fragebogens ist, dass 50 % der Schlaganfälle bei über 75-jährigen auftreten (Foerch et al., 2008). Diese Daten belegen die Relevanz der Prävention, Diagnostik und Therapie von Schlaganfällen in der Gesellschaft. Das durch den akuten Schlaganfall bedingte Hirnödem ist eines von mehreren Ansatzpunkten, die Erkrankung quantifizierbar zu machen und soll in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden, um prognostizierende Faktoren des Schlaganfalls zu ermitteln.

Obwohl die Sterblichkeits- sowie Neuerkrankungsraten des Schlaganfalls in den westlichen hochentwickelten Ländern seit vielen Jahren sinken, wird die Risikogruppe durch den demografischen Wandel zukünftig wachsen und umfangreichere Gesellschaftsgruppen betreffen. Daraus ergibt sich ein massives Gesundheitsproblem, welches eine erhebliche Belastung für weltweite Gesundheitssysteme darstellt. Eine Studie aus dem Jahr 2006 bezog sich auf Basis der Daten des Erlanger Schlaganfallregisters auf die finanzielle Belastung der Gesellschaft durch den Schlaganfall und prognostizierte eine steigende Bedeutung der Prävention sowie der akuten Behandlung, um die Belastung von durchschnittlich 43.129 Euro

Kosten pro Schlaganfallpatient in Deutschland auf das Gesundheitssystem zu reduzieren (Kolominsky-Rabas et al., 2006).

### **1.1.3 Ätiologie**

Ein ischämischer Schlaganfall ist oft multifaktoriell begründet. Einige der Ursachen sollen im Folgenden aufgelistet und erläutert werden. Der wohl häufigste Grund für einen ischämischen Schlaganfall stellt die Makroangiopathie durch Atherosklerose dar. Davon betroffen sind oft extrakranielle Gefäße, wie die Halsschlagader (Arteria carotis communis), welche durch wachsende, fetthaltig Plaques an der Gefäßwand obliterieren. Eine zunehmende Verengung des Lumens (Stenose) kann so weit fortschreiten, dass die distale Blutversorgung nicht mehr gewährleistet werden kann, in diesem Fall spricht man von einem hämodynamischen Schlaganfall. Von einem thromboembolischen Schlaganfall spricht man, wenn ein gehirnversorgendes Gefäß durch einen Thrombus obliteriert, welcher durch eine Ruptur oder durch das Ablösen eines Plaques entstand. Risikofaktoren für die Atherosklerose sind typischerweise der Fettstoffwechsel, Rauchen, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus. Zusätzlich und nicht zu beeinflussen, stellen das männliche Geschlecht sowie ein steigendes Alter Risikofaktoren dar. Abzugrenzen ist das Krankheitsbild der Mikroangiopathie, bei der kleinere kardiale und zerebrale Gefäße durch arteriellen Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Vaskulitiden, CADASIL o.Ä. beschädigt werden und eine Ischämie hervorrufen. Eine ähnliche Inzidenz weisen Thromben aus dem Herzen auf. Diese werden meist durch absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern gebildet und lösen einen kardialen thromboembolischen Schlaganfall aus, falls sie ausgeschwemmt ein zerebrales Gefäß verschließen (Hennerici und Kern, 2017). Der Verschluss eines großen zerebralen Gefäßes führt sehr häufig zu einem schweren fokal neurologischen Defizit und kann nicht selten sogar lebensbedrohlich werden, wie beim s.g. malignen Schlaganfall, bei welchem es zu einer konsekutiven Einblutung des irreversibel geschädigten Hirnareals kommt.



#### 1.1.4 Zerebrale Blutversorgung

Arteriell wird das Gehirn in der vorderen und mittleren Schädelgrube von der Arteria carotis interna versorgt. Hirnabschnitte in der hinteren Schädelgrube werden von der Arteria vertebralis versorgt. So lässt sich die Versorgung des Gehirns in zwei Zirkulationen einteilen, die vordere Zirkulation gespeist von den paarigen Arteriae carotis internae und die hintere Zirkulation versorgt durch die paarigen Arteriae vertebrales. Das „Karotis-T“ bezeichnet die Stelle, an der die Endäste der Arteria carotis interna, distal des Canalis caroticus, intrakraniell abgehen und sich in die Arteria cerebri anterior (ACA) und die Arteria cerebri media (MCA) aufteilt. Zusammen mit der Arteria cerebri posterior (PCA) aus der Arteria vertebralis, bilden die drei großen Gehirnarterien paarig einen „kreisförmigen“ arteriellen Gefäßring (Circulus arteriosus cerebri oder Circulus Willisii) zur Versorgung des Großhirns. Er gehört zu den extrazerebralen Anastomosen. In vielen Fällen kann dieser eine Versorgung auch bei Minderdurchblutung eines Gefäßes garantieren. Die Blutversorgung des Gehirns wird durch ein umfangreiches Kollateral-Kreislaufsystem sichergestellt. Zerebrale Kollateralen sind vaskuläre Redundanzen im zerebralen Kreislauf, die den Blutfluss zum ischämischen Gewebe teilweise aufrechterhalten können, wenn die primären Leitungen blockiert sind. Nach dem Verschluss einer Hirnarterie ermöglichen Anastomosen, die die distalen Segmente der MCA mit distalen Ästen der ACA und PCA verbinden (bekannt als leptomeningeale oder piale Kollateralen), einen teilweise aufrechterhaltenden Blutfluss in der ischämischen Penumbra und verzögern oder verhindern den Infarkt. Der Kollateral-Kreislauf funktioniert als Umgehungskreislauf parallel zum Hauptgefäß um Stenosen zu kompensieren. Die kollaterale Zirkulation variiert jedoch drastisch zwischen den Individuen, wodurch das Ausmaß und die Qualität der Kollateralen ein signifikanter Prädiktor für die Schwere des Schlaganfalls und die Rekanalisationsrate ist (Kimmel et al., 2019, Broocks et al., 2020a, Jansen et al., 2018). Kollaterale Therapeutika versuchen diese vaskulären Redundanzen zu nutzen, indem sie den Blutfluss durch die pialen Kollateralen verbessern, um Ischämie und Hirnschäden nach zerebralem Arterienverschluss zu reduzieren. Während Therapien zur Verbesserung des

kollateralen Flusses noch relativ junge neuroprotektive Strategien sind, zeigen experimentelle Therapien, wie inhaliertes NO oder elektrische Stimulation des parasympathischen Ganglion sphenopalatinum, vielversprechende Ergebnisse, die potenziell die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls verbessern können (Winship, 2015).

### **1.1.5 Diagnostik**

Um in einer akuten Situation zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall zu differenzieren und die Therapiemöglichkeiten zu evaluieren, ist eine möglichst frühzeitige zerebrale Bildgebung entscheidend. Dafür eignen sich die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT). Zu der neurosonologischen Diagnostik sollte zusätzlich eine Computertomographische Angiographie (CTA) zur Gefäßdarstellung erfolgen. Aus einer Meta-Analyse ging eine Spezifität von 80 % und eine Sensitivität von 95 % der Perfusions-CT (CTP) für die Erkennung eines ischämischen Schlaganfalls hervor (Biesbroek et al., 2013), womit der Nutzen der CTP-Diagnostik belegt wurde. Da in vielen Kliniken CT Geräte verglichen mit MRT Geräten ausreichender zur Verfügung stehen, die Untersuchung wesentlich zeiteffizienter ist und weniger Kontraindikationen aufweist, hat sich das CT zur Diagnostik durchgesetzt. Die kontrastmittelfreie cerebrale CT Untersuchung (native craniale Computertomographie [NCCT]), die als Nativaufnahme eine Blutung ausschließen kann und dem geübten Untersucher erste Frühzeichen einer Ischämie andeutet, wird mit einer CTA sowie einer CTP kombiniert und als multimodale CT Untersuchung bezeichnet. Mittels moderner Mehrschicht-CT-Geräte können diese Modalitäten inklusive der Auswertung innerhalb von 15 Minuten durchgeführt werden. Diese ermöglichen eine verlässliche Darstellung des ischämischen Areal, stellen Verschlüsse und Stenosen dar und unterscheiden zwischen irreversibel und reversibel geschädigtem Gewebe (Handschu et al., 2004). Nachteilig werden die hohe Strahlenbelastung und der obligatorische, jodhaltige Kontrastmittelbolus angesehen. Weitere radiologische Details sind im Abschnitt Bilddarstellung im Material und Methoden Teil aufgeführt.

### 1.1.6 Therapie

Das National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) hat 1996 das Konzept „Time is brain“ vorgestellt, es sagt aus, dass Nervengewebe bei einem Schlaganfall in Abhängigkeit der Zeit irreversibel verloren geht (Saver, 2006). Das NINDS gab Zeitvorgaben für die Schlaganfallbehandlung an, die die Dringlichkeit der sofortigen Untersuchung und Therapie unterstreichen. Die schnelle und effiziente Diagnostik stellt noch heute den Goldstandard für eine erfolgreiche Therapie dar, daher ist idealerweise die zeitnahe Einlieferung in eine spezialisierte Schlaganfallstation (stroke unit) bei Verdacht auf einen Schlaganfall entscheidend. Die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft (DSG) definiert die Struktur und die Prozesse in einer stroke unit. Primär sollte der Fokus auf die Sicherung der Vitalwerte und die Durchführung der Anamnese gelegt werden. Die klinische Ausprägung und der Schlaganfallschweregrad wird meist anhand des „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) beurteilt. Dieser verteilt Punkte für 13 Befunde im Bereich Motorik, Sensibilität, Bewusstsein, Sprache, Neglect und Koordination, welche in Summe auf einer Skala den Schlaganfallschweregrad bezeichnen (Kwah and Diong, 2014). Eine Laboruntersuchung, ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und die Messung der Sauerstoffsättigung gehören ebenfalls zur primären Befunderhebung. Die Zeitvorgaben des NINDS empfehlen eine neuroradiologische Bildgebung in den ersten 25 Minuten, die DSG empfiehlt maximal 90 Minuten zwischen dem Eintreffen in der Klinik und der Leistenpunktion zum Beginn der Angiographie verstreichen zu lassen („door-to-groin time“).

Das Grundprinzip der Therapie ist, den zerebralen Blutfluss des minderdurchbluteten überlebensfähigen Hirngewebes (Penumbra) nach einem ischämischen Schlaganfall wiederherzustellen (Reperfusionstherapie) und die reversibel geschädigte Penumbra vor dem Übergang in eine irreversible Schädigung zu bewahren. Dabei korreliert der klinische Zustand des Patienten nach der Reperfusionstherapie mit dem Erfolg der endovaskulären Behandlung (Berkhemer et al., 2015, Rha and Saver, 2007).

Das 2015 in dem Leitfaden der DSG empfohlene Standardtherapieverfahren zur Behandlung eines ischämischen Schlaganfalls, ist die intravenöse Thrombolyse (IVT) im Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Gewebespezifischer Plasminogenaktivator (recombinant tissue plasminogen activator [rtPA]) soll zur Auflösung des Thrombus führen. Allerdings wird das Risiko der Blutungskomplikation durch die systemische Hemmung der Blutgerinnung erhöht und die Erfolgswahrscheinlichkeit ist bei Patienten mit einem Verschluss eines größeren Gefäßes nur gering (Schwab, 2015). Daher hat sich die Therapie zur Verringerung des Risikos weiter zur lokalen intraarteriellen Thrombolyse (IAT) entwickelt. Bei dieser Methode wird per Mikrokatheter das Medikament in den Thrombus appliziert. In der prospektiven PROACT II Studie wurden zwischen von 1996 bis 1998 180 Patienten randomisiert. Anhand der postoperativen Selbstständigkeit der Patienten, skaliert durch das klinische Ergebnis (engl. „modified Rankin Scale“ [mRS]), belegte die Studie die Effizienz der lokalen intraarteriellen Thrombolyse (Furlan et al., 1999).

Die mechanische Thrombektomie Therapie, welche seit über 30 Jahren beim akuten Schlaganfall eingesetzt wird und eine höhere Rekanalisationsrate im Vergleich zur Thrombolyse ermöglicht, erweist seit Einführung der Stentretreiver in zahlreichen Single-Center-Studien einen überwältigenden klinischen Erfolg (Berkhemer et al., 2015, Campbell et al., 2015). Um lyseresistente Thromben zu entfernen, wurde die mechanische Thrombektomie eingeführt, die zusammen mit der intraarteriellen Thrombolyse bereits in der ersten dafür konzipierten Studie (MERCİ-Studie) der US-amerikanischen Behörde für die Zulassung, Kontrolle und Überwachung von Arzneimitteln, Impfungen und Medizinprodukten (Food and Drug Administration [FDA]) eine Rekanalisationsrate von 69,5 % erreichte (Smith et al., 2008). Für eine sichere und effektive Thrombektomie werden basierend auf diesen Erfahrungen Stentretreiver verwendet. Dafür wird ein Führungsdraht über eine Leistenpunktion mittels Mikrokatheter über die Arterie femoralis communis in das arterielle Gefäßsystem eingeführt und bis hinter den Thrombus geführt. Der Katheter wird genutzt, um einen selbstexpandierenden Nitinolstent passieren zu lassen, welcher sich distal des Thrombus

auffaltet. Mit den Stentmaschen wird der Thrombus eingefangen, um zusammen über den Mikrokatheter, unter Aspiration über manuelles Abziehen einer Spritze (20-60ml) oder eine Aspirationspumpe, entfernt zu werden. Der Blutfluss in der Peripherie kann so wieder hergestellt werden (Schwab, 2015). Wird bei dem ersten Retrieving-Manöver das Gefäßsegment erfolgreich und vollständig rekanalisiert (engl. „first-pass-effect“ [FPE]), ist die Wahrscheinlichkeit auf ein erfolgreiches klinisches Ergebnis am größten (Zaidat et al., 2018). Zusätzlich haben die Autoren Flottmann et al. 2021 belegen können, dass die Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Ergebnis mit jedem für eine Reperfusion erforderlichen Rückholversuch abnimmt. Die Untersuchungen ergaben zusätzlich, dass ein Minimum von drei Reperusionsversuchen durchgeführt werden sollte (Flottmann et al., 2021). Mit der mechanischen Thrombektomie wurde 2009 eine erfolgreiche Rekanalisation bei 79,2 % aller Patienten erreicht, dabei entstand ein gutes klinische Ergebnis (mRS 0-2) in 57,9 % der Rekanalisationen (Pereira et al., 2013). Eine erfolgreiche Rekanalisation als primäres Ergebnis wurde durch den fünf-stufigen Grad der Rekanalisation (engl. „thrombolysis in cerebral infarction score“ [TICI Score]) klassifiziert. Die erhebliche Verbesserung des klinischen Ergebnis und den Rekanalisationsraten verglichen mit den ersten Thrombektomietechniken wurde in weiteren Studien bestätigt.

## **1.2 Einführung in den wissenschaftlichen Kontext**

### **1.2.1 Bedeutung des Ödems**

In Folge verschiedenster bereits aufgeführter Ätiologien kann es zu einem zerebralen Großgefäßverschluss der vorderen Hirnzirkulation kommen. Ein kausaler Zusammenhang besteht mit der nachfolgenden Nährstoffunterversorgung, wobei es zu einem schweren fokal neurologischen Defizit und der Bildung eines Hirnödems kommen kann. Im Folgenden werden

die klinischen Risikofaktoren aufgelistet, die mit der Entwicklung eines malignen Hirnödems in Verbindung gebracht werden (Hofmeijer et al., 2008, Dohmen et al., 2012):

Alter, Geschlecht, Schweregrad des Schlaganfalls bei der Aufnahme (NIHSS), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte oder Anamnese, erhöhte Blutglukosewerte, anatomische Anomalien des Circulus Willis, Blutgerinnsel in der Arteria carotis interna, ischämische Veränderungen die mehr als 50 % des MCA-Territoriums oder mehrerer Gefäßterritorien (vordere und/oder hintere Hirnarterien) betreffen.

Zu Beginn der zerebralen Ischämie bildet sich ein zytotoxisches Zellödem, welches zunächst keine Gewebeswellung erzeugt, da es lediglich eine Umlagerung von interstitieller Wassermasse darstellt und keine Zugabe von neuer Wassermasse zum Gehirn beinhaltet, was zu einer kolloidosmotischen Zellschwellung führt (d. h. ein zytotoxisches periinfarktäres Zellödem) (Quast et al., 1993). Als primär treibende Kraft für den Einstrom von ionischen Teilchen bildet das zytotoxische Zellödem ein vasogenes Ödem. Der aktive Natrium Transport der ATP abhängigen Natrium-Kalium-Pumpe bricht auf Grund des Ischämie bedingten Sauerstoffmangels zusammen. Das elektrische und osmotische Gleichgewicht aus primären (Natrium) und sekundären (Chlorid und Wasser) Treibern bricht infolgedessen ebenfalls zusammen (Macknight and Leaf, 1977). Die Ionen aus den interstitiellen Räumen diffundieren in das intrazelluläre Kompartiment. Albumin, Natrium, Immunglobulin und Dextran, für welche die BHS normalerweise undurchlässig ist, passieren nun die Endothelbarriere. Da die Anzahl der suspendierten Partikel osmotische Drücke des Blutes und des Liquors formen, erzeugen die treibenden Kräfte einen Flüssigkeitstransport (MacAulay and Zeuthen, 2010). Demnach fördern die neuen Gradienten von u.a. Natrium entlang der BHS den Einstrom von Wasser (d. h. ionisches Ödem). Das Ausmaß hängt von der hydraulischen und osmotischen Leitfähigkeit der BHS ab, die schon 1896 von Starling als „Permeabilitätspore“ bezeichnet wurde. Folglich entsteht ein vasogenes Ödem inklusive NWU (Broocks et al., 2020a). Dabei fließt Wasser

durch einfache Diffusion, passive wasserdurchlässige Poren wie transmembrane Wasserkanäle der Aquaporine-Familie, oder durch Ionttransporter wie den Glutamattransportern ein (MacAulay and Zeuthen, 2010). Der quantitative NWU Wert könnte als Indikator für das Risiko einer malignen Ödemprogression dienen, da die ischämische Wasseraufnahme beim akuten Schlaganfall ein zuverlässiger Indikator für das Läsionsalter ist und als Prädiktor für einen malignen Infarkt beschrieben wurde (Nawabi et al., 2019b).

Die Wasseraufnahme des Gewebes nach einem akuten ischämischen Schlaganfall durch einen großen Gefäßverschluss folgt einem charakteristischen Verlauf. In der folgenden Abbildung ist dieser visuell dargestellt.

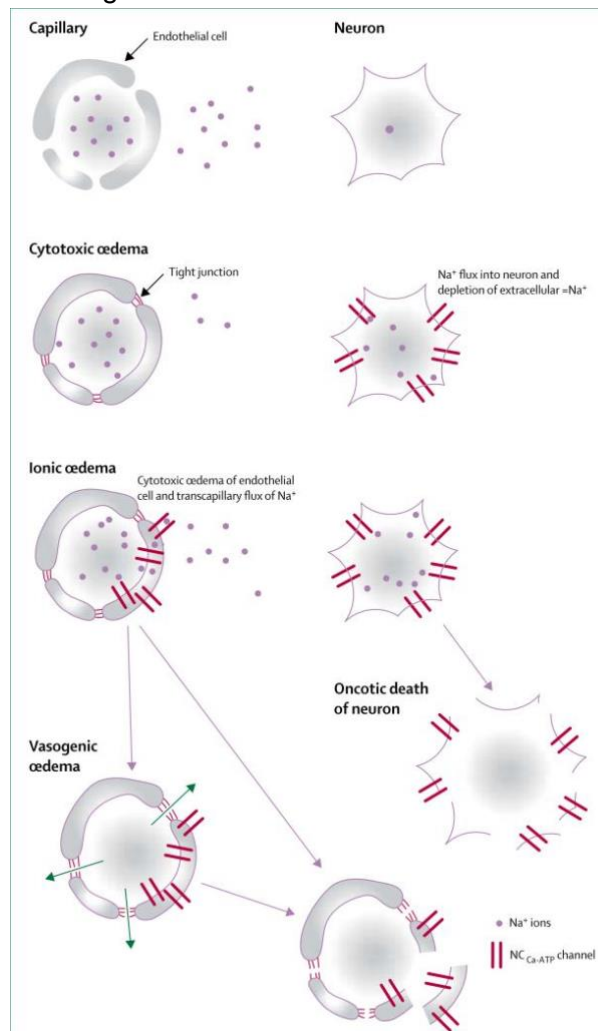


Abbildung 1: Illustration der Ödemprogression „Schematic diagram illustrating various types of edema progressing to hemorrhagic conversion“; Abbildung 5 aus „Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications“; im Lancet Neurol veröffentlicht 2007 von Dr J Marc

Bei großen, raumfordernden Infarkten kann ein fortschreitendes ischämisches Ödem zu schweren Komplikationen und einem malignen Masseneffekt mit einer Mortalität von bis zu 80 % führen (Berrouschot et al., 1998). Im Gegensatz zu einer intrakraniellen Blutung bleibt die strukturelle Integrität der Kapillaren während des vasogenen Ödems erhalten, so dass die Passage von Erythrozyten nicht möglich ist. Daher wird das vasogene Ödem am besten als zellfreies Blut-Ultrafiltrat, d. h. Plasma, betrachtet. Das ischämische Ödem wird lebensbedrohlich, sobald der intrakranielle Druck durch die Wasserzunahme den zerebralen Perfusionsdruck übersteigt, und die Hirndurchblutung reduziert wird (Wilson, 2016). Dabei ist es ganz unabhängig von der strukturellen Integrität der Kapillaren. Der Einfluss des hydrostatischen Drucks auf das vasogene Ödem hat direkte klinische Konsequenzen. Der systemische Blutdruck sollte therapeutisch hoch genug gehalten werden, um die Hirnperfusion aufrechtzuerhalten, wobei jedoch ein Überschuss die Ödembildung fördert. Außerdem muss zusätzlich der intrakranielle Druck niedrig genug gehalten werden, um die Gewebepfusion aufrechtzuerhalten, aber hoch genug, um dem Ödemeinstrom entgegenzuwirken (Durward et al., 1983). Die Optimierung dieser Parameter ist ein schwieriges, multifaktorielles Unterfangen, welches klinisch, soweit möglich, durch eine therapeutische Reperfusion und einen gestoppten pathologischen Prozess des vasogenen Ödems umgangen werden sollte. Eine erfolgreiche Gefäßrekanalisation führt zu einer signifikant reduzierten Bildung eines ischämischen Hirnödems, wobei der NWU Wert dazu dient die Therapieeffekte zu vergleichen (Broocks et al., 2020a).

Eine entscheidende Rolle zur Quantifizierung des Ausmaßes des ischämischen Hirnödems nimmt dabei die Gewebepfusion ein. Eine gut ausgeprägte Gewebepfusion kann die Nährstoffversorgung nach einem Großgefäßverschluss bis zu einem gewissen Grad aufrechterhalten und das Wachstum der ischämischen Hirnläsion minimieren. Ein suffizienter venöser Ausfluss der Gewebepfusion kann eine übermäßige NWU verhindern und das vasogene Hirnödem in Folge eines akuten ischämischen Schlaganfalls im Rahmen eines großen Gefäßverschlusses der vorderen Zirkulation (engl. „acute ischemic stroke due to large



vessel occlusion“ [AIS-LVO]) verzögern (Faizy et al., 2020, Faizy et al., 2021c). Dabei korreliert die Größe des Hirnödems mit der regionalen Hirnperfusion (Stokum et al., 2016). Um die Perfusion zu klassifizieren, finden in dieser Arbeit die venösen Ausfluss-Profile Verwendung und zusätzlich auch der arterielle Zufluss der Gewebepfusion Bedeutung und wird in dieser Arbeit mit dem HIR klassifiziert.

### **1.2.2 Bedeutung der Kollateralen**

Zerebrale Kollateralen sind vaskuläre Redundanzen im zerebralen Kreislauf, die den Blutfluss zum ischämischen Gewebe teilweise aufrechterhalten können, wenn der primäre Zufluss blockiert ist (Winship, 2015). Das Ausmaß des Kollateral-Flusses ist interindividuell sehr variabel. Infolgedessen ist auch die Geschwindigkeit des Infarktwachstums und der Hirnödempgression sehr unterschiedlich (Jung et al., 2017). Der Kollateral-Kreislauf spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der zerebralen Ischämie und die Aufrechterhaltung dieser schützenden Gefäßwege kann den Schweregrad der ischämischen Schädigung bestimmen (Liebeskind, 2003). Ein unzureichender Kollateral-Fluss wird bei der Behandlung des akuten Schlaganfalls mit einem schnelleren Wachstum der Infarkte und schlechteren klinischen Ergebnissen in Verbindung gebracht. So wurde beobachtet, dass ein größeres Infarktwachstum in der follow-up Aufnahme bei Patienten mit schlechten Kollateralen nach erfolgreicher Rekanalisation auftrat (Bang et al., 2011, Kimmel et al., 2019, Broocks et al., 2020b). Eine gute Kollateralisierung ist gleichwohl mit einem geringeren Infarktkernvolumen verbunden (Nannoni et al., 2019). Dies deutet auf eine wichtige Rolle der Kollateralen zur Prävention des frühen Gewebeverlustes und ihrer Bedeutung als Marker für die Penumbra hin.

Inzwischen sind viele Kollateral-Scores in der Literatur beschrieben, die jeweils unterschiedliche Aspekte der zerebralen Kollateralisierung berücksichtigen, (Rao et al., 2020, Higashida et al., 2003) ohne das eine Goldstandard für die CT-basierte Kollateral-Beurteilung

festgelegt wurde (Seker et al., 2020). Neben arteriellen Kollateral-Scores die mit der NWU korrelieren (Faizy et al., 2021a) sind sowohl viele andere (Broocks et al., 2020b, Higashida et al., 2003) als auch venöse Kollateral-Scores seit (van Horn et al., 2022b, Jansen et al., 2018, Zhang et al., 2017) Gegenstand der aktuellen Forschung und haben einen Einfluss auf das Ergebnis der Therapie von Patienten mit AIS-LVO.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Qualität und Robustheit der Kollateralen Einfluss auf das Infarktwachstum, das funktionelle primäre und sekundäre Ergebnis, sowie die Erfolgsquote der Therapie nimmt und demnach einen obligatorischen Teil der klinisch-radiologischen Begutachtung darstellt. Der Zusammenhang der Kollateralisierung des Hirngewebes während eines ischämischen Schlaganfalles mit der Ödemprogression und Läsionspathologie ist hingegen wissenschaftlich wenig erforscht und nimmt in dieser Arbeit eine elementare Rolle ein.

### **1.3 Fragestellung**

Anhand jüngster wissenschaftlicher Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Kollateralen und dem sich bei einem akuten Schlaganfall auf Basis eines AIS-LVO entwickelnden Hirnödems (Jansen et al., 2018, Hoffman et al., 2019), ist es Ziel dieser Arbeit, Biomarker der venösen und arteriellen Kollateralisierung zu identifizieren, die einen Einfluss auf die Entstehung eines Hirnödems haben. Hierbei soll der Einfluss dieser neuen Kollateralparameter als prognostische Faktoren in Hinblick auf das funktionelle/neurologische Ergebnis untersucht werden, und insbesondere ihr Einfluss auf die frühe Ödemprogression (engl. „early edema progression rate“ [EPR]) evaluiert werden. Der Fokus dieser Arbeit soll auf zwei Biomarkern (VO und HIR) liegen. Die VO Profile könnten einen Zusammenhang mit der EPR aufzeigen, da sie die Drainage des Blutes nach Durchdringung des Hirngewebes widerspiegeln und die gesamte Gewebepfusion widerspiegeln könnten. Ein signifikanter Zusammenhang von VO mit Parametern der Gewebepfusion und der Qualität der arteriellen

Kollateralisierung wurde bereits in früheren Studien postuliert (Faizy et al., 2021d). Das HIR könnte als robuster Indikator der kleinsten Gewebekollateralen (sog. Mikrokollateralen) dienen und mit dem arteriellen, mikrovaskulären Bluttransit durch das ischämische Gewebe in Zusammenhang stehen (Faizy et al., 2021a). Basierend auf der Annahme, dass jedes raumfordernde ischämische Ödem einzigartig verläuft und von der individuellen kollateralen Situation abhängt, könnten diese Biomarker quantitative Prädiktoren darstellen, die für die individuelle Prognose von AIS-LVO Patienten von Bedeutung sein könnten.

Hypothese 1: Robuste venöse Ausfluss-Profile (VO+) korrelieren mit einer verminderten frühen Ödemprogression (EPR), gemessen vom Zeitraum des Symptombeginns bis zur initialen NCCT bei Patienten mit akut ischämischem Schlaganfall im Rahmen eines großen Gefäßverschlusses der vorderen Zirkulation.

Hypothese 2: Eine günstige Gewebepfusion (HIR+) geht mit einem geringeren Ausmaß der Ischämie bedingten Netto-Wasseraufnahme (NWU) im initialen NCCT und einer verminderten Ödemprogression, gemessen vom Auftreten der Symptome bis zur initialen Bildgebung (EPR), einher.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

In dieser multizentrischen Kohortenstudie werden anonymisierte Patientendaten aus prospektiv-geführten Datenbanken zweier primärer Schlaganfallzentren retrospektiv untersucht. Die Daten stammen aus den Schlaganfalldatenbanken der Stanford University und des Deutschen Schlaganfall-Registers - Endovaskuläre Behandlung (German Stroke Registry - Treatment [GSR-ET]). Aus beiden Zentren werden Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall im Rahmen eines großen Gefäßverschlusses der vorderen Zirkulation (AIS-LVO), die einer mechanischen Thrombektomie unterzogen wurden, in diese Untersuchung eingeschlossen.

Alle Patientendaten und Verfahren, die in dieser Studie verwendet werden, sind von den institutionellen Prüfungsgremien beider Schlaganfallzentren genehmigt und entsprachen dem Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) sowie den Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Unsere Prüfungsgremien verzichteten für diese retrospektive Studie auf die informierte Zustimmung der Patienten.

Die Einschlusskriterien für die untersuchte Kohorte lauten wie folgt:

- Patienten mit einem akut ischämischen Schlaganfall des vorderen Kreislaufs mit Befall der A. carotis interna (ICA) oder des ersten (M1) oder zweiten (M2) Segments der mittleren Hirnarterie, die innerhalb von 16 Stunden nach Symptombeginn einer Thrombektomie-Triage unterzogen wurden
- ein verfügbares multimodales Kopf-CT einschließlich CTA und CTP, die eine gleichmäßige Trübung der Sinus sagittalis superior, -transversal und -sigmoideus bis

zur Höhe des Bulbus jugularis zeigt, um eine HIR und eine VO Bestimmung zu ermöglichen

- ein dokumentierter Zeitrahmen vom Auftreten der Symptome bis zur ersten Bildgebung innerhalb von sechs Stunden (time from symptom onset to imaging)
- ein natives „follow-up“ CT, das innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der ersten Bildgebung im Rahmen der Thrombektomie-Triage aufgenommen wurde, um eine NWU Bestimmung zu ermöglichen

Anschließend wurde die Vollständigkeit der Daten überprüft, wobei beim Auftreten folgender Ausschlusskriterien die Patientendaten aus dem Kollektiv entfernt wurden:

- eine nicht auszuwertende CTA-Aufnahme aufgrund schlechter Bildqualität infolge von Bewegungsartefakten oder unzureichender Kontrastierung des duralvenösen Sinus, die eine VO Bestimmung nicht ermöglicht
- eine schlechte CTP-Bildqualität aufgrund von Patientenbewegungen während der Aufnahme oder fehlgeschlagenem intravenösem Kontrastmittelbolus
- bei einem Fehlen von mindestens einer CT Folgeuntersuchung des Schädels innerhalb von 72 Stunden nach der Thrombektomie oder der Krankenhauseinweisung
- bei unvollständigen Daten in der Krankenakte bezüglich des TICl Status
- bei vorbestehender hochgradiger Karotisstenose, die ein Erreichen des Gefäßverschlusses verhindert, sowie bei vorbestehenden thromboembolischen oder hämodynamischen Infarkten im nativen CT des Neurokraniums (NCCT) in der Aufnahme
- bei einem Auftreten einer intrakraniellen Blutung

## **2.2 Bildgebungsanalyse**

Alle Patienten erhielten bei dem Eintritt in die Klinik eine multimodale Bildgebung zur Detektion des akuten Schlaganfalls. Basis der Untersuchung ist eine native CT Aufnahme (native craniale Computertomographie [NCCT]). Hinzu kommt eine Gefäßdarstellung mittels einphasiger CTA und eine Darstellung der Parenchymperfusion mittels CTP. Da sich gezeigt hat, dass bei ca. 50 % der Schlaganfallpatienten mit unauffälliger, konventioneller CTA zusätzliche Gefäßverschlüsse in der CTP entdeckt wurden (Wintermark et al., 2015), kann mit der CTP die Detektion von Gefäßverschlüssen verbessert werden. Dieses Verfahren kann eine erhebliche und entscheidende Auswirkung auf die thrombolytische Therapie haben. Alle Bildgebungen wurden auf einem 64 oder 256 zweizeiligem Detektor (Philips® iCT 256, Siemens Somatom Definition Flash, Niederlande) oder (LightSpeed®; GE Medical Systems, Waukesha, USA) durchgeführt.

### **2.2.1 Die native craniale Computertomographie (NCCT)**

In einem NCCT lassen sich intrakranielle Blutungen auf Grund der erhöhten Dichte (Hounsfield Unit) mit hoher Sensitivität/Spezifität erfassen (Solenski, 2018). Die Bildgebung dient insbesondere dem Ausschluss einer intrazerebralen Blutung als Ursache der Defizite. Zeigt sich keine Blutung, wird von einer frischen Ischämie ausgegangen. Anhand der NCCT-Aufnahmen wird für die Patienten dieser Arbeit die NWU und die EPR evaluiert, außerdem um für das Stromgebiet der MCA den Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) zu erheben. Dieser stellt eine topographische Klassifikation anhand von zehn Regionen in der NCCT dar (Löffler et al., 2021, Barber et al., 2000).

#### **2.2.1.1 Net Water Uptake**

Die Netto-Wasseraufnahme [NWU] pro Hirnvolumen ist ein quantitativer, bildgebender Biomarker des raumfordernden ischämischen Ödems und wird für jeden Patienten dieser

Kohorte mit einer kürzlich beschriebenen Technik anhand der NCCT evaluiert (Minnerup et al., 2016, Brooks et al., 2018a). Die mittlere Dichte des frühen Infarktkerns ( $D_{\text{ischemic}}$ ) wird anhand der Kernläsion bestimmt. Die entsprechende normale Dichte zum Zeitpunkt des Auftretens ( $D_{\text{normal}}$ ) wird in einem relevantem Messbereich (engl. „Region of Interest“ [ROI]) erörtert, welche symmetrisch zur ischämischen in die kontralateralen Hemisphäre gespiegelt und anatomisch angepasst wird. ROIs werden in der NCCT mit halbautomatischer Kantendetektion segmentiert und mit dem kommerziell erhältlichen Softwarepaket Horos (Horos Project©, v 3.3.6) zwischen 20 und 80 Hounsfield-Einheiten abgetastet. Bei Patienten mit unklarem frühem Abfall in der NCCT wird die CTP verwendet, um die Präzision der ROI zu optimieren. Dabei werden gleichzeitig zerebrale Blutvolumen-Parameter-Karten in einem festen Fenster zwischen 0 und 6 ml/100 ml dargestellt. Beide Dichtemessungen ( $D_{\text{normal}}$  und  $D_{\text{ischemic}}$ ) wurden dann zur Berechnung der NWU pro Volumen des Frühinfarkts in ein prozentuales Verhältnis gesetzt und durch folgende Formel definiert.

$$\%NWU = \left(1 - \frac{D_{\text{ischemic}}}{D_{\text{normal}}}\right) \times 100$$

Die NWU kann bereits als Prädiktor für maligne Infarktverläufe Verwendung finden (Brooks et al., 2018b). In dieser Arbeit wird die NWU verwendet, um die EPR zu quantifizieren und zu errechnen.

### 2.2.1.2 Edema Progression Rate

In Übereinstimmung mit (Brooks et al., 2018b) wird über die NWU pro Zeit die early edema progression rate [EPR] für jeden Patienten individuell graduiert. Dabei steht der NWU Wert im Verhältnis zur Zeit zwischen Symptombeginn und initialer klinischer Bildgebung (engl. „time from symptom onset to imaging“) und wird durch folgende Formel definiert.

$$\text{Edema Progression Rate (EPR)} = \frac{NWU}{\text{time from symptom onset to imaging}}$$

## **2.2.2 Die cranielle Computertomographie-Angiographie (CTA)**

Um Gefäßverschlüsse schnell und non-invasiv darzustellen, wird vor und während der einphasigen Spiral-CT Aufnahme ein iodhaltiges Kontrastmittel intravenös injiziert. Der Volumendatensatz ermöglicht die Beurteilung intrakranieller sowie extrakranieller Gefäße. Anhand der CTA wird für die Patienten dieser Arbeit der Cortical Vein Opacification Score [COVES], die venösen Ausflussprofile [VO] und der Maas Collateral Score patientengebunden evaluiert.

### **2.2.2.1 Cortical Vein Opacification Score**

Für die Beurteilung des venösen Ausfluss wird primär der COVES verwendet. Dieser Score beschreibt die Dichte an Kontrastmittel, die in der einphasigen CTA in drei bestimmten Venen quantifiziert wird (die Vena media superficialis cerebri, die Labbé-Vene/ Vena anastomotica inferior und der Sinus sphenoparietalis). Je höher der Score, desto hyperdenser ist die Kontrastmittelanreicherung in diesem Gefäß. Dabei wurde der Grad 0 als nicht, Grad 1 als mäßig und Grad 2 als vollständig opazifiziert klassifiziert. Der Grad aller drei Venen addiert sich auf der betroffenen Hemisphäre zu dem COVES. Dabei gibt der Wert 6 (alle drei Venen vollständig opazifiziert) das Maximum an. So spiegelt der COVES die Qualität der Mikrozirkulation wider, da eine ausgeprägte Trübung (hoher Score) venöses Blut widerspiegelt, welches u.a. durch einen guten Kollateral-Kreislauf den akuten Gefäßverschluss umgangen hat. Erforscht wurde bereits eine Assoziation zwischen einem ungünstigen COVES mit ungünstigen klinisch-neurologischen Langzeitergebnis (mRS) (Hoffman et al., 2019).

### **2.2.2.2 Venous Outflow Profiles**

Die venösen Ausflussprofile (engl. „venous outflow profiles“, [VO]) werden mit Hilfe des COVES graduiert. Basierend auf zuvor publizierten Schwellenwerten (Faizy et al., 2021d)



wurden die VO dichotomisiert. Robuste venöse Ausflussprofile [VO+] werden durch einen COVES von 3 – 6 und empfindliche venöse Ausflussprofile [VO-] mit einem Score von 0 – 2 eingestuft. Robuste venöse Ausflussprofile (VO+) aus dem ischämischen Gewebe implizieren robuste piale Kollateralgefäße, die das Gehirn mit Blut versorgen, sowie einen effektiven Transit von Blut durch das ischämische Hirngewebe (Faizy et al., 2021b).

### **2.2.2.3 Maas & Tan Collateral Scores**

Zur Beurteilung des Status der makroskopischen arteriellen Kollateralgefäße bei akuten ischämischen Schlaganfällen gibt es mehrere CT-Angiographie-Kollateral-Scores. Der Maas-Score hat sich als zuverlässiger Prädiktor für das klinische Ergebnis erwiesen (Weiss et al., 2019), weshalb dieser als Biomarker hier Verwendung findet. Das System von Maas ist ein 5-Punkte-Score, der die Kollateralen auf der ischämischen Hemisphäre mit denen auf der physiologischen Seite vergleicht. Die Skala reicht von 1 bis 5, wobei 1 keine Gefäßtrübung, 2 weniger als auf der kontralateralen Seite, 3 gleich wie die kontralaterale Seite, 4 größer als die kontralaterale Seite und 5 exorbitanter Unterschied bedeutet. Für die vorliegende Arbeit wird der Maas Score auf monophasischen CTA-Bildern für jeden Patienten individuell erhoben.

Der Tan-Wert skaliert, ebenfalls basierend auf den CTA Daten, von 0 – 3 die Kollateralversorgung des okkludierten MCA-Territoriums. Höhere Grade sind dabei mit kleineren (günstigeren) Perfusionsparametern und dem endgültigen Infarktvolumen verbunden (Baydemir et al., 2021).

### **2.2.3 Die cranielle Computertomographie-Perfusion (CTP)**

Die Hirndurchblutung kann bei der Diagnostik eines akut ischämischen Schlaganfalls durch ein Perfusions-CT (CTP) dargestellt werden, welche minderdurchblutete Areale sensitiver und spezifischer darstellen kann als NCCT oder CTA-Untersuchungen allein. Dafür wird über die Zeit die zerebrale Durchblutung dargestellt, indem eine wiederholte CT Akquisition in kurzen,

zeitlichen Intervallen erfolgt. Auf den Bildern lässt sich die Kontrastmittelausbreitung als Dichteänderung erkennen. Das Perfusions-Auswertungsprogramm Rapid™ (iSchemaView, Menlo Park, CA, USA) wird dazu verwendet farb-kodierte Karten zu erstellen, welche das Ausmaß der Minderperfusion in ischämischen Hirnarealen zeigen können (Brüning et al., 2008). Über die Perfusionskarten des zerebralen Blutvolumens [CBV] (< 2 ml/100 g) wurde der Infarktkern definiert (Wintermark et al., 2006). Zusätzlich wurde der zerebrale Blutfluss [CBF] hinzugezogen um den Infarktkern über eine 70 %ige Reduktion dessen zu evaluieren. Die Karten ermöglichen visuell zwischen Infarktkern und Penumbra zu differenzieren, und bieten kalkulierte Daten, die zur Erhebung des HIR notwendig sind. Die Perfusionskarten der „mean transit time“ [MTT] beschreiben die Zeit in Sekunden, die das Kontrastmittel zwischen arteriellem Zustrom durch das entsprechende Gewebe bis zu dem venösem Ausfluss benötigt. Als sensitiver Parameter bewertet dieser hämodynamische Störungen bei der Passage des Hirngewebes. Bei einer Ischämie stellt sich im Bereich des Infarktkerns und der Penumbra eine verlängerte MTT dar (Biesbroek et al., 2013). Unter Verwendung der Zeit bis zur maximalen Anreicherung (Tmax) wird das Mismatch Volumen definiert, welches eine Inkongruenz zwischen dem bereits infarzierten Areal und einem größeren perfusionsgestörten Areal definiert.

### **2.2.3.1 Hypoperfusion Intensity Ratio**

Das Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis [HIR] wird von der CT-Perfusion abgeleitet. Es wird definiert als das Verhältnis des maximal perfusionsverzögerten Hirngewebes (Tmax > 10 s) zu dem partiell perfusionsverzögerten ischämischen Hirngewebes (Tmax > 6 s) und wird durch die folgende Formel definiert:

$$HIR = \frac{\text{Volumen } (T_{max} > 10s)}{\text{Volumen } (T_{max} > 6s)}$$

Das HIR setzt mit sechs und zehn Sekunden Verzögerung zwei Schwellenwerte in ein Verhältnis, um die Kollateralgefäße quantifizierbar zu bewerten. Ein zeitiger Peak an Kontrastmittel im ischämischen Hirngewebe deutet auf eine robuste kollaterale Situation hin. Ein  $\text{HIR} < 0,4$  sagt am zuverlässigsten gute DSA-Kollateralen (ASITN/SIR-Score 3 - 4 = gut) voraus (Guenego et al., 2019, Guenego et al., 2020b). Je kleiner das Volumen von verzögerter Kontrastmittelanreicherung im Hirngewebe ist, desto günstiger ist die Kollateral-Situation des Patienten. Ein günstiges HIR (HIR+) wird in dieser Arbeit als vermindertes Verhältnis, sprich  $\text{HIR} \leq 0,4$  definiert und ein ungünstiges HIR (HIR-) demnach mit einem erhöhten Wert.

### **2.3 Klinische Ergebnis**

Das klinisch-neurologische Outcome als sekundäres Ergebnis wird nach 90 Tagen anhand des „modified Rankin Scale“ [mRS], bewertet. Diese skaliert die neurologische Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall in einer sechsteiligen Skala, wobei 0 keine Symptome und 6 Tod infolge des Apoplex bedeutet. Ein gutes klinische Ergebnis wird durch einen (mRS 0 - 2) definiert.

### **2.4 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Analyse werden die anonymisierten Patientendaten und Bilddaten tabellarisch gesammelt (Microsoft® Excel®, Version 2015) und zusammengefügt. Die Basisdaten Alter und Geschlecht, relevante Patientenhistorie, zerebrovaskuläre Risikofaktoren, Ereignisdatum und Zeit, Bildgebung, der NIHSS Wert sowie die Informationen des verwendeten Thrombektomiesystems werden aus dem Krankenhausinformationssystem erhoben und ebenfalls in die Datenbank integriert.

Alle Daten werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand (IQR) präsentiert. Für kategorische Daten werden die absoluten und

relativen Häufigkeiten angegeben. Die Daten werden mit dem Shapiro Wilk-Test getestet, folglich belegen die Korrelationskoeffizienten der einzelnen Kohorten die Normalverteilung. Eine univariable lineare Regressionsanalyse wird durchgeführt, um die Unterschiede zwischen dem klinischen und radiologischen Ergebnis beider Gruppen zu untersuchen. Zum Vergleich der Unterschiede zwischen den Variablen bei Patienten mit günstigem und ungünstigem HIR, sowie robusten und empfindlichen VO werden Student t-Tests und Mann-Whitney-U Tests für normal bzw. nicht normal verteilte Variablen verwendet (Tabelle 2 und 3). Bei den ordinalen logistischen Regressionsmodellen muss vor der weiteren Analyse die Proportionalitätsannahme erfüllt sein ( $p \leq 0,05$ ). Univariable Regressionsanalysen mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95 % werden verwendet, um Unterschiede der EPR oder der NWU in den jeweiligen VO oder HIR Profilen zu untersuchen. Multivariable binäre logistische Regressionsmodelle werden zur Analyse des primären Ergebnisses verwendet, wobei die EPR als abhängige Variable und HIR, COVES, Maas Score, ASPECTS, Infarktkernvolumen ( $CBF < 30 \%$ ), time from symptom onset to imaging und Infarktlokalisierung als unabhängige Prädiktoren (Tabelle 6 und 9). Als primäres radiologisches Ergebnis wird in dieser Arbeit die EPR sowie die NWU verwendet als sekundärer klinisches Ergebnis findet der mRS Anwendung. Die statistische Analyse erfolgt mit dem Programm Stata® für Windows (Version 16. College Station, 2019, Firma StataCorp LLC in Texas, USA). Außerdem wird zur Auswertung SPSS® für Windows (Version 24.0, 2016. Firma IBM Corp. in New York, USA) verwendet.

Zur visuellen Darstellung der erhobenen Daten und Kohorten werden Balkendiagramme, sowie Boxplots in Histogrammen verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

In unserer retrospektiven Erhebung im Zeitraum zwischen Juni 2016 und Juli 2020 erfüllen 728 Patienten die Einschlusskriterien: 421 Patienten des Uniklinikums Eppendorf in Hamburg und 311 Patienten aus dem Stanford University Hospital in Kalifornien. Tabelle 1 zeigt die Zusammenfassung der wichtigsten Patientencharakteristika.

51,3 % aller Patienten der Kohorte sind weiblich und das mittlere Alter beträgt 72 Jahre. Die durchschnittliche Zeit zwischen dem Beginn der Symptome bis hin zur initialen Bildgebung beträgt 267 Minuten, die darauffolgende Zeit bis zur Reperfusion beträgt im Durchschnitt 116 Minuten. Die Patientengruppe zeigt einen mittleren NIHSS bei der Aufnahme von 14. Eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI Score 2b - 3) konnte in 68,4 % der Fälle erreicht werden. Eine funktionelle Unabhängigkeit ( $mRS \leq 2$ ) konnte in 36 % der 635 erhobenen mRS Daten beobachtet werden. Aus dieser Kohorte weisen 286 Patienten (39,2 %) robuste venöse Ausflussprofile (VO+) mit einem medianen COVES von 3 (IQR = 3 - 4) und 442 Patienten (60,8 %) schlechte venöse Ausflussprofile (VO-) mit einem medianen COVES von 1 (IQR = 1 - 2) auf (Tabelle 2). Anhand des Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis teilte sich die Kohorte in 379 (52 %) HIR+ Patienten und 349 (48 %) HIR- Patienten (Tabelle 3).

<b>Patientencharakteristika</b>	
<b>Demografische und Klinische Daten {IQR}</b>	
Patientenzahl, n	728
mittleres Alter [Jahre]	72 {64 - 83}
weibliches Geschlecht [%]	51,3
mittlerer ASPECTS bei Aufnahme	14,24 {6 - 9}
<b>Lokalisation des Gefäßverschlusses</b>	
linke Hemisphäre	376 (51,5 %)
ICA	147 (20 %)
A. cerebri media, proximales M1 Segment	272 (37,4 %)
A. cerebri media, distales M1 Segment	162 (22,3 %)
A. cerebri media, M2 Segment	143 (19,7 %)
A. cerebri media, M3 Segment	4 (0,5 %)
<b>Prozedurales und klinisches Ergebnis</b>	
TICI 2b-3	498 (68,4 %)
mRS nach 90 Tagen	635 (87 %)
mRS 90, median	3 {1 - 5}

*Tabelle 1 Patientencharakteristika*

*Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der grundlegenden Patientencharakteristika aller 728 Patienten. ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score; ICA= Arteria carotis interna; M1: pars sphenoidales; M2: pars insularis; M3: pars opercularis; TICI: thrombolysis in cerebral infarction score; mRS: modified ranking scale*

Im den folgenden zwei Tabellen (Tabelle 2 & 3) ist das Patientenkollektiv nach dem VO und dem HIR in jeweils zwei Gruppen dichotomisiert. Hinsichtlich demografischer oder anamnestischer Daten gab es keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit der Klassifizierung.

<b>Patientencharakteristika dichotomisiert durch das VO</b>			
<b>Faktoren, median {IQR}</b>	<b>VO+ (n=286)</b>	<b>VO- (n=442)</b>	<b>p- value</b>
ASPECTS bei der Aufnahme	9 {7 - 10}	7 {6 - 9}	<0,001
medianer NIHSS	10 {7 - 16}	17 {13 - 20}	<0,001
Infarktkern (CBF < 30 %) [mL]	4 {0 - 13}	17 {0 - 49}	<0,001
Penumbra Tmax > 6 s Volumen [mL]	90 {51 - 144}	135 {75 - 181}	<0,001
Tmax > 10 s Volumen [mL]	25 {10 - 56}	61 {25 - 107}	<0,001
NWU bei der Aufnahme [%]	3,2 {1,3 - 5,2}	8,4 {6,1 - 10,4}	<0,001
EPR [%/h]	3,5 {1,4 - 5,6}	7,4 {5,5 - 9,6}	<0,001
Gute CTA Kollateralen (Tan > 50 %)	251 (87,8)	248 (56,1)	<0,001

*Tabelle 2 Patientencharakteristika dichotomisiert durch die VO*

*Tabelle 2 zeigt die Patientencharakteristika aller 728 Patienten dichotomisiert durch robuste (VO+) und empfindliche (VO-) VO Profile. Die Werte werden als absolute Zahlen mit median IQR angegeben. Univariable Regressionsanalysen wurden zur Kategorisierung aller Parameter in VO+ und VO- Kohorte verwendet und werden rechts in der Spalte mit dem entsprechenden p-value angezeigt. Robuste VO Profile (VO+) werden durch einen COVES 3-6 und empfindliche (VO-) mit einem Wert 0-2, aus der CTA definiert. IQR: Interquartilsabstand; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; CBF: cerebral blood flow; Tmax > 6: Zeit bis zum Maximum im perfusionsverzögerten ischämischen Hirngewebes bei mehr als 6s Verzögerung Tmax > 10s Zeit bis zum Maximum im perfusionsverzögerten ischämischen Hirngewebes bei mehr als 10s Verzögerung; NWU: net water uptake; EPR: early edema progression rate; Tan: Tan scoring system*

<b>Patientencharakteristika dichotomisiert durch das HIR</b>			
<b>Faktoren, median {IQR}</b>	<b>HIR+ (n=379)</b>	<b>HIR- (n=349)</b>	<b>p- value</b>
ASPECTS bei der Aufnahme	8 {7 - 10}	7 {6 - 8}	<0,001
medianer NIHSS	12 {7 - 17}	17 {13 - 20}	<0,001
Infarktkern (CBF <30 %) [mL]	0 {0 - 13}	31 {13 - 64}	<0,001
Penumbra Tmax > 6 s Volumen [mL]	90,5 {54,5 - 140}	145 {88 - 197}	<0,001
Tmax > 10 s Volumen [mL]	20,8 {8 - 45,2}	89,6 {49,7 - 126}	<0,001
HIR	0,2 {0,1 - 0,3}	0,6 {0,5 - 0,7}	<0,001
NWU bei der Aufnahme [%]	4 {2,1 - 7,6}	8,2 {6 - 10,4}	<0,001
EPR [%/h]	3,6 {1,5 - 5,4}	7,6 {5,6 - 9,4}	<0,001
Gute CTA Kollateralen (Tan > 50 %)	304 (79,4)	195 (55,7)	<0,001

*Tabelle 3 Patientencharakteristika dichotomisiert durch das HIR*

*Tabelle 3 zeigt die Patientencharakteristika aller 728 Patienten dichotomisiert durch günstiges (HIR+) und ungünstiges (HIR-) HIR. Die Werte werden als absolute Zahlen mit median IQR angegeben. Univariable Regressionsanalysen wurden zur Kategorisierung aller Parameter in HIR+ und HIR- Kohorte verwendet und werden rechts in der Spalte mit dem entsprechenden p-value angezeigt. Ein günstiges HIR (HIR+) wird durch ein Verhältnis der Verzögerung von 10s zu 6s der Zeit bis zum Maximum an perfusionsverzögerten ischämischen Hirngewebes  $\leq 0,4$  definiert, ein größerer Wert evaluiert ein ungünstiges HIR (HIR-); IQR: Interquartilsabstand; HIR: Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; CBF: cerebral blood flow; Tmax > 6: Zeit bis zum Maximum im perfusionsverzögerten ischämischen Hirngewebes bei mehr als 6 s Verzögerung Tmax > 10 Zeit bis zum Maximum im perfusionsverzögerten ischämischen Hirngewebes bei mehr als 10 s Verzögerung; NWU: net water uptake; EPR: early edema progression rate; Tan: Tan scoring system*

Hinsichtlich der bildgebenden Aufnahmebefunde weisen die Patienten mit robusten VO und günstigem HIR im Median einen höheren ASPECTS ( $p < 0,001$ ), einen niedrigeren NIHSS bei der Aufnahme ( $p < 0,001$ ), ein geringeres mittleres Infarktkernvolumen ( $p < 0,001$ ) auf und sind mit einem günstige arterielle CTA-Kollateral-Profil assoziiert ( $p < 0,001$ ). Auch die maximale Kontrastanreicherung (Tmax) nach 6 und 10 Sekunden ist gleichermaßen mit den günstigen Patientengruppen VO+ und HIR+ assoziiert ( $p < 0,001$ ). Patienten mit günstigem Profil weisen bei der Aufnahme bildgebung im Median eine niedrigere NWU und eine geringere EPR auf als Patienten mit ungünstigem Profil ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 2 und 3).



## 3.2 Prognostischer Einfluss der kollateralen Biomarker auf die frühe Ödemprogression

### 3.2.1 COVES als Prädiktor für EPR

Durch eine univariable Regressionsanalyse (Tabelle 5) kann der COVES ( $p < 0.001$ ) als unabhängiger Prädiktor für die EPR assoziiert werden. Für die Analyse des primären Ergebnisses gibt die multivariablen Regressionsanalyse (Tabelle 6) an, dass sowohl der COVES ( $p = 0,003$ ), als auch die "time from symptom onset to imaging" ( $p < 0,001$ ) unabhängig mit der EPR assoziiert sind.

EPR			
	$\beta$	SE	p-value
COVES	-0,0134	0,0019	<0,001

*Tabelle 4 univariable Regressionsanalyse EPR & COVES*

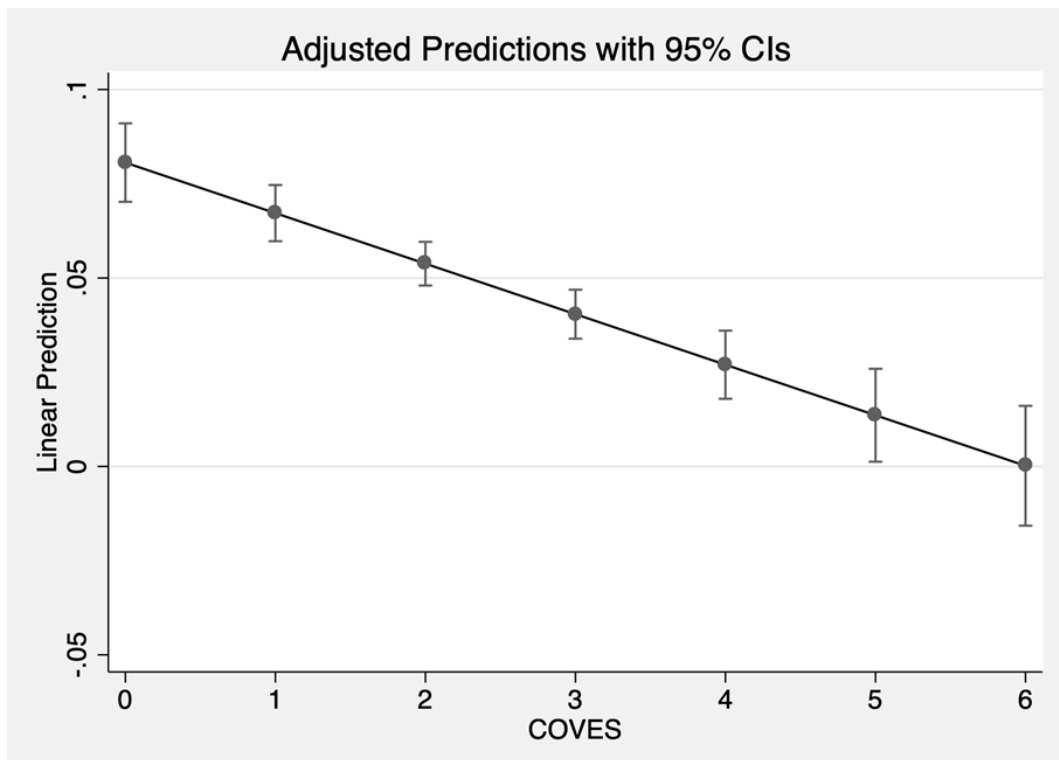
*Tabelle 5 zeigt eine univariable Regressionsanalyse zur Vorhersage des primäres Ergebnis (EPR) durch den unabhängigen Prädiktor (COVES).  $\beta$ : Regressionskoeffizient; SE: Standardfehler; EPR: early edema progression rate; COVES: Cortical Vein Opacification Score*

EPR			
	$\beta$	SE	p-value
COVES	-0,0126	0,0042	0,003
Maas Score	-0,0124	0,0095	0,192
ASPECTS bei der Aufnahme	-0,0016	0,0026	0,523
time from symptom onset to imaging	-0,0002	<0,0001	<0,001
Infarktkern (CBF < 30 %) [mL]	0,0001	0,0001	0,287
Infarktlokalisierung	-0,0031	0,0048	0,527

*Tabelle 5 multivariable Regressionsanalyse EPR #1*

*Tabelle 6 zeigt eine multivariable Regressionsanalyse zur Vorhersage des Primäres Ergebnis (EPR) durch die unabhängigen Prädiktoren.  $\beta$ : Regressionskoeffizient; SE: Standardfehler; EPR: early edema progression rate; COVES: Cortical Vein Opacification Score; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score; CBF: cerebral blood flow*

In Abbildung 2 ist ein linearer Zusammenhang zwischen dem COVES und der EPR dargestellt. Der COVES und die EPR korrelieren signifikant mit einem Konfidenzintervall von 95 % (CI, -0,021 bis -0,004;  $P < 0,003$ ).



*Abbildung 2: COVES als Prädiktor*  
Abbildung 2 zeigt einen linearen Zusammenhang zwischen der Vorhersage des EPR durch den COVES an. 95 %CIs : Konfidenzintervall von 95 %; COVES: Cortical Vein Opacification Score

Zur Veranschaulichung des statistisch linearen Zusammenhangs des COVES mit der EPR in Abbildung 2, ist in dem Boxplot in Abbildung 3 die EPR jeweils für die VO- und VO+ Gruppe dargestellt. Wobei die VO- Gruppe eine durchschnittliche EPR von 7,46 % {IQR= 5,5 - 9,6}, und die VO+ Kohorte eine durchschnittliche EPR von nur 3,57 % {IQR= 1,4 - 5,6}, aufweist.

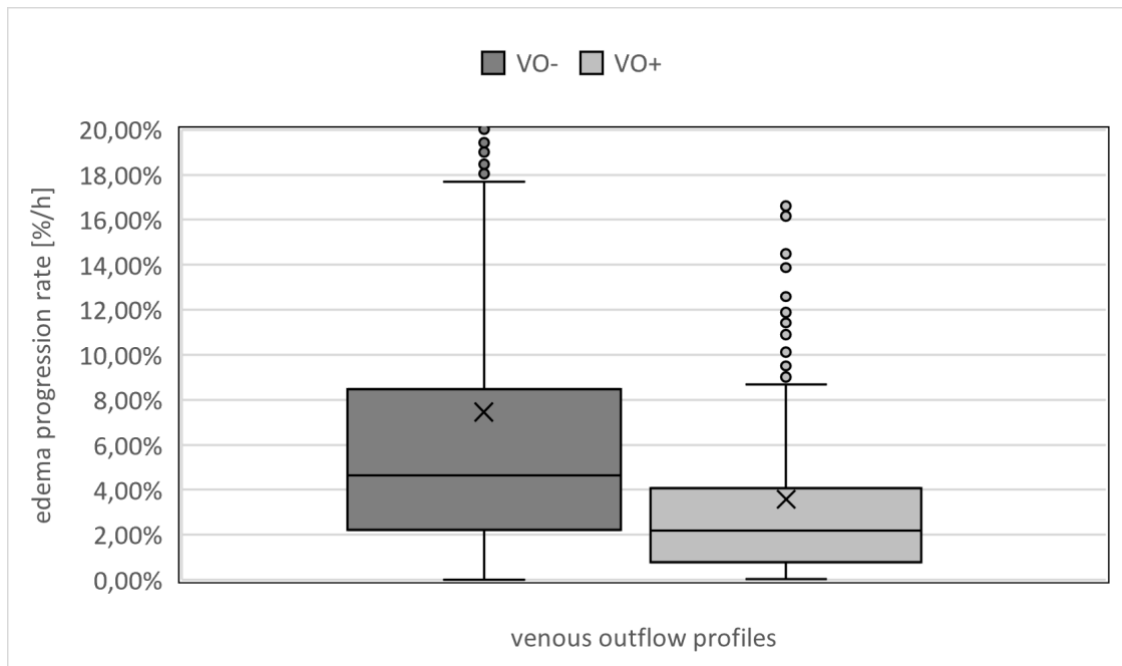


Abbildung 3 Boxplot der EPR Verteilung #1

Abbildung 4 zeigt eine Distribution der edema progression rate anhand der VO- und VO+ Gruppe. VO: venöse Ausflussprofile

Zusätzlich präsentiert der Boxplot in Abbildung 4 die Korrelation des COVES mit der NWU. Für die VO- Gruppe ergibt sich eine mittlere NWU von 8,4 % {IQR= 6,1 - 10,4}, wohingegen die VO+ Gruppe einen Medianwert von 3,2 % {IQR= 1,3 - 5,2} aufweist.

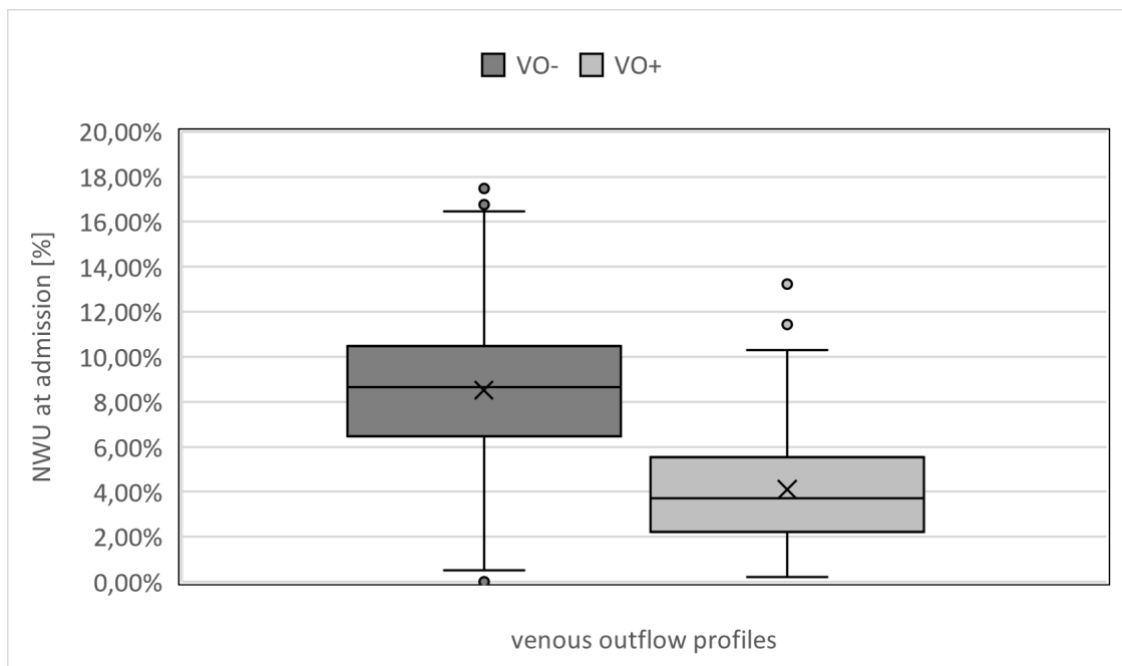


Abbildung 4 Boxplot der EPR Verteilung #2

Abbildung 4 zeigt eine Distribution der NWU at admission anhand der VO- und VO+ Gruppe. VO: venöse Ausflussprofile; NWU: net water uptake

Die Vorhersage der NWU ist in Abbildung 5 in einem statistisch linearen Verhältnis zu den dichotomisierten COVES Daten basierend auf der Zeit vom Symptombeginn bis zur initialen Bildgebung (Time from onset to imaging). Ergo haben Patienten mit einem robusten VO (VO+ = good COVES), eine niedrigere NWU pro Zeit. Gleichzeitig prognostizieren empfindliche VO (VO- = poor COVES) eine höhere NWU pro Zeit. Die Varianz der Ergebnisse korreliert mit der Dauer vom Symptombeginn bis zur Bildgebung, wobei eine größere Zeitspanne auch eine größere Ungenauigkeit bedeutet. Der lineare Zusammenhang der VO- Gruppe ist dabei stärker von der Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Bildgebung abhängig, aufgezeigt durch die größere Steigung des Graphen.

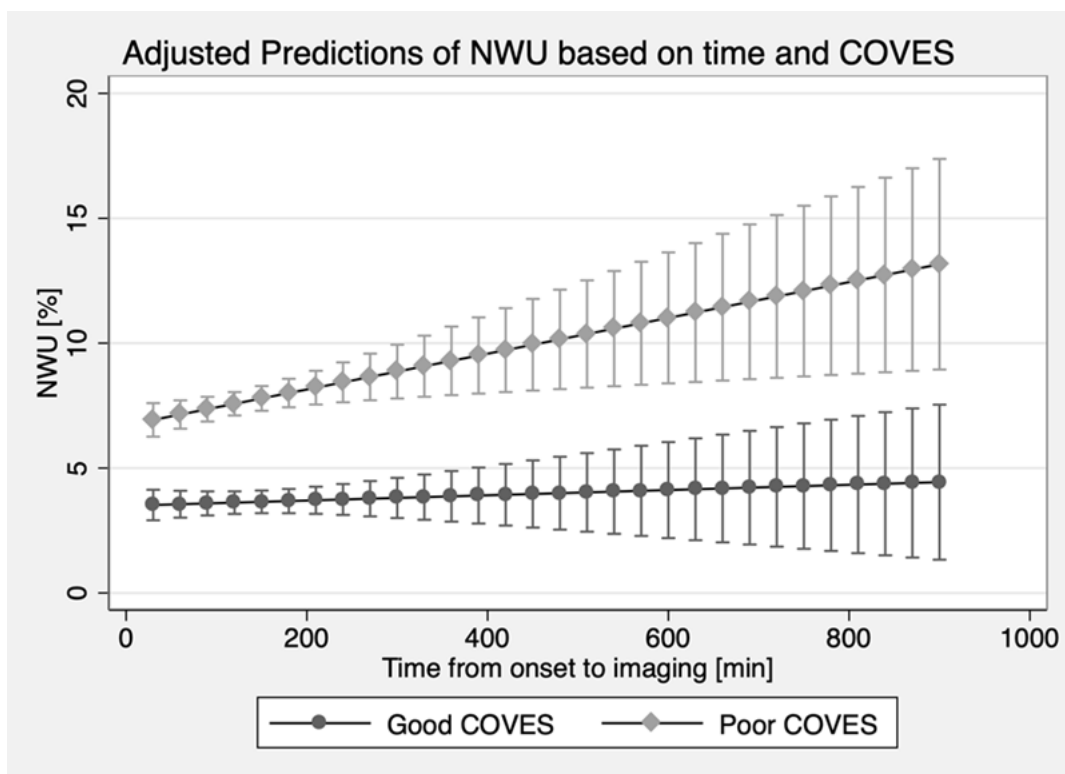


Abbildung 5 NWU Prognose durch COVES in Abhängigkeit der Zeit  
 Abbildung 5 zeigt den Zusammenhang von good und poor COVES mit der NWU in Relation zur Zeit. NWU: net water uptake; COVES: Cortical Vein Opacification Score

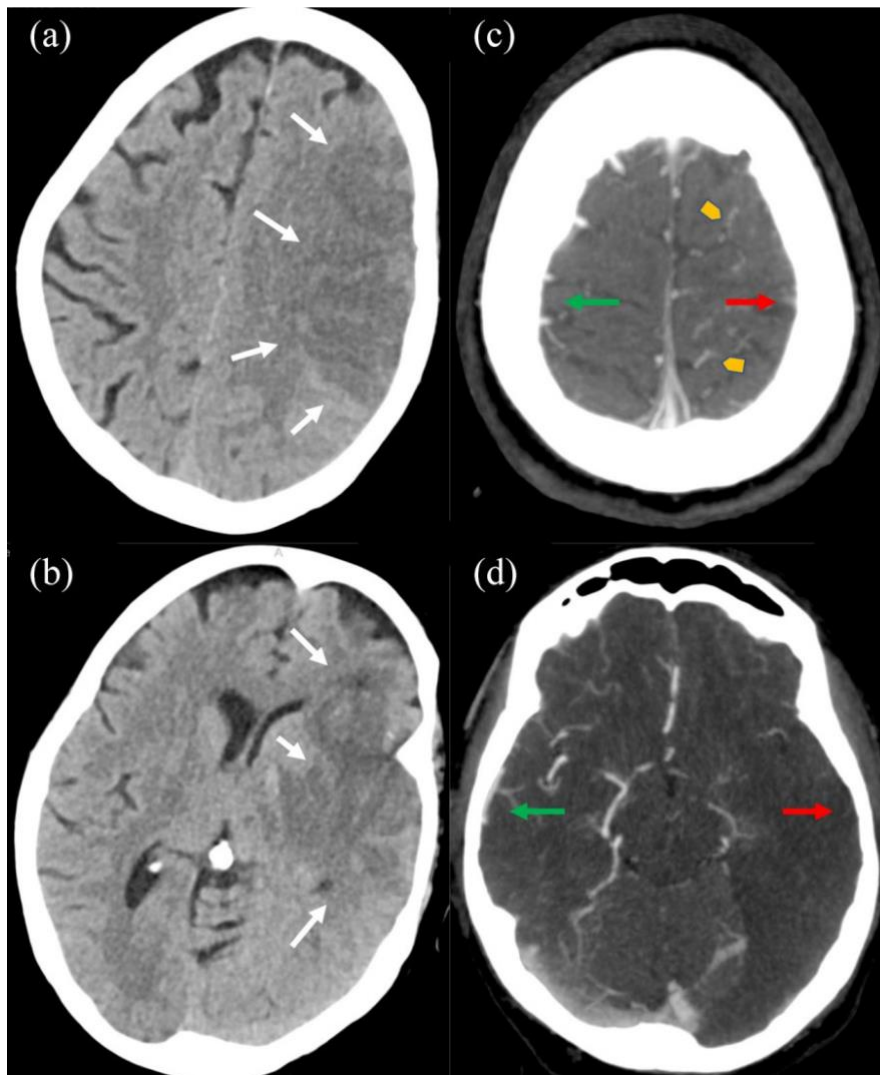


Abbildung 6 EPR bei einem beispielhaften VO-Patienten. (van Horn et al., 2022b)

In Abbildung 6 ist die frühe Ödemprogression bei einem 63-jährigen männlichen Patienten mit empfindlichen venösen Ausflussprofilen dargestellt. Der Beispielpatient erlitt einen Verschluss der linken ICA des ersten Segments (M1). Vom Symptombeginn bis zur initialen Bildgebung vergingen drei Stunden. Wie in den NCCT Scans bei Klinikeintritt zu erkennen (a) & (b) war bereits eine umfangreiche ischämische Ödembildung zu erkennen (weiße Pfeile). Die CTA Scans auf der rechten Seite (c) & (d) zeigen eine hypodense Vena media superficialis cerebri (roter Pfeil in Bild (c)) und eine hypodense Labbé-Vene (roter Pfeil in Bild (d)). Dieser Befund gibt einen niedrigen COVES wieder (VO-). Die gelben Pfeile deuten auf teilweise robuste piale arterielle Kollateralen in der betroffenen Hemisphäre, Wohingegen die grünen Pfeile in (c) und (d) einen normalen venösen Ausfluss in der unbeeinträchtigten rechten Hemisphäre deuten.

### 3.2.2 HIR als Prädiktor für EPR

Durch eine univariable Regressionsanalyse (Tabelle 6) kann das HIR ( $p < 0.001$ ) als unabhängiger Prädiktor für das primäre Ergebnis, die EPR, assoziiert werden. Eine weitere univariable Regressionsanalyse (Tabelle 7) fundiert den unabhängig prädiktiven Charakter des arteriellen Maas Scores ( $p < 0.001$ ) mit der EPR.

EPR			
	$\beta$	SE	p-value
HIR	0,0647	0,0131	<0.001

*Tabelle 6 univariable Regressionsanalyse HIR & EPR*

*Tabelle 6 zeigt eine univariable Regressionsanalyse zur Vorhersage des Primäres Ergebnis (EPR) durch den unabhängigen Prädiktor (HIR).  $\beta$ : Regressionskoeffizient; SE: Standardfehler; EPR: early edema progression rate; HIR: Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis*

EPR			
	$\beta$	SE	p-value
Maas Score	-0,0223	0,0053	<0.001

*Tabelle 7 univariable Regressionsanalyse Maas Score & EPR*

*Tabelle 7 zeigt eine univariable Regressionsanalyse zur Vorhersage des Primäres Ergebnis (EPR) durch den unabhängigen Prädiktor (Maas Score).  $\beta$ : Regressionskoeffizient; SE: Standardfehler; EPR: early edema progression rate*

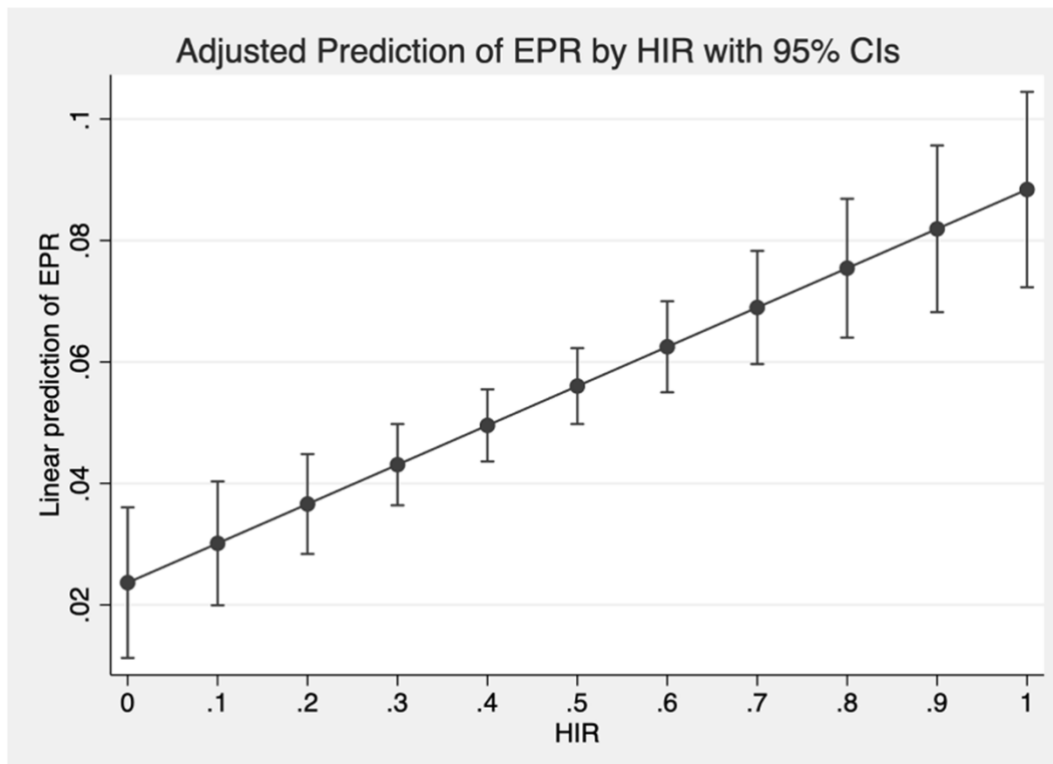
EPR			
	$\beta$	SE	p-value
HIR	0,0598	0,0188	0,002
Maas Score	-0,0181	0,0068	0,008
ASPECTS bei der Aufnahme	0,0006	0,0019	0,739
Infarktkern (CBF < 30 %) [mL]	<0,0001	0,0001	0,997
Infarktlokalisierung	-0,0039	0,0034	0,256

*Tabelle 8 multivariable Regressionsanalyse EPR #2*

*Tabelle 8 zeigt eine multivariable Regressionsanalyse zur Vorhersage des Primäres Ergebnis (EPR) durch die unabhängigen Prädiktoren an.  $\beta$ : Regressionskoeffizient; SE: Standardfehler; EPR: early edema progression rate; HIR: Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score; CBF: cerebral blood flow*

Für die Analyse des primären Ergebnisses gibt die multivariablen Regressionsanalyse (Tabelle 8) an, dass sowohl das HIR ( $p = 0,002$ ), als auch der Maas Score ( $p < 0,008$ ) unabhängig mit der EPR assoziiert sind.

In Abbildung 7 ist ein probabilistisch linearer Zusammenhang zwischen dem HIR und der Vorhersage der EPR dargestellt. Das HIR und die EPR korrelieren signifikant mit einem Konfidenzintervall von 95 % (CI, 0,038 bis 0,091;  $P < 0,001$ ). Der positive Koeffizient stellt sich als lineare Steigung des Graphen dar.



*Abbildung 7 HIR als Prädiktor*  
Abbildung 7 zeigt einen linearen Zusammenhang zwischen der Vorhersage des EPR durch das HIR an.  
95 %CIs : Konfidenzintervall von 95 %; HIR: Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis; EPR: early edema progression rate

Abbildung 8 visualisiert zwei Patienten mit einem vergleichbarem Verschluss der linken ICA des ersten Segments (M1) die beide einer Thrombektomie-Triage unterzogen wurden. Abschnitt A & B zeigen einen 67-jährigen männlichen Patient bei dem zwei Stunden vor der initialen Bildgebung Symptome auftraten. Die CTP (A) ergab ein ungünstiges HIR (HIR = 0,6). Die NCCT (B) stellte eine beachtliche Hypodensität (rot markiert) dar und evaluierte eine EPR von 5,18 %/h. Eine 71-jährige weibliche Patientin die zuletzt 3,2 Stunden vor der initialen Bildgebung symptomfrei gesehen wurde, erlitt lediglich eine kleine Hypodensität in den Basalganglien (rot markiert in D). Die CTP ergab für diese Patientin ein günstiges HIR (HIR = 0,2), und aus der NCCT wurde eine EPR von 0,48 %/h ermittelt.

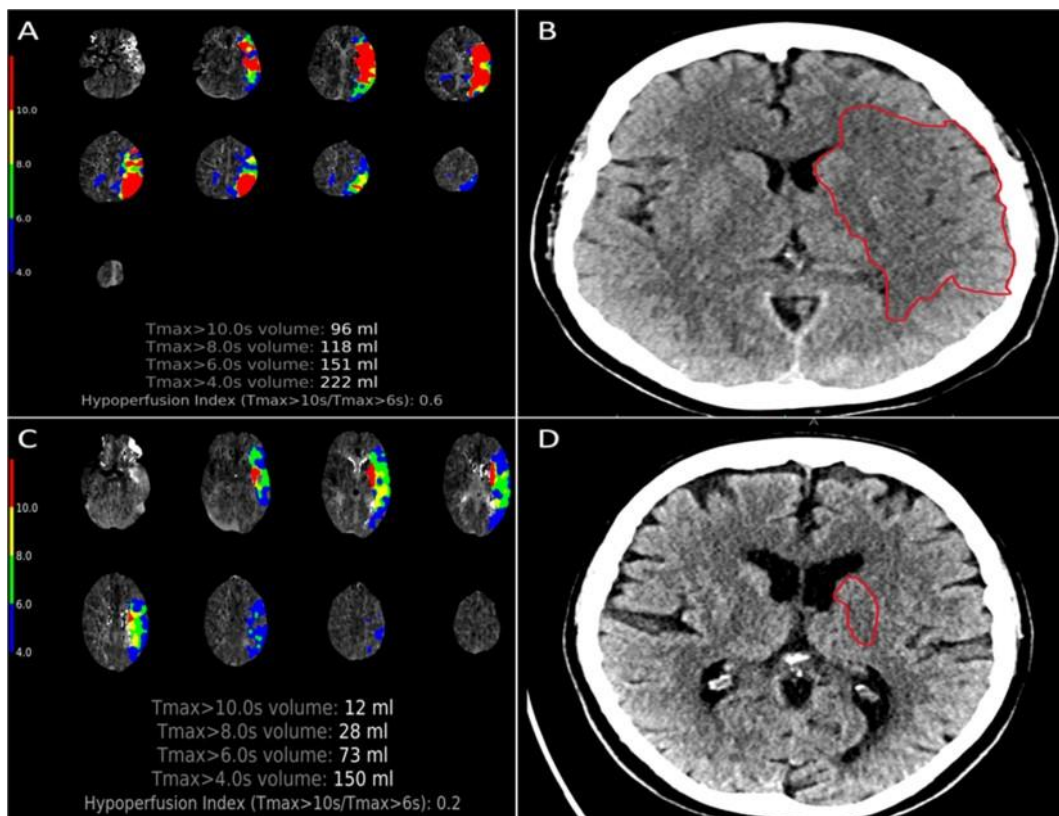


Abbildung 8 EPR beispielhaft an HIR+ und HIR- Patienten. (van Horn et al., 2022a)



### 3.3 Beispielpatienten

Im Anschluss werden zwei weitere Patienten vorgestellt, welche anhand ihrer vergleichbaren Grundvoraussetzungen ausgewählt wurden. Zwei Männer mit ähnlichem Alter (80 vs. 77 Jahren), ähnlichem Schlaganfallschweregrad (NIHSS 15 vs. 14) und gleichem betroffenem Gefäß (ICA) unterschieden sich erheblich in entscheidenden Parametern. Die Beispiele sollen dienen, um die Analyse der neuen bildgebender Biomarker (VO & HIR) für Kollateralen zur Interpretation der Progression der EPR zu verdeutlichen.

Patient A wies ein HIR- (HIR = 0,5) und einen COVES von 2 auf, welcher diesen Patienten der VO- Gruppe zuteilte. Die NWU ergab aus der NCCT einen Wert von 16,16 %. Prädiktiv sagen bereits diese Einstufungen einen eher malignen Verlauf voraus (Broocks et al., 2018b). Das primäre radiologische Ergebnis (EPR = 4,9 %/h) soll zusammen mit dem sekundären klinischen Ergebnis (TICI Score = 3; mRS = 6) den Unterschied zu Patient B mit günstigerer Kollateral-Situation veranschaulichen.

Patient B wies hingegen ein HIR+ (HIR = 0,2) und einen COVES von 3 auf. Der VO+ Gruppe zugeteilt ergab die Berechnung eine NWU von 3,96 %. Sowohl das primäre radiologische Ergebnis (EPR = 1,9 %) als auch das sekundäre klinische Ergebnis (TICI Score = 3; mRS = 2) schildern das Gewicht der kollateralen Ausgangssituation.

Da das Auftreten eines ischämischen Hirnödems im Rahmen eines AIS das Risiko von anoxischen Neuronen potenziert, und das funktionelle Ergebnis signifikant mit der Menge an abgestorbenen Neuronen korreliert (Campbell et al., 2019), wird der Zusammenhang zwischen der EPR und dem sekundären Ergebnis, 90 Tage nach der Behandlung (Broocks et al., 2019b, Olivot et al., 2014), auch in diesem Beispiel deutlich (mRS: 6 vs. 2).

## 4 Diskussion

Die Pathophysiologie des Schlaganfalls hängt entscheidend mit dem vaskulären, neuronalen Netzwerk zusammen, das sich aus zufließenden Arterien, Arteriolen und Kapillaren sowie aus abfließenden Venolen und Venen zusammensetzt. Das sich dabei bildende ischämische Hirnödem ist eines der entscheidenden Merkmale für die Prognose der klinischen und prozeduralen Ergebnisse von AIS-LVO-Patienten (Broocks et al., 2019a, Broocks et al., 2020c). Die Bildung von ischämischen Hirnödemen folgt einem nichtlinearen Muster (Broocks et al., 2019b), und es ist bekannt, dass die Robustheit der kollateralen mikrovaskulären Perfusion in ischämisch beeinträchtigten Gehirnen eines AIS-LVO Patienten im Laufe der Zeit variiert, was zu der folgenden Annahme führen könnte. Einige Kollateral-Parameter beeinflussen das Gewebeschicksal in früheren Stadien der Ischämie, während andere kollaterale Biomarker das langfristige Fortbestehen von ischämischem Hirngewebe effizienter klassifizieren (Liebeskind, 2003, Liebeskind, 2015, Bang et al., 2008b, Sheth and Liebeskind, 2015). In dieser Studie wurde gezeigt, dass zwei Scores in der Lage sind die Progression des ischämischen Hirnödems zu prognostizieren. Dabei wurde die Ödemprogressionsrate (EPR) anhand der Netto-Wasseraufnahme (NWU) pro Zeit klassifiziert. VO+ sind bereits unabhängig von den CTA-Kollateralen mit einer exzellenten Gefäßperfusion assoziiert (Faizy et al., 2021d). Eine Korrelation von VO+ und HIR+ mit einer langsameren Ödemprogression (EPR) wurde ebenfalls beschrieben (Faizy et al., 2021d, van Horn et al., 2022a, van Horn et al., 2022b). Fundierte Prädiktoren zur Prognose der Ödemprogression unter allen Bedingungen sind relevant, da schon lange bekannt ist, dass bei großen, raumfordernden Infarkten ein fortschreitendes ischämisches Ödem zu schweren Komplikationen und einem malignen Masseneffekt mit einer Mortalität von bis zu 80 % führen kann (Berrouschot et al., 1998). Außerdem belegen Studien den Zusammenhang zwischen guten Kollateralen und der größeren Wahrscheinlichkeit auf eine erfolgreich durchgeführte Rekanalisation (Bang et al., 2011). Der Kreis schließt sich, da der Erfolg von endovaskulären Behandlungen mit der

Ödemprogression korreliert, und ungünstige Behandlungsverläufe mit schlechten klinischen Ergebnissen und dem Auftreten eines malignen Infarkts assoziiert sind (Broocks et al., 2019a, Broocks et al., 2018b, Nawabi et al., 2019a, Broocks et al., 2020b). Infolgedessen hat jegliches neues Wissen über das ischämische Hirnödem das Potential die Therapie des ischämischen Schlaganfalls zu optimieren.

#### **4.1 Interpretation der Ergebnisse des VO**

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit resultiert als wissenschaftliche Neuerung ein Biomarker, welcher signifikant mit der frühen Ödemprogression (EPR) im Rahmen eines AIS-LVO assoziiert ist. Die venösen Ausflussprofile (VO), definiert durch den COVES, implizieren robuste piaie Kollateralgefäße, die das Gehirn mit Blut versorgen, sowie einen effektiven Transit von Blut durch das ischämische Hirngewebe. Außerdem konnten sie als unabhängiger Prädiktor für die EPR identifiziert werden und so zur Auswahl möglicher Behandlungsoptionen und Prognosen dienen (Nawabi et al., 2019a, Nawabi et al., 2019b).

Der linear abfallende Graph in Abbildung 2 visualisiert den negativen Koeffizienten, der den umgekehrten Zusammenhang zwischen dem COVES und der EPR beschreibt. Je kleiner der COVES Wert ist, desto höher erscheint die EPR. Übertragen bedeutet dies, je unvorteilhafter das venöse Ausflussprofil, umso schneller breitet sich potenziell das ischämische Hirnödem aus, oder je robuster das venöse Ausflussprofil, desto langsamer schreitet das Ödem voran.

Die Distribution der Studienkohorte anhand des VO in den Boxplots (Abbildung 3 & 4) in Abhängigkeit zur NWU und der EPR veranschaulicht das primäre radiologische Ergebnis dieser Studie. Vergleicht man die abweichenden Steigungen der VO Graphen in Abbildung 5, deutet die Kategorisierung eines Patienten in die Gruppe VO- auf eine größere Abhängigkeit von der Zeit bis zum Therapiebeginn hin, woraus sich weniger klinische Therapieoptionen ergäben als bei Patienten mit VO+. Die Erkenntnisse validieren die Aussagekraft der VO-Klassifizierung zur Prognose der EPR.

Mit diesem Wissen kann der Behandler Risiken einschätzen und diverse Therapiemöglichkeiten fundiert in Erwägung ziehen. VO+ implizieren dabei robuste, piaie, arterielle Kollateralgefäße, die das Gehirn mit Blut versorgen. Als venöser Score könnten die VO Profile die Gesamtqualität der Gewebepfusion besser wiedergeben, da sie den Blutfluss nach dem Passieren des Hirngewebes widerspiegeln und wichtige Erkenntnisse über die ischämische Ödemprogression liefern (Faizy et al., 2021b, Faizy et al., 2021c, Faizy et al., 2021d). Ein Großteil der aktuellen neuroradiologischen Beurteilungen fokussieren sich primär auf die zerebrale, arterielle Zirkulation oder den arteriellen Perfusionsstatus, während prognostische Informationen durch die venöse zerebrale Komponente bei einem AIS-LVO selten sind (Zhang et al., 2017). Zukünftig könnten die venösen Prädiktoren des Hirnödems und der Ödemprogression an Bedeutung gewinnen (Galego et al., 2018). Das venöse Kompartiment ist für etwa 70 % des zirkulierenden Volumens innerhalb der Schädelhöhle verantwortlich (Gelman, 2008). Bei einem AIS-LVO haben Tierstudien gezeigt, dass Mikrothromben in Venolen innerhalb von 30 Minuten nach einer akuten Reduktion des CBF vorhanden sind (Ishikawa et al., 2009). Darüber hinaus sind insuffiziente zerebrale venöse Kollateralen mit einem erhöhten Schweregrad der Hemiparese und einem größeren Infarktvolumen assoziiert (Sasaki et al., 2011). Diese Resultate substantiieren die Ansicht, dass auch die zerebralen Venen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des CBF und der Hirnfunktion während eines AIS-LVO spielen. Eine ungenügende Füllung der großen Venen, die das Gebiet der mittleren Hirnarterie drainieren, könnte ein Frühzeichen für eine umfangreichere Schädigung nach einem AIS-LVO sein (Zhang et al., 2017). In einer Arbeit aus Hamburg tauchten die Vena media superficialis cerebri, die Labbé-Vene/Vena anastomotica inferior und der Sinus sphenoparietalis bereits 2020 gemeinsam auf und bildeten dort das Venous microperfusion profile [VMP]. Das VMP ist mit dem VO gleichzusetzen, die Autoren fanden heraus, dass ungünstige VMP das Wachstum der ischämischen Läsion und das endgültige Infarktkernvolumen bei AIS-LVO Patienten, die mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt wurden, voraussagen können (Faizy et al., 2020).

Zu erwähnen ist, dass AIS-LVO Patienten trotz eines günstigen arteriellen Kollateralstatus unvorteilhafte venöse Ausflussprofile aufweisen können (Abbildung 6c) (Faizy et al., 2021d). Dies kann auf eine gestörte Autoregulation oder Gewebe Mikroperfusion, oder aber andere weniger gut erforschte Mechanismen zurückzuführen sein (Faizy et al., 2021c). Darüber hinaus beeinträchtigt ein verstärktes Hirnödem selbst die Gewebedurchblutung (Faizy et al., 2021a). Interessanterweise stellten wir fest, dass robuste VO Profile, nicht aber arterielle CTA-Kollateralen (Maas Score) mit der EPR assoziiert waren (Tabelle 5). Ein Grund dafür könnte sein, dass das VO ein sensitiverer Biomarker für die Gewebedurchblutung im Vergleich zu arteriellen Kollateral-Scores allein darstellt, da sie den CBF nach der Passage des ischämischen Hirngewebes widerspiegelt (Faizy et al., 2021c, Jansen et al., 2018, Albers et al., 2018, Hoffman et al., 2019, Xia et al., 2021). Dies könnte die fehlende Verbindung zwischen arteriellen CTA-Kollateralen, VO und EPR in unserer Studie erklären.

## **4.2 Interpretation der Ergebnisse des HIR**

Die frühe Progression von Hirnödemen ist mit einer anhaltenden kritischen Hypoperfusion verbunden. Um jene zu klassifizieren, wurde in dieser Arbeit das HIR ausgewählt, und korrelierte als zweiter Biomarker signifikant in den Regressionsanalysen mit der EPR (Tabelle 6 und 8). Ein günstiges Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis (HIR+), ist mit geringeren EPR und NWU Werten (also einer geringeren Ausprägung des Ödems), sowie höheren ASPECTS-Werten und niedrigeren NIHSS-Werten bei der Aufnahme des Patienten assoziiert (Tabelle 3). Daraus lässt sich ein prädiktiver Nutzen des HIR auf die Ödemprogression vermuten, skaliert durch die EPR bei AIS-LVO Patienten, die einer Thrombektomie-Triage unterzogen wurden. Folglich kann aus den zeitaufgelösten Dichtemessungen der Kontrastmittelanreicherung in den Gewebekollateralen mittels der CTP eine valide Prognose der EPR gestellt werden. Dem HIR ist angesichts des zunehmenden Einsatzes der Perfusionsbildgebung ein großes Potential zuzusprechen, um die Patienten auf eine Eignung zur mechanischen Rekanalisation

zu prüfen. Da das HIR schon lange in der Neuroradiologie Verwendung findet (Bang et al., 2008a) und mit Hilfe einer automatisierten Software (Rapid™, iSchemaView, Menlo Park) berechnet wird, eliminiert dieser Wert potenzielle Variabilität zwischen Befunden verschiedener Neuroradiologen, welche oft die Beurteilung des Kollateralstatus einschränkt. Das HIR dient als leistungsstarkes Werkzeug bei der Beurteilung von Patienten mit Schlaganfall und verleiht der CTP einen Vorteil bei der kollateralen Beurteilung im Vergleich zur CTA (Guenego et al., 2020a). Das HIR wurde in Studien bereits regelmäßig verwendet um Kollateralen auf Gewebeebene (engl. „tissue-level-collaterals“ [TLC]) zu bewerten. Günstige TLC (HIR < 0,4) korrelieren mit einem robusten VO und dem klinischen Outcome (mRS) (Faizy et al., 2021d). Außerdem wurden unabhängig von anderen Kollateral-Scores HIR-Werte kleiner als 0,4 mit einem günstigen Ergebnis bei mechanischen Thrombektomien in Verbindung gebracht (Olivot et al., 2014). Als Surrogatmarker für günstige Kollateralen hat sich ein HIR-Wert < 0,4 etabliert (Guenego et al., 2019). Die Varianzen der HIR-Werte in Abbildung 7 könnten ungleich zuverlässige Prognosemöglichkeit der EPR implizieren. Werte im Bereich von 0,4 versprechen die genaueste Vorhersage der Ödemprogression, weshalb dieser Grenzwert auch zur Unterscheidung zwischen günstiger und ungünstiger Gewebepfusion herangezogen wurde (Guenego et al., 2019).

Auch wenn in den Regressionsanalysen dieser Studie deutlich wird, dass die Biomarker VO und HIR in jeglicher Form (günstige und unvorteilhafte Profile) signifikant mit der EPR korrelieren, scheint die prädiktive Aussage über die Ödemprogression bei günstigeren VO und HIR Profilen am zuverlässigsten zu sein, weshalb die Hypothese 2 auf solche limitiert ist.

Des Weiteren kann das HIR als zuverlässiger Biomarker für die Beurteilung der arteriellen makroskopischen Kollateralen verwendet werden, welches durch die starke Korrelation der HIR und CTA-Kollateralen (Maas-Score) ersichtlich wird. In der jeweiligen univariablen und multivariablen Regressionsanalyse sind beide Parameter unabhängig mit der EPR assoziiert (Tabelle 6 – 8). Dieses Ergebnis wird durch bisherige Studien gestützt, in denen HIR+

Patienten mit einem robusten arteriellen Kollateralstatus und einem robusten mikrovaskulären Bluttransit durch das ischämische Gewebe korrelieren. Beide Scores stehen ebenfalls mit der Bildung eines Hirnödems in ischämischen Schlaganfällen in Zusammenhang (Faizy et al., 2021a, Guenego et al., 2019, Guenego et al., 2020b, Faizy and Heit, 2021, Rao et al., 2020).

Aus Tabelle 3 geht hervor, dass von den HIR+ Patienten nur etwa 80 % über robuste piale arterielle Kollateralen verfügen (Tan Score  $\geq 50$  %). Bis heute ist nicht vollständig geklärt, warum einige AIS-LVO Patienten trotz fehlender pialer arterieller Kollateralen eine robuste zerebrale Gewebedurchblutung aufweisen können. Beide Biomarker könnten den mikrovaskulären Blutfluss in ischämischen Gehirnen auf unterschiedlichen Niveaus bewerten. Während der Tan Score mit dem Bluttransit zum ischämischen Gewebe in Verbindung gebracht wird, geht man davon aus, dass das HIR eher mit dem mikrovaskulären Bluttransit auf Gewebeebene (engl. „tissue-level collaterals“ [TLC]) zusammenhängt (Faizy et al., 2021d). So könnte ursächlich für die Inkongruenz, die unterschiedliche zeitliche Rekrutierung der Kollateralen auf verschiedenen Niveaus im Laufe des AIS-LVO sein. Dies würde erklären, dass infolge der lokalen Autoregulation des Gehirns und des fortschreitenden Hirnödems inhomogene Werte für die zwei Biomarker entstehen (Faizy et al., 2021d, Jansen et al., 2018). Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse einer anderen Studie gestützt, in der festgestellt wurde, dass ein günstiges HIR, nicht aber arterielle Kollateralen, mit einer verzögerten Ödembildung 48 - 72 Stunden nach der Thrombektomie-Behandlung korrelieren (Faizy et al., 2021a).

### **4.3 Limitationen**

Es gibt einige Einschränkungen die bei dieser Studie berücksichtigt werden müssen. Die Verwendung homogener Methoden zur Bestimmung und Bewertung der Ödemprogression trägt wesentlich dazu bei, dass eine signifikante Korrelation zu Stande gekommen ist,

allerdings konnten die Ergebnisse nicht auf einem differenzierten Lösungsweg kontrolliert werden. Diesen Effekt versuchten wir mit der Kombination aus einem CTP Kollateral-Score (HIR) und einem CTA Kollateral-Score (Maas Score) zu kompensieren (Abschnitt 3.2.2), jedoch war eine Absicherung dieser Art nicht generalisiert über die gesamte Studie hinweg umsetzbar. Weitere methodische Einschränkungen könnten sich aus Ungenauigkeiten der CT Dichtemessungen und der Ödemquantifizierung ergeben. Insbesondere bei sehr frühen NCCT Aufnahmen mit kleinen Läsionen haben Messungenauigkeiten einen relevanten Einfluss (Fabritius et al., 2017). Aus diesem Grund wird die CTP verwendet, die den frühen Infarkt besser als eine NCCT darstellt. Dabei besteht das Risiko, dass zeitlich limitierte CTP Aufnahmezeiten von < 60 Sekunden systematisch den ischämischen Kern überschätzen und so die Penumbra nicht korrekt bewertet wird (Minnerup et al., 2016, Borst et al., 2015).

Außerdem ist zu beachten, dass die Bildaufnahmen an zwei verschiedenen Standorten durchgeführt wurden, und somit durch verschiedene Aufnahmegeräte und Routineprozeduren Abweichungen entstanden sein könnten. Daraus folgt einerseits ein vermindertes Risiko eines systematischen Fehlers, jedoch könnten durch Diskrepanzen auch Ungenauigkeiten entstanden sein. Für die Bildrekonstruktion und die Definition der ROI wurde eine interaktive Software verwendet, wodurch die Ergebnisse unter Umständen nicht auf die Software anderer Hersteller zu übertragen sind. Auch wenn die Firma iSchemaView auf ihrer eigenen Website mit inzwischen beinahe 2000 Krankenhäusern in über 100 Ländern wirbt, die alltäglich die Rapid™ Software verwenden und außerdem diese von der World Stroke Organization im Jahr 2021 als der exklusive neurobildgebende Partner annonciert wurde, bleiben viele Kliniken außer Acht, die nicht mit dieser Software arbeiten. Durch mangelnde IAT Patienten oder aus wirtschaftlichen und logistischen Gründen ist die Rapid™ Software in vielen Stroke Units nicht present. Hinzu kommt, dass viele Zentren der Primär- und Sekundärversorgung nicht über eine CTP Bildgebung verfügen und die Bestimmung der NWU weiterhin zeitaufwändig und mühsam ist. Die Einschränkung dieser Arbeit beruht somit auf der bedingten Anwendbarkeit der Ergebnisse, denn auch bei einem generalisierten Interesse für dieses spezielle Thema und



die stetige Optimierung der Notfallmedizin von Schlaganfällen, begrenzt sich die Relevanz dieser Arbeit auf die größten Kliniken dieser Welt. Als folgenreichste Limitation ist diese Einschränkung jedoch auch als Vision für zukünftige Stroke Units anzusehen.

Nach unserem aktuellen Kenntnisstand gibt es noch keine Arbeit, in der diese neuartigen Biomarker für Kollateralen mit der Ödemprogression im Rahmen eines AIS-LVO korrelierten. Die Resultate könnten große Auswirkungen auf die Behandlungstriage bei Schlaganfallpatienten haben. Jedoch sollen die aufgeführten Limitationen zur Vorsicht aufrufen, da die Ergebnisse dieser Studie nicht uneingeschränkt auf andere Populationen zu transferieren sind.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Unsere Ergebnisse zeigen eine starke Korrelation der VO und HIR Profile mit der frühen Ödemprogression bei einem ischämischen Schlaganfall. Die Verwendung dieser Biomarker könnte zukünftig für eine umfassendere Bewertung des zerebralen Kollateralstatus während der Behandlungstriage zur mechanischen Thrombektomie dienen (Faizy and Heit, 2021). Weitere Studien sind erforderlich, um die pathophysiologischen Mechanismen besser zu verstehen, die die mikrovaskuläre Perfusion in Hinblick auf die Entwicklung eines zerebralen Hirnödems beschreiben. Außerdem wären weitere prospektive klinisch-radiologische Studien interessant, um die Ergebnisse dieser Studie randomisiert zu validieren. Eine der Zukunftsvisionen ist, dass die hier untersuchten Biomarker die Zeitspanne bis zum final möglichen Zeitpunkt der IAT prognostizieren können. Dies würde dem Behandler neue Therapieoptionen in zeitlich kritischen Schlaganfallkonstellationen ermöglichen. Des Weiteren wäre es zukünftig von wissenschaftlicher sowie klinischer Bedeutung, die verschiedenen prädiktiven Kollateralbiomarker anhand ihrer prognostischen Qualität einzustufen und zu vergleichen. Dafür sollte eine große Patientenkohorte prospektiv in

multiplen Zentren untersucht werden, die die VO und das HIR vollständig und unabhängig evaluieren. Diese Kohorten könnten durch verringerte Varianzen fundiertere Aussagen auch bei ungünstigeren VO und HIR Profilen ermöglichen. Erweiterte Therapiemöglichkeiten, klinische Erfolgsaussichten, Outcome-Prognosen sowie die interdisziplinäre Kommunikation könnten durch die Verwendung dieser neuen Kollateral-Scores und der damit verbundenen genaueren Prognostizierung der frühen Ödemprogression an Zuverlässigkeit gewinnen. Vor allem in logistischen Fragen ist eine fundierte und effiziente Zusammenarbeit entscheidend. Wenn es um tägliche Fragen geht wie beispielsweise: „Ist dies als maligner Infarkt zu diagnostizieren?“, „Sollte dieser Patient die Kapazität der Stroke Unit in Anspruch nehmen?“, „Sollte dieser Patient zukünftig eine neurologische Reha bekommen?“ oder um Fragen der Angehörigen bezüglich der Prognose besser beantworten zu können, ist eine prognostische Bewertung der Ödemprogression wertvoll. Gerade in kleineren Kliniken ist ein problemorientiertes Patientenmanagement dringend notwendig. In Kliniken welche nicht permanent über ein Katheterlabor, einen Anästhesisten, ein bis zwei medizinisch-technische Assistenten und einen Neuroradiologen im Bereitschaftsdienst verfügen, fallen Entscheidungen des Therapieverlaufs oft lediglich basiert auf der Erfahrung des Behandlers; ergo subjektiv. Neue Biomarker zur Beurteilung der Progressionsrate des ischämischen Hirnödems bringen durch den Zeitfaktor eine neue Variable mit in die Entscheidungsfindung ein. Eine konservative Perfusions-Bildgebung informiert den Behandler lediglich über die aktuelle Situation, wohingegen die hier verwendeten neuartigen Biomarker womöglich einen gravierend schnellen von einem langsamen Verlauf des Schlaganfalles abgrenzen könnten. Diese Information ermöglicht es dem Behandler zwischen verschiedenen Therapieoptionen abzuwägen. Vielerorts bestehen neben dem konservativen Triage Weg andere Möglichkeiten, wie den Patienten in ein spezialisiertes Thrombektomie Zentrum verlegen zu lassen oder ein professionelles Team zur Durchführung dieser einzubestellen ("drip and drive"). Dies sind nur zwei der aufwändigen, aber potenziell lebensrettenden Maßnahmen. Neuartige

Bildgebungsparameter wie VO und HIR könnten zukünftig eine wichtige Rolle, auch bei der auswärtigen Triage von Schlaganfallpatienten in nicht-spezialisierten Kliniken spielen.

## **5 Zusammenfassung**

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Kollateralgefäße durch Aufrechterhaltung der Gewebepfusion das Ausmaß des ischämischen Hirnödems im Rahmen eines akuten ischämischen Schlaganfalls auf der Basis eines großen Gefäßverschlusses der vorderen Zirkulation (AIS-LVO) beeinflussen können. Mithilfe des venösen Ausflussprofils (VO) und des Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnisses (HIR) kann die frühe Ödemprogression (EPR) eingeschätzt werden, welche anhand der Netto-Wasseraufnahme (NWU) pro Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur Bildgebung berechnet wurde.

Dies ermöglicht, die zeitlichen Mechanismen und die Komplexität der ischämischen Ödemprogression besser zu verstehen. Ein zunehmender Einsatz der CTP ermöglicht zukünftig die breitere Verwendung des HIR zur Triage von akuten Schlaganfallpatienten.

Prognostische Biomarker der Ödemprogression in den klinischen Alltag zu implementieren schafft die Voraussetzung um logistische Ressourcen der Notfallmedizin optimaler einsetzen zu können und die Erfolgswahrscheinlichkeiten von Therapiemöglichkeiten im Voraus objektiver bestimmen zu können.

## 6 Abstract

The purpose of this study was to investigate the influence of two collateral scores that can predict the progression of ischemic cerebral edema in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion (AIS-LVO). To classify its time course, the early edema progression rate (EPR) was calculated as ratio of net water uptake per time from symptom onset to imaging. Our findings validate that VO, similar to HIR, is correlated significantly with EPR (Coef.: - 0,013; SE: 0,002;  $p < 0,001$  & Coef.: 0,065; SE: 0,013;  $p < 0.001$ ). The results of this study validate VO and HIR as predictive biomarkers of EPR. With EPR being known as an independent predictor of malignant infarction (Broocks et al., 2018), the results of this study support the increasing importance of standardized and reliable imaging biomarkers for the assessment of EPR in AIS-LVO patients.

Increasing clinical use of CTP and derived HIR values can optimize patient allocation to thrombectomy triage. Further, VO could reflect the quality of arterial collaterals and potentially be of great significance as venous scores classify collateral blood flow after permeating the ischemic tissue. Our findings suggest that the correlation of the two scores derived from different imaging modalities (VO and HIR) with EPR can improve our understanding of temporal mechanisms and the complexity of ischemic edema progression. Prospectively, implementing edema progression, based on the assessment of the probability of therapeutic success using a combination of VO and HIR scores, into clinical practice, could significantly optimize the use of logistical resources in emergency stroke medicine.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
AIS	akut ischämischer Schlaganfall
AIS-LVO	akut ischämischer Schlaganfall eines großen Gefäßverschlusses
AUC	Area Under Curve
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CI	Konfidenzintervall
COVES	Kortikalvenen-Opazifizierungs-Score
CTA	Subtraktionsangiographie
CTP	Perfusions-CT
EKG	Elektrokardiogramm
EPR	early edema progression rate
FDA	Food and Drug Administration
FPE	First-Pass-Effekt
HIR	Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis
HIR-	ungünstiges Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis
HIR+	günstiges Hypoperfusions-Intensitäts-Verhältnis
IAT	lokale intraarterielle Thrombolyse
IVT	intravenöse Thrombolyse
MCA	Arteria cerebri media
mRS	modified Ranking Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
NaCl	Natriumchlorid
NCCT	native craniale Computertomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NO	Stickstoffmonoxid
NWU	Netto-Wasseraufnahme
PCA	Arteria cerebri posterior
PSV	Penumbra-Salvage-Volumen
TICI-Scores	Thrombolysis in Cerebral Infarction Score
TLC	Tissue-Level-Collaterals
TTP	time to peak
VMP	venous microperfusion profile
VO	venous outflow profiles
VO-	empfindliche venöse Ausfluss-Profile
VO+	robuste venöse Ausfluss-Profile
vs.	versus
WHO	World Health Organization

## 8 Abbildungsverzeichnis

Illustration der Ödemprogression .....	15
COVES als Prädiktor .....	34
<i>Boxplot der EPR Verteilung #1</i> .....	35
Boxplot der EPR Verteilung #2 .....	35
NWU Prognose durch COVES in Abhängigkeit der Zeit .....	36
EPR bei einem beispielhaften VO- Patienten. (van Horn et al., 2022b).....	37
HIR als Prädiktor .....	39
EPR beispielhaft an HIR+ und HIR- Patienten. (van Horn et al., 2022a) .....	40

## 9 Tabellenverzeichnis

Patientencharakteristika .....	30
Patientencharakteristika dichotomisiert durch die VO .....	31
Patientencharakteristika dichotomisiert durch das HIR .....	32
univariable Regressionsanalyse EPR & COVES.....	33
multivariable Regressionsanalyse EPR #1 .....	33
univariable Regressionsanalyse HIR & EPR .....	38
univariable Regressionsanalyse Maas Score & EPR.....	38
multivariable Regressionsanalyse EPR #2 .....	38

## 10 Literaturverzeichnis

- ALBERS, G. W., MARKS, M. P., KEMP, S., CHRISTENSEN, S., TSAI, J. P., ORTEGA-GUTIERREZ, S., MCTAGGART, R. A., TORBEY, M. T., KIM-TENSER, M., LESLIE-MAZWI, T., SARRAJ, A., KASNER, S. E., ANSARI, S. A., YEATTS, S. D., HAMILTON, S., MLYNASH, M., HEIT, J. J., ZAHARCHUK, G., KIM, S., CARROZZELLA, J., PALESCH, Y. Y., DEMCHUK, A. M., BAMMER, R., LAVORI, P. W., BRODERICK, J. P., LANSBERG, M. G. & INVESTIGATORS, D. 2018. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*, 378, 708-718.
- BANG, O. Y., SAVER, J. L., ALGER, J. R., STARKMAN, S., OVBIAGELE, B. & LIEBESKIND, D. S. 2008a. Determinants of the distribution and severity of hypoperfusion in patients with ischemic stroke. *Neurology*, 71, 1804-11.
- BANG, O. Y., SAVER, J. L., BUCK, B. H., ALGER, J. R., STARKMAN, S., OVBIAGELE, B., KIM, D., JAHAN, R., DUCKWILER, G. R., YOON, S. R., VIÑUELA, F. & LIEBESKIND, D. S. 2008b. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 625-9.
- BANG, O. Y., SAVER, J. L., KIM, S. J., KIM, G. M., CHUNG, C. S., OVBIAGELE, B., LEE, K. H. & LIEBESKIND, D. S. 2011. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*, 42, 693-9.

- BARBER, P. A., DEMCHUK, A. M., ZHANG, J. & BUCHAN, A. M. 2000. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*, 355, 1670-4.
- BAYDEMIR, R., AYKAÇ, Ö., ACAR, B. A., KOCABAŞ, Z. U., MILANLIOĞLU, A., ERYILDIZ, E. S. & ÖZDEMİR, A. 2021. Role of modified TAN score in predicting prognosis in patients with acute ischemic stroke undergoing endovascular therapy. *Clin Neurol Neurosurg*, 210, 106978.
- BERKHEMER, O. A., FRANSEN, P. S., BEUMER, D., VAN DEN BERG, L. A., LINGSMA, H. F., YOO, A. J., SCHONEWILLE, W. J., VOS, J. A., NEDERKOORN, P. J., WERMER, M. J., VAN WALDERVEEN, M. A., STAALS, J., HOFMEIJER, J., VAN OOSTAYEN, J. A., LYCKLAMA À NIJEHOLT, G. J., BOITEN, J., BROUWER, P. A., EMMER, B. J., DE BRUIJN, S. F., VAN DIJK, L. C., KAPPELLE, L. J., LO, R. H., VAN DIJK, E. J., DE VRIES, J., DE KORT, P. L., VAN ROOIJ, W. J., VAN DEN BERG, J. S., VAN HASSELT, B. A., AERDEN, L. A., DALLINGA, R. J., VISSER, M. C., BOT, J. C., VROOMEN, P. C., ESHGHI, O., SCHREUDER, T. H., HEIJBOER, R. J., KEIZER, K., TIELBEEK, A. V., DEN HERTOOG, H. M., GERRITS, D. G., VAN DEN BERG-VOS, R. M., KARAS, G. B., STEYERBERG, E. W., FLACH, H. Z., MARQUERING, H. A., SPRENGERS, M. E., JENNISKENS, S. F., BEENEN, L. F., VAN DEN BERG, R., KOUDESTAAL, P. J., VAN ZWAM, W. H., ROOS, Y. B., VAN DER LUGT, A., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., MAJOIE, C. B. & DIPPEL, D. W. 2015. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 11-20.
- BERROUSCHOT, J., STERKER, M., BETTIN, S., KÖSTER, J. & SCHNEIDER, D. 1998. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Med*, 24, 620-3.
- BIESBROEK, J. M., NIESTEN, J. M., DANKBAAR, J. W., BIESELS, G. J., VELTHUIS, B. K., REITSMA, J. B. & VAN DER SCHAAF, I. C. 2013. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*, 35, 493-501.
- BOERS, A. M., JANSEN, I. G., BERKHEMER, O. A., YOO, A. J., LINGSMA, H. F., SLUMP, C. H., ROOS, Y. B., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., DIPPEL, D. W., VAN DER LUGT, A., VAN ZWAM, W. H., MARQUERING, H. A. & MAJOIE, C. B. 2017. Collateral status and tissue outcome after intra-arterial therapy for patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 37, 3589-3598.
- BORST, J., MARQUERING, H. A., BEENEN, L. F., BERKHEMER, O. A., DANKBAAR, J. W., RIORDAN, A. J. & MAJOIE, C. B. 2015. Effect of extended CT perfusion acquisition time on ischemic core and penumbra volume estimation in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. *PLoS One*, 10, e0119409.
- BROOCKS, G., FLOTTMANN, F., ERNST, M., FAIZY, T. D., MINNERUP, J., SIEMONSEN, S., FIEHLER, J. & KEMMLING, A. 2018a. Computed Tomography-Based Imaging of Voxel-Wise Lesion Water Uptake in Ischemic Brain: Relationship Between Density and Direct Volumetry. *Invest Radiol*, 53, 207-213.
- BROOCKS, G., FLOTTMANN, F., HANNING, U., SCHÖN, G., SPORNS, P., MINNERUP, J., FIEHLER, J. & KEMMLING, A. 2020a. Impact of endovascular recanalization on quantitative lesion water uptake in ischemic anterior circulation strokes. *J Cereb Blood Flow Metab*, 40, 437-445.
- BROOCKS, G., FLOTTMANN, F., SCHEIBEL, A., AIGNER, A., FAIZY, T. D., HANNING, U., LEISCHNER, H., BROOCKS, S. I., FIEHLER, J., GELLISSEN, S. & KEMMLING, A. 2018b. Quantitative Lesion Water Uptake in Acute Stroke Computed Tomography Is a Predictor of Malignant Infarction. *Stroke*, 49, 1906-1912.
- BROOCKS, G., HANNING, U., FLOTTMANN, F., SCHÖNFELD, M., FAIZY, T. D., SPORNS, P., BAUMGART, M., LEISCHNER, H., SCHÖN, G., MINNERUP, J., THOMALLA, G., FIEHLER, J. & KEMMLING, A. 2019a. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction. *Brain*, 142, 1399-1407.
- BROOCKS, G., KEMMLING, A., FAIZY, T., MCDONOUGH, R., VAN HORN, N., BECHSTEIN, M., MEYER, L., SCHÖN, G., NAWABI, J., FIEHLER, J., KNIEP, H. & HANNING, U. 2020b. Effect of thrombectomy

- on oedema progression and clinical outcome in patients with a poor collateral profile. *Stroke Vasc Neurol*.
- BROOCKS, G., KEMMLING, A., MEYER, L., NAWABI, J., SCHÖN, G., FIEHLER, J., KNIEP, H. & HANNING, U. 2019b. Computed Tomography Angiography Collateral Profile Is Directly Linked to Early Edema Progression Rate in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 50, 3424-3430.
- BROOCKS, G., KNIEP, H., SCHRAMM, P., HANNING, U., FLOTTMANN, F., FAIZY, T., SCHÖNFELD, M., MEYER, L., SCHÖN, G., AULMANN, L., MACHNER, B., ROYL, G., FIEHLER, J. & KEMMLING, A. 2020c. Patients with low Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) but good collaterals benefit from endovascular recanalization. *J Neurointerv Surg*, 12, 747-752.
- CAMPBELL, B. C., MITCHELL, P. J., KLEINIG, T. J., DEWEY, H. M., CHURILOV, L., YASSI, N., YAN, B., DOWLING, R. J., PARSONS, M. W., OXLEY, T. J., WU, T. Y., BROOKS, M., SIMPSON, M. A., MITEFF, F., LEVI, C. R., KRAUSE, M., HARRINGTON, T. J., FAULDER, K. C., STEINFORT, B. S., PRIGLINGER, M., ANG, T., SCROOP, R., BARBER, P. A., MCGUINNESS, B., WIJERATNE, T., PHAN, T. G., CHONG, W., CHANDRA, R. V., BLADIN, C. F., BADVE, M., RICE, H., DE VILLIERS, L., MA, H., DESMOND, P. M., DONNAN, G. A. & DAVIS, S. M. 2015. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*, 372, 1009-18.
- CAMPBELL, B. C. V., MAJOIE, C., ALBERS, G. W., MENON, B. K., YASSI, N., SHARMA, G., VAN ZWAM, W. H., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., DEMCHUK, A. M., GUILLEMIN, F., WHITE, P., DÁVALOS, A., VAN DER LUGT, A., BUTCHER, K. S., CHERIFI, A., MARQUERING, H. A., CLOUD, G., MACHO FERNÁNDEZ, J. M., MADIGAN, J., OPPENHEIM, C., DONNAN, G. A., ROOS, Y., SHANKAR, J., LINGSMA, H., BONAFÉ, A., RAOULT, H., HERNÁNDEZ-PÉREZ, M., BHARATHA, A., JAHAN, R., JANSEN, O., RICHARD, S., LEVY, E. I., BERKHEMER, O. A., SOUDANT, M., AJA, L., DAVIS, S. M., KRINGS, T., TISSERAND, M., SAN ROMÁN, L., TOMASELLO, A., BEUMER, D., BROWN, S., LIEBESKIND, D. S., BRACARD, S., MUIR, K. W., DIPPEL, D. W. J., GOYAL, M., SAVER, J. L., JOVIN, T. G., HILL, M. D. & MITCHELL, P. J. 2019. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*, 18, 46-55.
- DIRNAGL, U., IADECOLA, C. & MOSKOWITZ, M. A. 1999. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*, 22, 391-7.
- DOHMEN, C., GALLDIKS, N., BOSCHE, B., KRACHT, L. & GRAF, R. 2012. The severity of ischemia determines and predicts malignant brain edema in patients with large middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis*, 33, 1-7.
- DURWARD, Q. J., DEL MAESTRO, R. F., AMACHER, A. L. & FARRAR, J. K. 1983. The influence of systemic arterial pressure and intracranial pressure on the development of cerebral vasogenic edema. *J Neurosurg*, 59, 803-9.
- FABRITIUS, M. P., KAZMIERCZAK, P. M., THIERFELDER, K. M. & KUNZ, W. G. 2017. Reversal of CT Hypodensity in Chronic Ischemic Stroke : A Different Kind of Fogging. *Clin Neuroradiol*, 27, 383-384.
- FAIZY, T., KABIRI, R., LEIPZIG, M., BROOCKS, G., CHRISTENSEN, S., FLOTTMANN, F., LANSBERG, M., ALBERS, G., FIEHLER, J., WINTERMARK, M. & HEIT, J. 2020. O-027 Favorable venous microvascular profile is associated with smaller ischemic lesion growth and smaller final core infarction volume in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 12, A19-A20.
- FAIZY, T. D. & HEIT, J. J. 2021. Rethinking the Collateral Vasculature Assessment in Acute Ischemic Stroke: The Comprehensive Collateral Cascade. *Top Magn Reson Imaging*, 30, 181-186.
- FAIZY, T. D., KABIRI, R., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., KURAITIS, G., BROOCKS, G., HANNING, U., NAWABI, J., LANSBERG, M. G., MARKS, M. P., ALBERS, G. W., FIEHLER, J., WINTERMARK, M. & HEIT, J. J. 2021a. Perfusion imaging-based tissue-level collaterals predict ischemic lesion net water uptake in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab*, 41, 2067-2075.



- FAIZY, T. D., KABIRI, R., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., KURAITIS, G., MARC-DANIEL MADER, M., ALBERS, G. W., LANSBERG, M. G., FIEHLER, P. J., WINTERMARK, M., MARKS, M. P. & HEIT, J. J. 2021b. Association of Venous Outflow Profiles and Successful Vessel Reperfusion After Thrombectomy. *Neurology*.
- FAIZY, T. D., KABIRI, R., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., KURAITIS, G., MEYER, L., MARKS, M. P., BROOCKS, G., FLOTTMANN, F., LANSBERG, M. G., ALBERS, G. W., FIEHLER, J., WINTERMARK, M. & HEIT, J. J. 2021c. Venous Outflow Profiles Are Linked to Cerebral Edema Formation at Noncontrast Head CT after Treatment in Acute Ischemic Stroke Regardless of Collateral Vessel Status at CT Angiography. *Radiology*, 203651.
- FAIZY, T. D., KABIRI, R., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., KURAITIS, G. M., BROOCKS, G., FLOTTMANN, F., MARKS, M. P., LANSBERG, M. G., ALBERS, G. W., FIEHLER, J., WINTERMARK, M. & HEIT, J. J. 2021d. Favorable Venous Outflow Profiles Correlate With Favorable Tissue-Level Collaterals and Clinical Outcome. *Stroke*, Strokeaha120032242.
- FLOTTMANN, F., BREKENFELD, C., BROOCKS, G., LEISCHNER, H., MCDONOUGH, R., FAIZY, T. D., DEB-CHATTERJI, M., ALEGIANI, A., THOMALLA, G., MPOTSARIS, A., NOLTE, C. H., FIEHLER, J. & MAROS, M. E. 2021. Good Clinical Outcome Decreases With Number of Retrieval Attempts in Stroke Thrombectomy: Beyond the First-Pass Effect. *Stroke*, 52, 482-490.
- FOERCH, C., MISSELWITZ, B., SITZER, M., STEINMETZ, H. & NEUMANN-HAEFELIN, T. 2008. The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztebl Int*, 105, 467-73.
- FURLAN, A., HIGASHIDA, R., WECHSLER, L., GENT, M., ROWLEY, H., KASE, C., PESSIN, M., AHUJA, A., CALLAHAN, F., CLARK, W. M., SILVER, F. & RIVERA, F. 1999. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Jama*, 282, 2003-11.
- GALEGO, O., JESUS-RIBEIRO, J., BAPTISTA, M., SARGENTO-FREITAS, J., MARTINS, A. I., SILVA, F., SANTOS, G. C., CUNHA, L., NUNES, C. & MACHADO, E. 2018. Collateral pial circulation relates to the degree of brain edema on CT 24 hours after ischemic stroke. *Neuroradiol J*, 31, 456-463.
- GELMAN, S. 2008. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*, 108, 735-48.
- GO, A. S., MOZAFFARIAN, D., ROGER, V. L., BENJAMIN, E. J., BERRY, J. D., BORDEN, W. B., BRAVATA, D. M., DAI, S., FORD, E. S., FOX, C. S., FRANCO, S., FULLERTON, H. J., GILLESPIE, C., HAILPERN, S. M., HEIT, J. A., HOWARD, V. J., HUFFMAN, M. D., KISSELA, B. M., KITNER, S. J., LACKLAND, D. T., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L. D., MAGID, D., MARCUS, G. M., MARELLI, A., MATCHAR, D. B., MCGUIRE, D. K., MOHLER, E. R., MOY, C. S., MUSSOLINO, M. E., NICHOL, G., PAYNTER, N. P., SCHREINER, P. J., SORLIE, P. D., STEIN, J., TURAN, T. N., VIRANI, S. S., WONG, N. D., WOO, D. & TURNER, M. B. 2013. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127, e6-e245.
- GUENEGO, A., FAHED, R., ALBERS, G. W., KURAITIS, G., SUSSMAN, E. S., MARTIN, B. W., MARCELLUS, D. G., OLIVOT, J.-M., MARKS, M. P., LANSBERG, M. G., WINTERMARK, M. & HEIT, J. J. 2020a. Hypoperfusion intensity ratio correlates with angiographic collaterals in acute ischaemic stroke with M1 occlusion. *European Journal of Neurology*, 27, 864-870.
- GUENEGO, A., FAHED, R., ALBERS, G. W., KURAITIS, G., SUSSMAN, E. S., MARTIN, B. W., MARCELLUS, D. G., OLIVOT, J. M., MARKS, M. P., LANSBERG, M. G., WINTERMARK, M. & HEIT, J. J. 2020b. Hypoperfusion intensity ratio correlates with angiographic collaterals in acute ischaemic stroke with M1 occlusion. *Eur J Neurol*, 27, 864-870.
- GUENEGO, A., MARCELLUS, D. G., MARTIN, B. W., CHRISTENSEN, S., ALBERS, G. W., LANSBERG, M. G., MARKS, M. P., WINTERMARK, M. & HEIT, J. J. 2019. Hypoperfusion Intensity Ratio Is Correlated With Patient Eligibility for Thrombectomy. *Stroke*, 50, 917-922.
- HANDSCHU, R., FATEH-MOGHADAM, S., KLOTZ, E., SCHMID, A., STEMPER, B., HECKMANN, J. G., HUK, W. J., NEUNDÖRFER, B. & TOMANDL, B. F. 2004. [Multimodal computed tomography in acute

- cerebral infarction. Experience with a standardized protocol in 100 patients]. *Nervenarzt*, 75, 564-76.
- HAWKINS, B. T. & DAVIS, T. P. 2005. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*, 57, 173-85.
- HIGASHIDA, R. T., FURLAN, A. J., ROBERTS, H., TOMSICK, T., CONNORS, B., BARR, J., DILLON, W., WARACH, S., BRODERICK, J., TILLEY, B. & SACKS, D. 2003. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*, 34, e109-37.
- HOFFMAN, H., ZIECHMANN, R., SWARNKAR, A., MASOUD, H. E. & GOULD, G. 2019. Cortical Vein Opacification for Risk Stratification in Anterior Circulation Endovascular Thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 28, 1710-1717.
- HOFMEIJER, J., ALGRA, A., KAPPELLE, L. J. & VAN DER WORP, H. B. 2008. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis*, 25, 176-84.
- ISHIKAWA, M., KUSAKA, G., YAMAGUCHI, N., SEKIZUKA, E., NAKADATE, H., MINAMITANI, H., SHINODA, S. & WATANABE, E. 2009. Platelet and leukocyte adhesion in the microvasculature at the cerebral surface immediately after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 64, 546-53; discussion 553-4.
- JANSEN, I. G. H., VAN VUUREN, A. B., VAN ZWAM, W. H., VAN DEN WIJNGAARD, I. R., BERKHEMER, O. A., LINGSMA, H. F., SLUMP, C. H., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., TREURNIET, K. M., DIPPEL, D. W. J., VAN WALDERVEEN, M. A. A., VAN DER LUGT, A., ROOS, Y., MARQUERING, H. A., MAJOIE, C. & VAN DEN BERG, R. 2018. Absence of Cortical Vein Opacification Is Associated with Lack of Intra-arterial Therapy Benefit in Stroke. *Radiology*, 286, 643-650.
- JUNG, S., WIEST, R., GRALLA, J., MCKINLEY, R., MATTLE, H. & LIEBESKIND, D. 2017. Relevance of the cerebral collateral circulation in ischaemic stroke: time is brain, but collaterals set the pace. *Swiss Med Wkly*, 147, w14538.
- KIMMEL, E. R., AL KASAB, S., HARVEY, J. B., BATHLA, G., ORTEGA-GUTIERREZ, S., TOTH, G., JAKSICH, E. M., SHEHARYAR, A., ROA, J., HASAN, D. M. & SAMANIEGO, E. A. 2019. Absence of Collaterals is Associated with Larger Infarct Volume and Worse Outcome in Patients with Large Vessel Occlusion and Mild Symptoms. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 28, 1987-1992.
- KOLOMINSKY-RABAS, P. L., HEUSCHMANN, P. U., MARSCHALL, D., EMMERT, M., BALTZER, N., NEUNDÖRFER, B., SCHÖFFSKI, O. & KROBOT, K. J. 2006. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 37, 1179-83.
- KWAH, L. K. & DIONG, J. 2014. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*, 60, 61.
- LIEBESKIND, D. S. 2003. Collateral circulation. *Stroke*, 34, 2279-84.
- LIEBESKIND, D. S. 2015. Imaging the collaterome: a stroke renaissance. *Curr Opin Neurol*, 28, 1-3.
- LÖFFLER, M. T., SOLLMANN, N., MÖNCH, S., FRIEDRICH, B., ZIMMER, C., BAUM, T., MAEGERLEIN, C. & KIRSCHKE, J. S. 2021. Improved Reliability of Automated ASPECTS Evaluation Using Iterative Model Reconstruction from Head CT Scans. *J Neuroimaging*.
- MACAULAY, N. & ZEUTHEN, T. 2010. Water transport between CNS compartments: contributions of aquaporins and cotransporters. *Neuroscience*, 168, 941-56.
- MACKNIGHT, A. D. & LEAF, A. 1977. Regulation of cellular volume. *Physiol Rev*, 57, 510-73.
- MINNERUP, J., BROOCKS, G., KALKOFFEN, J., LANGNER, S., KNAUTH, M., PSYCHOGIOS, M. N., WERSCHING, H., TEUBER, A., HEINDEL, W., ECKERT, B., WIENDL, H., SCHRAMM, P., FIEHLER, J. & KEMMLING, A. 2016. Computed tomography-based quantification of lesion water uptake identifies patients within 4.5 hours of stroke onset: A multicenter observational study. *Ann Neurol*, 80, 924-934.
- NAGHAVI, M., ABAJOBIR, A. A., ABBAFATI, C., ABBAS, K. M., ABD-ALLAH, F., ABERA, S. F., ABOYANS, V., ADETOKUNBOH, O., AFSHIN, A., AGRAWAL, A., AHMADI, A., AHMED, M. B., AICHOOR, A. N., AICHOOR, M. T. E., AICHOOR, I., AIYAR, S., ALAHDAB, F., AL-ALY, Z., ALAM, K., ALAM, N., ALAM, T., ALENE, K. A., AL-EYADHY, A., ALI, S. D., ALIZADEH-NAVAEI, R., ALKAABI, J. M., ALKERWI, A. A., ALLA, F., ALLEBECK, P., ALLEN, C., AL-RADDADI, R., ALSHARIF, U., ALTIRKAWI,

- K. A., ALVIS-GUZMAN, N., AMARE, A. T., AMINI, E., AMMAR, W., AMOAKO, Y. A., ANBER, N., ANDERSEN, H. H., ANDREI, C. L., ANDROUDI, S., ANSARI, H., ANTONIO, C. A. T., ANWARI, P., ÄRNLÖV, J., ARORA, M., ARTAMAN, A., ARYAL, K. K., ASAYESH, H., ASGEDOM, S. W., ATEY, T. M., AVILA-BURGOS, L., AVOKPAHO, E. F. G., AWASTHI, A., BABALOLA, T. K., BACHA, U., BALAKRISHNAN, K., BARAC, A., BARBOZA, M. A., BARKER-COLLO, S. L., BARQUERA, S., BARREGARD, L., BARRERO, L. H., BAUNE, B. T., BEDI, N., BEGHI, E., BÉJOT, Y., BEKELE, B. B., BELL, M. L., BENNETT, J. R., BENSENOR, I. M., BERHANE, A., BERNABÉ, E., BETSU, B. D., BEURAN, M., BHATT, S., BIADGILIGN, S., BIENHOFF, K., BIKBOV, B., BISANZIO, D., BOURNE, R. R. A., BREITBORDE, N. J. K., BULTO, L. N. B., BUMGARNER, B. R., BUTT, Z. A., CAHUANA-HURTADO, L., CAMERON, E., CAMPUZANO, J. C., CAR, J., CÁRDENAS, R., CARRERO, J. J., CARTER, A., CASEY, D. C., CASTAÑEDA-ORJUELA, C. A., CATALÁ-LÓPEZ, F., CHARLSON, F. J., CHIBUEZE, C. E., CHIMED-OCHIR, O., CHISUMPA, V. H., et al. 2017. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980&#x2013;2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390, 1151-1210.
- NANNONI, S., CEREDA, C. W., SIRIMARCO, G., LAMBROU, D., STRAMBO, D., ESKANDARI, A., DUNET, V., WINTERMARK, M. & MICHEL, P. 2019. Collaterals are a major determinant of the core but not the penumbra volume in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*, 61, 971-978.
- NAWABI, J., FLOTTMANN, F., HANNING, U., BECHSTEIN, M., SCHÖN, G., KEMMLING, A., FIEHLER, J. & BROOCKS, G. 2019a. Futile Recanalization With Poor Clinical Outcome Is Associated With Increased Edema Volume After Ischemic Stroke. *Invest Radiol*, 54, 282-287.
- NAWABI, J., FLOTTMANN, F., KEMMLING, A., KNIEP, H., LEISCHNER, H., SPORNS, P., SCHÖN, G., HANNING, U., THOMALLA, G., FIEHLER, J. & BROOCKS, G. 2019b. Elevated early lesion water uptake in acute stroke predicts poor outcome despite successful recanalization - When "tissue clock" and "time clock" are desynchronized. *Int J Stroke*, 1747493019884522.
- OLIVOT, J. M., MLYNASH, M., INOUE, M., MARKS, M. P., WHEELER, H. M., KEMP, S., STRAKA, M., ZAHARCHUK, G., BAMMER, R., LANSBERG, M. G. & ALBERS, G. W. 2014. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*, 45, 1018-23.
- PEREIRA, V. M., GRALLA, J., DAVALOS, A., BONAFÉ, A., CASTAÑO, C., CHAPOT, R., LIEBESKIND, D. S., NOGUEIRA, R. G., ARNOLD, M., SZTAJZEL, R., LIEBIG, T., GOYAL, M., BESSELMANN, M., MORENO, A., MORENO, A. & SCHROTH, G. 2013. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke*, 44, 2802-7.
- QUAST, M. J., HUANG, N. C., HILLMAN, G. R. & KENT, T. A. 1993. The evolution of acute stroke recorded by multimodal magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*, 11, 465-71.
- RAO, V. L., MLYNASH, M., CHRISTENSEN, S., YENNU, A., KEMP, S., ZAHARCHUK, G., HEIT, J. J., MARKS, M. P., LANSBERG, M. G. & ALBERS, G. W. 2020. Collateral status contributes to differences between observed and predicted 24-h infarct volumes in DEFUSE 3. *J Cereb Blood Flow Metab*, 40, 1966-1974.
- RHA, J. H. & SAVER, J. L. 2007. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 38, 967-73.
- ROSENBERG, G. A. 1999. Ischemic brain edema. *Prog Cardiovasc Dis*, 42, 209-16.
- SASAKI, M., HONMOU, O., RADTKE, C. & KOCSIS, J. D. 2011. Development of a middle cerebral artery occlusion model in the nonhuman primate and a safety study of i.v. infusion of human mesenchymal stem cells. *PLoS One*, 6, e26577.
- SAVER, J. L. 2006. Time is brain--quantified. *Stroke*, 37, 263-6.
- SEKER, F., PEREIRA-ZIMMERMANN, B., PFAFF, J., PURRUCKER, J., GUMBINGER, C., SCHÖNENBERGER, S., BENDSZUS, M. & MÖHLENBRUCH, M. A. 2020. Collateral Scores in Acute Ischemic Stroke : A retrospective study assessing the suitability of collateral scores as standalone predictors of clinical outcome. *Clin Neuroradiol*, 30, 789-793.

- SHETH, S. A. & LIEBESKIND, D. S. 2015. Collaterals in endovascular therapy for stroke. *Curr Opin Neurol*, 28, 10-5.
- SMITH, W. S., SUNG, G., SAVER, J., BUDZIK, R., DUCKWILER, G., LIEBESKIND, D. S., LUTSEP, H. L., RYMER, M. M., HIGASHIDA, R. T., STARKMAN, S., GOBIN, Y. P., FREI, D., GROBELNY, T., HELLINGER, F., HUDDLE, D., KIDWELL, C., KOROSHETZ, W., MARKS, M., NESBIT, G. & SILVERMAN, I. E. 2008. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*, 39, 1205-12.
- SOLENSKI, N. J. 2018. Telestroke. *Neuroimaging Clin N Am*, 28, 551-563.
- STOKUM, J. A., GERZANICH, V. & SIMARD, J. M. 2016. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36, 513-38.
- VAN HORN, N., BROOCKS, G., KABIRI, R., KRAEMER, M. C., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., MEYER, L., LANSBERG, M. G., ALBERS, G. W., SPORNS, P., GUENEGO, A., FIEHLER, J., WINTERMARK, M., HEIT, J. J. & FAIZY, T. D. 2022a. Cerebral Hypoperfusion Intensity Ratio Is Linked to Progressive Early Edema Formation. *J Clin Med*, 11.
- VAN HORN, N., HEIT, J. J., KABIRI, R., BROOCKS, G., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., MEYER, L., SCHOENFELD, M. H., LANSBERG, M. G., ALBERS, G. W., FIEHLER, J., WINTERMARK, M. & FAIZY, T. D. 2022b. Venous outflow profiles are associated with early edema progression in ischemic stroke. *Int J Stroke*, 17474930211065635.
- WEISS, D., KRAUS, B., RUBBERT, C., KASCHNER, M., JANDER, S., GLIEM, M., LEE, J. I., HAENSCH, C. A., TUROWSKI, B. & CASPERS, J. 2019. Systematic evaluation of computed tomography angiography collateral scores for estimation of long-term outcome after mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke. *Neuroradiol J*, 32, 277-286.
- WILSON, M. H. 2016. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36, 1338-50.
- WINSHIP, I. R. 2015. Cerebral collaterals and collateral therapeutics for acute ischemic stroke. *Microcirculation*, 22, 228-36.
- WINTERMARK, M., FLANDERS, A. E., VELTHUIS, B., MEULI, R., VAN LEEUWEN, M., GOLDSHER, D., PINEDA, C., SERENA, J., VAN DER SCHAAF, I., WAAIJER, A., ANDERSON, J., NESBIT, G., GABRIELY, I., MEDINA, V., QUILES, A., POHLMAN, S., QUIST, M., SCHNYDER, P., BOGOUSLAVSKY, J., DILLON, W. P. & PEDRAZA, S. 2006. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*, 37, 979-85.
- WINTERMARK, M., LUBY, M., BORNSTEIN, N. M., DEMCHUK, A., FIEHLER, J., KUDO, K., LEES, K. R., LIEBESKIND, D. S., MICHEL, P., NOGUEIRA, R. G., PARSONS, M. W., SASAKI, M., WARDLAW, J. M., WU, O., ZHANG, W., ZHU, G. & WARACH, S. J. 2015. International survey of acute stroke imaging used to make revascularization treatment decisions. *Int J Stroke*, 10, 759-62.
- XIA, H., SUN, H., HE, S., ZHAO, M., HUANG, W., ZHANG, Z., XUE, Y., FU, P. & CHEN, W. 2021. Absent Cortical Venous Filling Is Associated with Aggravated Brain Edema in Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 42, 1023-1029.
- ZAIDAT, O. O., CASTONGUAY, A. C., LINFANTE, I., GUPTA, R., MARTIN, C. O., HOLLOWAY, W. E., MUELLER-KRONAST, N., ENGLISH, J. D., DABUS, G., MALISCH, T. W., MARDEN, F. A., BOZORGCHAMI, H., XAVIER, A., RAI, A. T., FROEHLER, M. T., BADRUDDIN, A., NGUYEN, T. N., TAQI, M. A., ABRAHAM, M. G., YOO, A. J., JANARDHAN, V., SHALTONI, H., NOVAKOVIC, R., ABOU-CHEBL, A., CHEN, P. R., BRITZ, G. W., SUN, C. J., BANSAL, V., KAUSHAL, R., NANDA, A. & NOGUEIRA, R. G. 2018. First Pass Effect: A New Measure for Stroke Thrombectomy Devices. *Stroke*, 49, 660-666.
- ZHANG, S., LAI, Y., DING, X., PARSONS, M., ZHANG, J. H. & LOU, M. 2017. Absent Filling of Ipsilateral Superficial Middle Cerebral Vein Is Associated With Poor Outcome After Reperfusion Therapy. *Stroke*, 48, 907-914.

## 11 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlichst bei Allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Tobias D. Faizy danke ich sehr für die Begleitung meiner Dissertation, die konstruktive Kritik und die hilfreichen Anmerkungen.

Meinem Betreuer Dr. med. Noel van Horn danke ich besonders für die exzellente Unterstützung. Durch seine ausgezeichneten Ideen, das konstruktive Hinterfragen sowie das mehrfache Korrekturlesen trug er maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit bei.

Mein Dank gilt außerdem meinen Eltern, Geschwistern und meiner Lebenspartnerin, die mich während des gesamten Studiums unterstützt haben, bei dieser Dissertation tatkräftig zur Hilfe standen, mir stets emotionalen Rückhalt gaben und mir das Studium erst ermöglichten.

## 12 Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

### 13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.



Unterschrift: .....