

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Direktor:

Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Vorhersage des malignen zerebellären Ödems beim Schlaganfall im hinteren Stromgebiet mittels der CT-basierten quantitativen Netto-Wasseraufnahme

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sarah Elsayed
aus Gizeh, Ägypten

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.09.2023**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Lasse Dührsen

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Uta Hanning

Inhaltsverzeichnis

1. Originalpublikation	4
2. Darstellung der Publikation	12
3. Zusammenfassung/ Summary	21
4. Literaturverzeichnis	22
5. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation	24
6. Danksagung	25
7. Lebenslauf	26
8. Eidesstattliche Versicherung	27

1. Originalpublikation

Gabriel Broocks, MD^{*,*}
 Sarah Elsayed, MD^{*,*}
 Helge Kniep, Dipl.Ing[†]
 Andre Kemmling, MD, MHBA^{§¶}
 Fabian Flottmann, MD[‡]
 Matthias Bechstein, MD[‡]
 Tobias D. Faizy, MD^{¶||}
 Lukas Meyer, MD[‡]
 Thomas Lindner, PhD[‡]
 Peter Sporns, MD, MHBA[#]
 Thilo Rusche, MD^{*,**}
 Gerhard Schön, MSc^{††}
 Marius M. Mader, MD^{§§}
 Jawed Nawabi, MD^{¶¶}
 Jens Fiehler, MD[‡]
 Uta Hanning, MD, MHBA[‡]

[†]Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; [‡]Department of Neuroradiology, Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern, Germany; [¶]Department of Neuroradiology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany; ^{||}Department of Radiology, Stanford University, Stanford, California; [#]Department of Neuroradiology, Universitätsspital Basel, Basel, Switzerland; ^{**}Department of Radiology, University Hospital Münster, Münster, Germany; ^{††}Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ^{§§}Department of Neurosurgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ^{¶¶}Department of Radiology, Charité University Medical Center, Berlin, Germany

*Gabriel Broocks and Sarah Elsayed contributed equally to this work.

A part of the results of this study has been presented at the annual meeting of the German Society of Neuroradiology (DGNR) in Frankfurt, Germany on October 12, 2019.

Correspondence:

Gabriel Broocks MD,
 Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology,
 University Medical Center
 Hamburg-Eppendorf,
 Martinistrasse 52, 20246,
 Hamburg, Germany.
 Email: g.broocks@uke.de

Received, April 14, 2020.

Accepted, July 20, 2020.

Copyright © 2020 by the
 Congress of Neurological Surgeons

Early Prediction of Malignant Cerebellar Edema in Posterior Circulation Stroke Using Quantitative Lesion Water Uptake

BACKGROUND: Malignant cerebellar edema (MCE) is a life-threatening complication of ischemic posterior circulation stroke that requires timely diagnosis and management. Yet, there is no established imaging biomarker that may serve as predictor of MCE. Early edematous water uptake can be determined using quantitative lesion water uptake, but this biomarker has only been applied in anterior circulation strokes.

OBJECTIVE: To test the hypothesis that lesion water uptake in early posterior circulation stroke predicts MCE.

METHODS: A total 179 patients with posterior circulation stroke and multimodal admission CT were included. A total of 35 (19.5%) patients developed MCE defined by using an established 10-point scale in follow-up CT, of which ≥ 4 points are considered malignant. Posterior circulation net water uptake (pcNWU) was quantified in admission CT based on CT densitometry and compared with posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score (pc-ASPECTS) as predictor of MCE using receiver operating curve (ROC) analysis and logistic regression analysis.

RESULTS: Acute pcNWU within the early ischemic lesion was 24.6% (± 8.4) for malignant and 7.2% (± 7.4) for nonmalignant infarctions, respectively ($P < .0001$). Based on ROC analysis, pcNWU above 14.9% identified MCE with high discriminative power (area under the curve: 0.94; 95% CI: 0.89-0.97). Early pcNWU (odds ratio [OR]: 1.28; 95% CI: 1.15-1.42, $P < .0001$) and pc-ASPECTS (OR: 0.71, 95% CI: 0.53-0.95, $P = .02$) were associated with MCE, adjusted for age and recanalization status.

CONCLUSION: Quantitative pcNWU in early posterior circulation stroke is an important marker for MCE. Besides pc-ASPECTS, lesion water uptake measurements may further support identifying patients at risk for MCE at an early stage indicating stricter monitoring and consideration for further therapeutic measures.

KEY WORDS: Stroke, Brain ischemia, Thrombectomy, Edema, Outcome, Computed tomography

Neurosurgery 0:1–7, 2020

DOI:10.1093/neuros/nyaa438

www.neurosurgery-online.com

Malignant cerebellar edema (MCE) is a life-threatening complication in patients following ischemic stroke with mortality up to 80%.¹ While there are several biomarkers to predict malignant edema

in ischemic stroke with large vessel occlusion (LVO) in the anterior circulation, there is still a lack of validated neuroimaging tools for timely prediction of MCE.^{2,3} However, posterior circulation stroke (PCS) requires

ABBREVIATIONS: AUC, area under the curve; CT, computed tomography; CTA, CT angiography; CTP, CT perfusion; FCT, follow-up CT; IQR, interquartile range; JSS, Jaus scale score; LVO, large vessel occlusion; MCE, malignant cerebellar edema; mRS, modified Rankin Scale; MTT, mean transit time; NECT, nonenhanced CT; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio; PCS, posterior circulation stroke; pc-ASPECTS, posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score; pcNWU, posterior circulation net water uptake; ROC, receiver operating curve; SD, standard deviation; TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction

Supplemental digital content is available for this article at www.neurosurgery-online.com.

timely neuroimaging triage as mass effects may cause obstructive hydrocephalus and brain stem damage leading to devastating complications.^{1,4} Additionally, symptom based triage can be challenging due to nonspecific clinical assessments.³ Therefore, imaging-based prediction in PCS may even be more important to timely recognize and foresee complications that require decompressive surgery.^{5,6}

Computed tomography (CT)-based quantitative net water uptake (NWU) measurements have been described as important surrogate imaging biomarker for developing malignant edema in anterior circulation strokes.^{7,8} Besides core lesion volume, quantitative lesion water uptake may support identifying patients at risk for malignant infarction; however, it remains uncertain whether NWU represents imaging biomarker of similar value in PCS (pcNWU).

The purpose of this study was to compare lesion water uptake in acute PCS with other common predictors of outcome and MCE, especially posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score (pc-ASPECTS).⁹ We hypothesized that pcNWU in early PCS lesions predicts MCE with poor clinical outcome.

METHODS

Patients

For this retrospective multicenter study, all ischemic PCS patients were screened, admitted between April 2010 and February 2019 at 2 high-volume tertiary stroke centers. Anonymized data were recorded in accordance with ethical review board approval, and no informed consent was necessary after review (local ethics committee).

Inclusion criteria for this study were as follows: (1) acute ischemic stroke with multimodal CT imaging on admission (nonenhanced CT [NECT], CT angiography [CTA], and CT perfusion [CTP]) within known time interval from symptom onset; (2) CTP confirmed cerebellar perfusion deficit defined as the presence of a focal abnormality in color-coded mean transit time (MTT) maps compared to the contralateral side on at least 2 adjacent slices (according to Fabritius et al³). Ischemic hypoperfusion was defined using a threshold for relative MTT > 145%; (3) no isolated occlusion of the posterior cerebral artery or basilar artery; (4) follow-up CT (FCT) available 24 h after admission with confirmed cerebellar infarction; (5) absence of intracranial hemorrhage and preexisting infarctions in admission NECT; (6) absence of significant imaging artifacts. Baseline patient characteristics were extracted from the medical records, including details on treatment. Presence of malignant infarction was defined using a score for neuroradiological mass effect by Jauss et al.¹⁰ MCE was defined as a Jauss scale score (JSS) of ≥ 4 , as previously described.^{3,10,11} JSS was standardized determined in FCT by an experienced board-certified neuroradiologist (>6 yr of experience). Successful endovascular recanalization was measured by Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) classification and defined as TICI $\geq 2b$ at the conclusion of the procedure. Surgical decisions in stroke patients presented to the neurosurgical department were made by an experienced board-certified neurosurgeon and based on current guidelines.

Imaging

All patients received a multimodal stroke imaging CT protocol at admission with NECT, CTA, and CTP consecutively in equal order

on an iCT 256™ scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Details are listed in the **Supplemental Digital Content**.

Image Analysis

CT images were anonymized at an external imaging core lab for analysis. Rating of pc-ASPECTS was performed by 2 experienced board-certified neuroradiologists (>6 yr and >10 yr of experience after board certification) who were blinded to the scores of the other reader, and blinded to clinical data. Discrepancies about the pc-ASPECTS were settled by joint discussion of the 2 readers. We used a standardized procedure to quantify pcNWU at the time of admission imaging based on a previously published method.^{7,12} The measurement of NWU is based on densitometric analysis of the ischemic core compared to physiological density determined in an automatically mirrored contralateral region of interest (Figure 1).^{7,12} The detailed standardized approach is displayed in the **Supplemental Digital Content**.

Statistical Analysis

Absolute and relative frequencies were presented for patient characteristics (see **Table**), separately for patients with and without MCE. Univariable distribution of metric variables was described by means and standard deviation (SD) or medians and interquartile ranges (IQR). Kolmogorov-Smirnov tests were used to determine normal distribution. Correspondingly, Student's *t*-tests (normal distribution) with SD or Mann-Whitney *U* tests (non-normal distribution) with IQR were used to determine differences of the acquired parameters for patients with malignant versus nonmalignant infarction. A detailed analysis on inter-rater agreement can be found in the **Supplemental Digital Content**.

Univariable receiver operation characteristic (ROC) curve analysis was performed with MCE as dependent variable and age, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), pc-ASPECTS, and pcNWU as independent variables. DeLong tests were used to compare the area under the curve (AUC).

Furthermore, multivariable logistic regression analysis was performed with age, pc-ASPECTS, NIHSS, pcNWU, recanalization status, and alteplase administration as independent variables and good clinical outcome (modified Rankin Scale [mRS] < 3) or very poor clinical outcome (mRS > 4) as dependent variable using backwards selection. Detailed logistic regression analyses of malignant infarctions based on JSS can be found in the **Supplemental Digital Content**.

Finally, pcNWU per time from symptom onset to imaging was evaluated as dynamic indicator of lesion progression per time using Student's *t*-tests (to compare patients with and without MCE), logistic regression analysis, and ROC curve analysis, compared to pcNWU alone (equation (2)).

$$\%pcNWU \text{ per time} = \left(\frac{pcNWU}{\text{Time from onset to imaging}} \right) \quad (2)$$

Statistical significance was accepted at a *P*-value of <.05. Analyses were performed using MedCalc (version 12.7; Mariakerke, Belgium), and R (R Core Team; R: A Language and Environment for Statistical Computing; Vienna, Austria, 2017).

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

TABLE. Patient Characteristics

	Malignant infarction (n = 35)	Non-malignant infarction (n = 144)	P value
Baseline characteristics			
Age in years, mean (SD)	67 (14)	71 (14)	.14
Sex female, n (%)	17 (49)	58 (40)	.38
Time from onset to imaging in hours, median (IQR)	4.1 (2.4-7.6)	3.5 (1.4-9.5)	.64
NIHSS on admission, median (IQR)	42 (19-42)	12 (4-42)	<.001
Glucose, median mg/dL (IQR)	138 (119-149)	133 (113-170)	.70
pcNWU in %, mean (SD)	24.6 (8.8)	7.3 (7.4)	<.001
pc-ASPECTS, median (IQR)	7 (4-8)	9 (8-10)	<.001
Treatment			
IV alteplase, n (%)	11 (31)	71 (49)	.06
Mechanical thrombectomy, n (%)	21 (60)	98 (68)	.36
of which TIC1 2b/3, n (%)	14 (67)	69 (70)	.29
Follow-up endpoints			
JSS, median (IQR)	5 (4-7)	0 (0-0)	<.001
Craniectomy, n (%)	8 (22)	0 (0)	<.001
NIHSS at discharge, median (IQR)	24 (12-42)	3 (1-12)	<.001
mRS after 90 d, median (IQR)	6.0 (5-6)	3.5 (1-5)	<.001
Death, n (%)	21 (60)	24 (17)	<.001

IQR, interquartile range; IV, intravenous; JSS, Jauss scale score; mRS, modified Ranking Scale; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; pc-ASPECTS, posterior circulation Alberta Stroke Program Early CT Score; pcNWU, posterior circulation net water uptake; TIC1, thrombolysis in cerebral infarctions.

RESULTS

Out of 246 screened patients, 179 fulfilled the inclusion criteria and were included in this analysis. A total of 75 patients were female (43%) and the median age was 74 yr (IQR: 61-79). A total of 35 patients (19.5%) had a JSS of ≥4 and were consequently defined as malignant (MCE). The median time from symptom onset to admission imaging was 3.5 h (IQR: 1.4-7.5 h). A total of 118 (67%) patients underwent endovascular treatment, of which 61 (52%) received successful endovascular recanalization (TIC1 2b/3). Table shows patient characteristics of this study. The median pc-ASPECTS was 9 (IQR: 8-10), and the mean (SD) pcNWU was 10.6 (10.7). The mean JSS was 1.2 (2.3).

The median (IQR) time from symptom onset to imaging was 4.1 h (2.4-7.6) in patients with a malignant infarction and 3.5 h (1.4-9.8) in patients with a nonmalignant infarction (P = .64). In patients with a malignant infarction, the mean pc-ASPECTS was 6.4 (2.5), which was lower than the mean pc-ASPECTS in patients with a non-malignant infarction (8.7, SD 1.7, P < .0001). The mean (SD) initial pcNWU was 24.6% (8.9) in patients with a malignant infarction, and 7.3% (5.5) in patients with nonmalignant infarctions (P < .0001) (Figure 2).

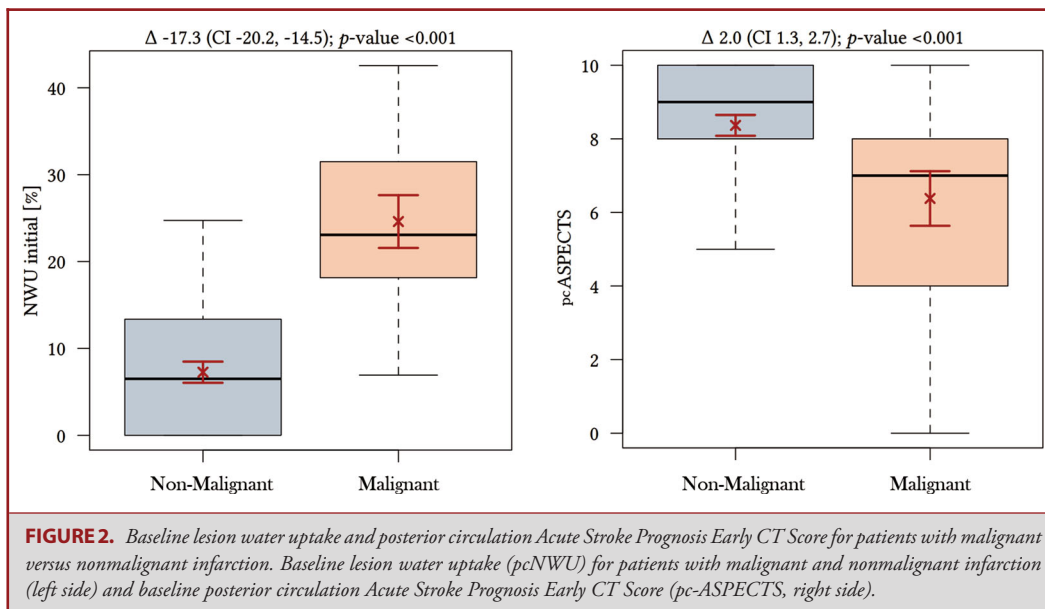
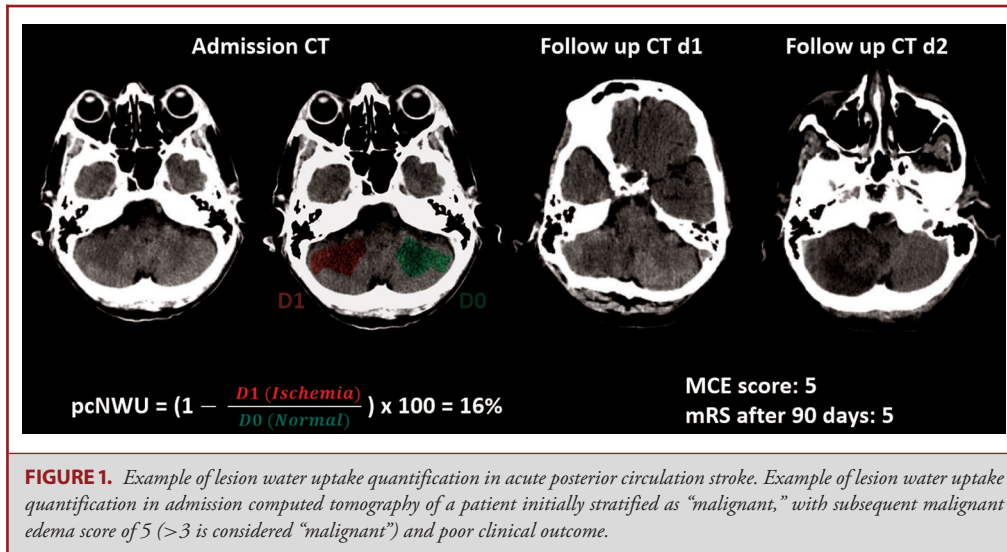
In univariable ROC curve analysis, initial pcNWU above 14.9% stratified malignant from nonmalignant infarctions with high predictive power (AUC 0.94; 95% CI: 0.89-0.97; P < .0001) and a sensitivity of 94.3% and specificity of 82.6%. pc-ASPECTS stratified malignant from nonmalignant infarctions using ≤8 as a cut-off with a sensitivity of 77.1% and a speci-

ficity of 72.9% (AUC 0.81; 95% CI: 0.75-0.87; P < .0001). The AUC for pcNWU was significantly different compared to the AUC for pc-ASPECTS (DeLong standard error 0.042, P = .003) (Figure 3). Combining pcNWU and pc-ASPECTS in a prediction model, the AUC was 0.95 (95% CI: 0.91-0.98). Figure 4 exemplifies the prediction of malignant infarctions based on pc-ASPECTS and pcNWU.

Secondly, we used multivariable logistic regression models to predict clinical outcome defined by mRS scores after 90 d for both good outcome (functional independence, mRS 0-2) and very poor outcome (mRS 5-6). pc-ASPECTS (OR 1.87, 95% CI: 1.22-2.85, P = .004), age (OR 0.96; 95% CI: 0.93-0.99, P = .03), and NIHSS (OR 0.90; 95% CI: 0.87-0.94, P < .01) were significantly associated with good outcome, adjusted for initial pcNWU, recanalization status, and alteplase administration.

pcNWU (OR 1.06; 95% CI: 1.01-1.10; P = .01), NIHSS (OR 0.09; 95% CI: 1.06-1.13; P < .0001), and recanalization status by trend (OR 0.41; 95% CI: 0.16-1.06; P = .06) were associated with very poor outcome.

Early pcNWU per time was 8.3% per hour for patients with MCE and 3.8% per hour for patients without MCE (P = .007). pcNWU per time above 3.9% per hour identified patients with MCE in univariable ROC curve analysis with an AUC of 0.74, (95% CI: 0.64-0.82, P < .0001). In comparison to pcNWU alone, the difference between areas was 0.173 (standard error according to DeLong: 0.061), 95% CI: 0.052-0.294, P = .005.



DISCUSSION

The aim of this study was to investigate whether quantitative NWU of early infarct lesions is an applicable imaging biomarker in acute PCS. We hypothesized that early-elevated levels of pcNWU along with pc-ASPECTS might predict the development of MCE with poor clinical outcome mediated by status of vessel recanalization after thrombectomy.

The main finding of this study was that early pcNWU and pc-ASPECTS were reliable predictors of malignant infarction. While a higher pc-ASPECTS as sign of low early infarct extent was particularly associated with good clinical outcome, elevated levels of pcNWU as indicator of early ischemic lesion water

uptake and potential predictor of infarct progression were particularly associated with a malignant course and poor clinical outcome.

Early pcNWU per time as dynamic indicator of lesion progression also served as significant predictor of MCE, however, not superior to NWU alone. In PCS, anamnesis of time may be less accurate compared to anterior circulation strokes especially considering patients with vigilance disorder.¹³ NWU reflects lesion progression independent of time, which may be of particular importance in PCS. This is in line with a prior study reporting that using lesion water uptake per time does not improve the prediction of malignant edema compared to lesion water uptake alone.⁸

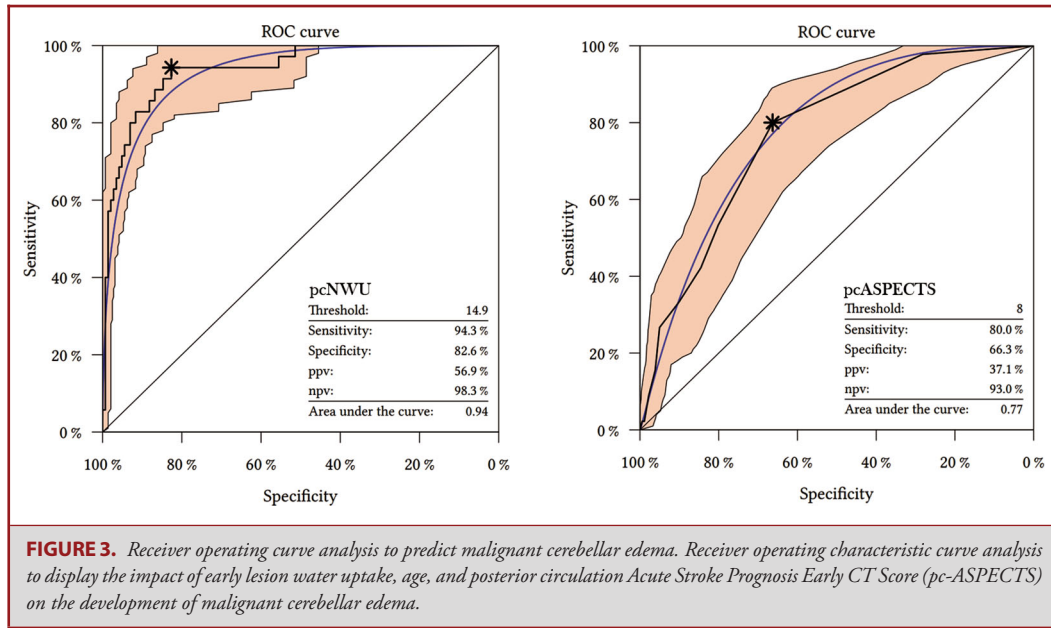


FIGURE 3. Receiver operating curve analysis to predict malignant cerebellar edema. Receiver operating characteristic curve analysis to display the impact of early lesion water uptake, age, and posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score (pc-ASPECTS) on the development of malignant cerebellar edema.

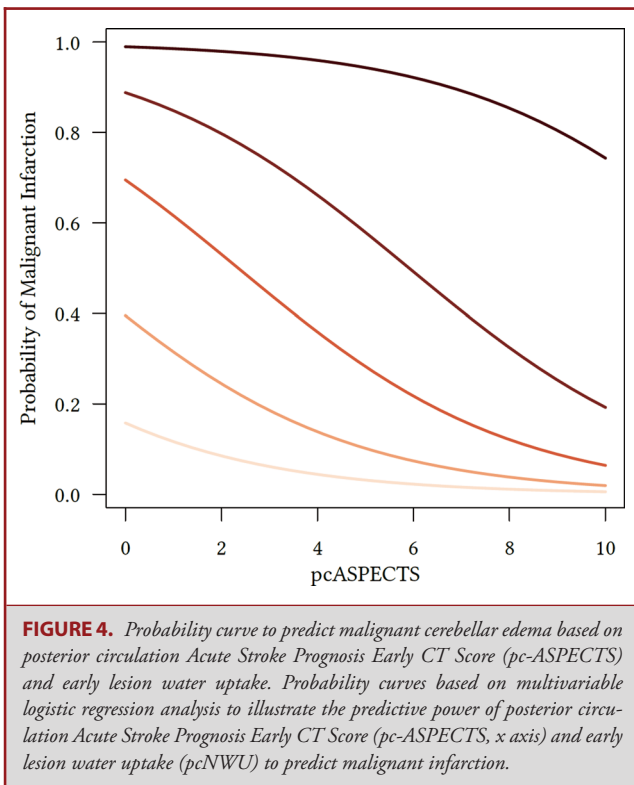


FIGURE 4. Probability curve to predict malignant cerebellar edema based on posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score (pc-ASPECTS) and early lesion water uptake. Probability curves based on multivariable logistic regression analysis to illustrate the predictive power of posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score (pc-ASPECTS, x axis) and early lesion water uptake (pcNWU) to predict malignant infarction.

As pc-ASPECTS indicates the extent of early infarction, pcNWU adds a further pathophysiological imaging dimension that may enhance the prediction of malignant infarction in acute PCS.^{14,15} Early ischemic water uptake is a direct consequence of irreversible tissue injury and has been described as a predictor of

outcome in anterior circulation strokes.^{8,16,17} When comparing the pcNWU to data from anterior circulation stroke lesions, mean lesion water uptake was fairly similar (mean 10.6% versus 9.1%⁸). In nonmalignant anterior circulation stroke lesions, NWU has been reported with a mean of 7.0% (measured after a mean of 3.3 h), which was comparable to the mean pcNWU of the present study, 7.3% (measured after a mean of 3.5 h). Malignant infarctions, however, showed higher values in PCS (24.6% versus 18%).⁸ A possible explanation could be lower infratentorial reserve space volume that may contribute to aggravated brain edema, which may lead to high probability for malignant infarction with poor outcome even in patients with lower infarct extent as indicated by pc-ASPECTS (Figure 4).¹⁸

To our knowledge, this is the first study that applied NWU as quantitative imaging biomarker in the posterior circulation with the largest cohort of patients with PCS analyzed with multiparametric CT.³ Approximately 19.5% of the patients in this cohort developed MCE, which is similar to previously described study cohorts.³ MCE has been investigated in prior imaging studies using follow-up NECT to identify parameters that are associated with the development of brain stem symptoms in the subacute phase.³ In cerebellar ischemic strokes, the only established imaging parameter reported to predict MCE at admission is hypodensity of >2/3 of the posterior inferior cerebellar artery territory.¹¹ That may be translated to both low pc-ASPECTS (ie, ischemic extent) and higher pcNWU, as clearly demarcated hypodensity physically requires the existence of ischemic lesion water uptake that results in lower attenuation coefficients.⁷ Yet, no study used both imaging dimensions to directly quantify early ischemic changes in order to predict malignant infarction and clinical outcome.

In the clinical context, pc-ASPECTS and pcNWU could be used for early stratification of PCS patients, especially considering that symptom-based triage may be challenging and clinical diagnosis unspecific.¹ The decision to perform decompressive surgery in patients with MCE is often controversial with respect to other contributing factors, ie, including but not limited to patient age or anesthesiological risk profile. Objective imaging parameters such as pcNWU would support the involved physicians in outcome-oriented decision making. This may allow for early identification of a risk for the development of MCE and may ensure proper allocation of these patients to an adequate level of care. Our study was not designed to explore and does not suggest prophylactic craniectomy as a treatment option. Neurological status remains the determining criterion for surgery.⁶ Early measurement of quantitative pcNWU may raise interdisciplinary awareness for patients at risk, ensure allocation to adequate monitoring, and, by this, could help to optimize detection of deteriorating patients in a timely manner. Future research is needed to investigate the effect of endovascular treatment on the occurrence of malignant edema. The application of whole-brain perfusion CT in combination with pcNWU might serve as a further strategy for imaging triage and outcome prediction and might be tested in future studies.¹⁹

Limitations

There are several limitations of this study. First, it was a retrospective study. Moreover, CT of the posterior circulation may be affected by artifacts that could potentially interfere with density measurements for pcNWU quantification. Nevertheless, we used a standardized procedure to quantify pcNWU in all cases equally and imaging data with significant artifacts were not included in this study. The principle of water uptake quantification based on measurements of relative hypoattenuation is well established in anterior circulation strokes.^{7,8,12,16,17,20-22} While the main principles of this method also apply for PCS, we acknowledge that this is the first study using NWU quantification in this ischemic stroke subtype. Therefore, the standardized methodology of NWU quantification was adjusted to fit for the posterior circulation as described. In particular, the definition of the physiological density of the brain tissue (required for NWU quantification) may not always be performed congruently to anterior circulation strokes, which is a limitation of this study. Although further external validation of NWU quantification in PCS is required, the results of the present study, offering AUC values of over 90%, exemplify the potential of this method as imaging biomarker.

Although there is currently no established tool to rapidly quantify pcNWU in acute stroke triage, implementation in already existing software algorithms may be promising and should be tested in future studies.^{23,24}

Patients with isolated occlusion of the basilar artery were excluded as this stroke subtype may directly affect brain stem implying a different therapeutic management and usually worse

functional outcome. We did not differentiate between specific vessels involved. A prior study observed that there were no significant differences regarding subtype of posterior vessel occlusion comparing patients with and without subsequent development of MCE (P -value between 0.29 and 0.83 for occlusions of the superior, anterior inferior, and posterior inferior cerebellar artery³). The same study also excluded patients with isolated basilar artery occlusion due to the mentioned issues.

CONCLUSION

The quantification of lesion water uptake in acute PCS may serve as an important surrogate imaging marker for developing MCE. Besides pc-ASPECTS, lesion water uptake measurements could help to identify patients at risk for MCE at an early stage indicating stricter monitoring, raised awareness for clinical deterioration, and further therapeutic measures.²¹

Funding

This study did not receive any funding or financial support.

Disclosures

Dr Fiehler is a consultant for Acandis, Boehringer Ingelheim, Codman, Microvention, Sequent, and Stryker, a speaker for Bayer Healthcare, Bracco, Covidien/ev3, Penumbra, Philips, and Siemens, and has grants from Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), European Union (EU), Covidien, Stryker (THRILL study), Microvention (ERASER study), and Philips. The other authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article. Dr Kemmling has a research collaboration agreement with Siemens Healthcare.

REFERENCES

1. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53(4):309-315.
2. Broocks G, Flottmann F, Hanning U, et al. Impact of endovascular recanalization on quantitative lesion water uptake in ischemic anterior circulation strokes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(2):437-445.
3. Fabritius MP, Thierfelder KM, Meinel FG, et al. Early imaging prediction of malignant cerebellar edema development in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(9):2597-2600.
4. Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Koster J, Schneider D. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Med*. 1998;24(6):620-623.
5. Sporns PB, Minnerup J, Warneke N, et al. Impact of the implementation of thrombectomy with stent retrievers on the frequency of hemicraniectomy in patients with acute ischemic stroke. *Clin Neuroradiol*. 2017;27(2):193-197.
6. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014;45(4):1222-1238.
7. Broocks G, Flottmann F, Ernst M, et al. Computed tomography-based imaging of voxel-wise lesion water uptake in ischemic brain: relationship between density and direct volumetry. *Invest Radiol*. 2018;53(4):207-213.
8. Broocks G, Flottmann F, Scheibel A, et al. Quantitative lesion water uptake in acute stroke computed tomography is a predictor of malignant infarction. *Stroke*. 2018;49(8):1906-1912.

9. Puetz V, Sylaja PN, Courtts SB, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke*. 2008;39(9):2485-2490.
10. Juttler E, Schweickert S, Ringleb PA, Huttner HB, Kohrmann M, Aschoff A. Long-term outcome after surgical treatment for space-occupying cerebellar infarction: experience in 56 patients. *Stroke*. 2009;40(9):3060-3066.
11. Jauss M, Muffelmann B, Krieger D, Zeumer H, Busse O. A computed tomography score for assessment of mass effect in space-occupying cerebellar infarction. *J Neuroimaging*. 2001;11(3):268-271.
12. Minnerup J, Broocks G, Kalkoffen J, et al. Computed tomography-based quantification of lesion water uptake identifies patients within 4.5 hours of stroke onset: a multicenter observational study. *Ann Neurol*. 2016;80(6):924-934.
13. Sommer P, Posekany A, Serles W, et al. Is functional outcome different in posterior and anterior circulation stroke? *Stroke*. 2018;49(11):2728-2732.
14. Broocks G, Hanning U, Faizy T, et al. Ischemic lesion growth in acute stroke: water uptake quantification distinguishes between edema and tissue infarct. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(4):823-832.
15. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R. Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with cT. *J Neuroimaging*. 2004;14(1):42-48.
16. Nawabi J, Flottmann F, Kemmling A, et al. 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*. published online: October 26, 2019 (doi:10.1177/1747493019884522).
17. Nawabi J, Flottmann F, Hanning U, et al. Futile recanalization with poor clinical outcome is associated with increased edema volume after ischemic stroke. *Invest Radiol*. 2019;54(5):282-287.
18. Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction using computed tomography-based intracranial volume reserve measurements. *Stroke*. 2011;42(12):3403-3409.
19. Fabritius MP, Reidler P, Froelich MF, et al. Incremental value of computed tomography perfusion for final infarct prediction in acute ischemic cerebellar stroke. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(21):e013069.
20. Broocks G, Hanning U, Flottmann F, et al. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction. *Brain*. 2019;142(5):1399-1407.
21. Vorasayan P, Bevers MB, Beslow LA, et al. Intravenous glibenclamide reduces lesional water uptake in large hemispheric infarction. *Stroke*. 2019;50(11):3021-3027.
22. Meyer L, Schonfeld M, Bechstein M, et al. Ischemic lesion water homeostasis after thrombectomy for large vessel occlusion stroke within the anterior circulation: the impact of age. *J Cereb Blood Flow Metab*. published online: April 4, 2020 (doi:10.1177/0271678X20915792).
23. Austein F, Wodarg F, Jurgensen N, et al. Automated versus manual imaging assessment of early ischemic changes in acute stroke: comparison of two software packages and expert consensus. *Eur Radiol*. 2019;29(11):6285-6292.
24. Nowinski WL, Gupta V, Qian G, et al. Automatic detection, localization, and volume estimation of ischemic infarcts in noncontrast computed tomographic scans: method and preliminary results. *Invest Radiol*. 2013;48(9):661-670.

Supplemental digital content is available for this article at www.neurosurgery-online.com.

- Supplemental Digital Content** (a) Methods, Imaging protocol.
Supplemental Digital Content (b) Methods, Procedure of pcNWU quantification.
Supplemental Digital Content (c) Results, pc-ASPECTS inter-rater agreement.
Supplemental Digital Content (d) Results, Prediction of malignant infarctions based on Jauss score.
-

2. Darstellung der Publikation

Einleitung

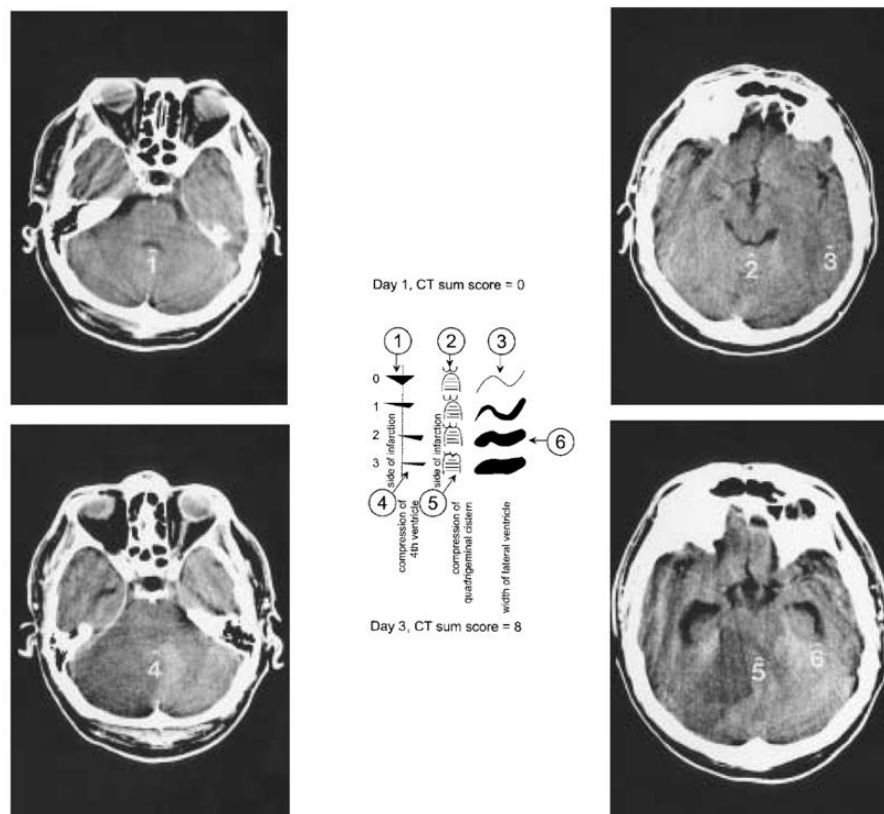
Hirnfarkte, die im hinteren Stromgebiet, also im vertebrobasilären Versorgungsgebiet, auftreten, machen ca. 20% aller ischämischer Schlaganfälle aus (Nouh et al. 2014, Gulli et al. 2013, Labropoulos et al. 2011). 10 % aller ischämischer Schlaganfälle betreffen das Kleinhirn. Beim Kleinhirnfarkt kann das ischämisch bedingte vasogene Ödem innerhalb der engen knöchernen hinteren Schädelgrube schnell zu einer infratentoriellen Hirnschwellung führen (Amarenco et al. 1994, Bogousslavsky et al. 1988, Nouh et al. 2014). Ein kritisch raumforderndes Kleinhirnödem wird als malignes zerebelläres Ödem (Malignant cerebellar edema, MCE) bezeichnet. Es tritt bei bis zu 40 % der akuten Kleinhirnfarkte auf und gilt als lebensbedrohliche Komplikation, welche einer rechtzeitigen Erkennung und Behandlung bedarf, da der raumfordernde Effekt des Ödems zu einer raschen klinischen Verschlechterung, Liquorzirkulationsstörung und Hirnstammkompression führen kann (Edlow et al. 2008, Fabritius et al. 2017).

Das maligne zerebelläre Ödem in der Computertomographie

In früheren Studien wurde bei Patienten mit einem akuten Kleinhirnfarkt das maligne zerebelläre Ödem in der Computertomographie (CT) im Verlauf, also in der Follow up-CT (FU-CT), nach dem akuten Ereignis untersucht mit dem Zweck, CT-Zeichen festzulegen, welche mit der Entwicklung von klinischen Hirnstammzeichen einhergehen (Koh et al. 2000). Für unsere Studie verwendeten wir den von Jauss et al. entwickelten „Cerebellar Edema CT Score“, anhand dessen die raumfordernde Wirkung des zerebellären Infarktödems in der FU-CT quantifiziert werden kann. Der Jauss CT Score besteht aus den unten aufgeführten Parametern und er wird berechnet, indem diese addiert werden. Ein Wert von ≥ 4 spricht für ein malignes zerebelläres Ödem (Jauss et al. 2001, Jüttler et al. 2009):

- Bedrängung des vierten Ventrikels:
 - 0: Keine Bedrängung
 - 1: Einseitige Bedrängung
 - 2: Mittellinienverlagerung
 - 3: Vollständige Bedrängung

- Bedrängung der Cisterna quadrigeminalis:
 - 0: Keine Bedrängung
 - 1: Geringe einseitige Bedrängung
 - 2: Mäßige beidseitige Bedrängung
 - 3: Deutliche beidseitige Bedrängung mit nicht einsehbarer Cisterna quadrigeminalis
- Erweiterung des Seitenventrikeltemporalhorns im Sinne eines Liquoraufstaus:
 - 0: Keine Erweiterung
 - 1: Geringe Erweiterung
 - 2: Mäßige Erweiterung
 - 3: Deutliche Erweiterung



Jauss et al., 2001, Journal of Neuroimaging, Seite 2

Abb. 1. Cerebellar edema CT score von Jauss et al.

Die drei Parameter des Jauss CT score zur Quantifizierung des zerebellären Ödems sind anhand eines Beispiels dargestellt. In der Follow-up CT am dritten Tag nach dem Insult ist es zu einer vollständigen Bedrängung des vierten Ventrikels, einer deutlichen beidseitigen Bedrängung der Cisterna quadrigeminalis sowie einer mäßigen Erweiterung des Seitenventrikeltemporalhorns gekommen. Der Cerebellar Edema CT Score beträgt 8 und spricht somit für ein malignes zerebelläres Ödem (Jauss et al. 2001)

Eine dekompressive Behandlung lohnt sich, aber die rechtzeitige Auswahl der Patienten ist oft herausfordernd

Eine frühzeitige entlastende neurochirurgische Intervention beim kritisch raumfordernden zerebellären Infarktödem durch Einbringen einer Ventrikeldrainage oder mittels einer dekompressiven Kraniektomie kann nicht nur lebensrettend sein, sondern auch zu einem guten klinischen Ergebnis führen, wie frühere Studien zeigten, insbesondere wenn es im Rahmen des Schlaganfalls nicht zusätzlich zu einem Hirnstamminfarkt kommt. Etwa die Hälfte der Patienten mit einer androhenden unteren Einklemmung, die im Verlauf komatös werden und eine operative Dekompression erhalten, überleben und können sich klinisch erholen. Allerdings sind die Kriterien für die frühzeitige klinische Identifikation von Schlaganfallpatienten, die ein malignes zerebelläres Ödem entwickeln und von einer dekompressiven Therapie profitieren könnten, umstritten (Jüttler et al. 2009, Jauss et al. 1999).

Anders als beim ischämischen Schlaganfall im vorderen Stromgebiet, also im Versorgungsgebiet der Äste der Arteria carotis interna, ist beim hinteren Stromgebiet die rechtzeitige klinische Erkennung sowohl einer progressiven Hirnschwellung als auch des Insults an sich oft schwierig, da das klinische Bild oft unspezifisch und vielfältig ist (Edlow et al. 2008, Wijdicks et al. 2014). Die Patienten können initial wach oder komatös sein und bei der Mehrheit der Patienten mit einem kritisch raumfordernden Infarktödem verschlechtert sich der klinische Zustand innerhalb der ersten drei Tage nach dem akuten Ereignis. Hier steht dann der zunehmend geminderte Bewusstseinszustand bei der klinischen Korrelation eines fortschreitenden intrakraniellen Druckes im Vordergrund; fokale neurologische Ausfälle spielen eine untergeordnete Rolle (Jauss et al. 1999).

Die Rolle der Bildgebung und frühere CT-basierte Studien beim Schlaganfall im vorderen und hinteren Stromgebiet

Da die klinische Diagnose von Schlaganfallpatienten mit dem Risiko, ein malignes zerebelläres Ödem zu entwickeln, oft schwierig ist, spielt die Bildgebung eine wichtige Rolle für die Identifikation solcher Patienten für eine rechtzeitige Entscheidung für eine dekompressive Therapie (Sporns et al. 2017, Wijdicks et al. 2014).

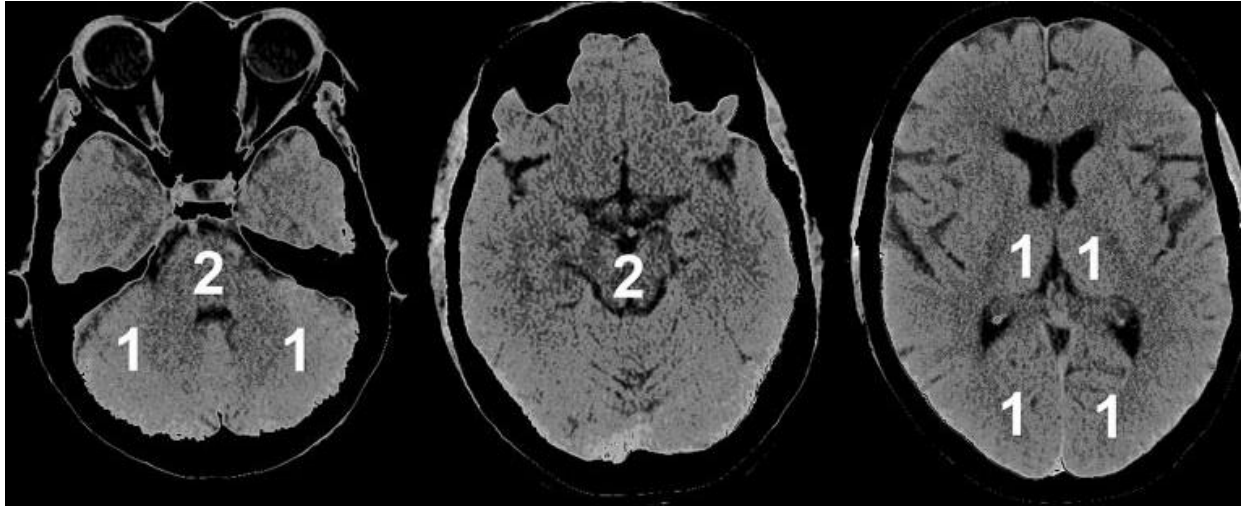
Im Gegensatz zum Schlaganfall im hinteren Stromgebiet konnten beim Schlaganfall im vorderen Stromgebiet durch frühere Studien sowohl klinische als auch bildgebende

Prädiktoren für die Entwicklung eines malignen Infarktödems festgelegt werden, z.B. ein National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ≥ 15 , eine Hypodensität in der CT von $> 50\%$ im Territorium der Arteria cerebri media, ein niedriger Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) sowie CT-basierte quantitative Messungen der Netto-Wasseraufnahme (net water uptake, NWU) in der Infarktläsion (Krieger et al. 1999, Fabritius et al. 2017, Broocks et al. 2018a, Broocks et al. 2018b). Beim Schlaganfall im hinteren Stromgebiet mangelt es hingegen an zuverlässigen bildgebenden Prädiktoren für das Auftreten eines malignen zerebellären Ödems. Der einzige bekannte Prädiktor ist eine initiale CT-Hypodensität von $> 2/3$ des Versorgungsgebietes der Arteria cerebelli inferior posterior, welche nur bei einer geringen Anzahl von Patienten auftritt (Wijdicks et al. 2014).

Die initiale CT-Bildgebung beim akuten Schlaganfall im hinteren Stromgebiet besitzt ein großes Potential für die Etablierung von Kriterien, welche die rechtzeitige Erkennung von Patienten mit dem Risiko eines malignen zerebellären Ödems ermöglichen könnten (Broocks et al. 2020, Fabritius et al. 2017).

Die CT-Nativuntersuchung (Non-contrast computed tomography, NCCT) hat zwar den Nachteil der Aufhärungsartefakte über der hinteren Schädelgrube durch die knöcherne Schädelbasis, welche zu einer erschwerten Beurteilbarkeit der infratentoriellen Infarktfrühzeichen führen kann, dennoch bleibt die nicht kontrastmittelgestützte CT das am meisten verfügbare initiale bildgebende Verfahren beim akuten Schlaganfall (Nouh et al. 2014, Hwang et al. 2012).

In Anknüpfung an den ASPECTS entwickelten Puetz et al. in einer früheren Studie den „posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score“ (pc-ASPECTS) zur Quantifizierung früher ischämischer Veränderungen in der initialen Bildgebung beim akuten Schlaganfall in der hinteren Zirkulation. Sie wendeten den pc-ASPECTS auf die initiale NCCT sowie die initiale kontrastmittelgestützte CT-Angiographie-Quellbilder (CT angiography source images, CTASI) an und konnten zeigen, dass die Quantifizierung der frühen ischämischen Veränderungen mittels pc-ASPECTS Patienten mit einem Verschluss der Arteria basilaris identifizieren kann, bei denen trotz erfolgreicher mechanischer Thrombektomie kein gutes klinisches Ergebnis zu erwarten ist, wobei in dieser Studie CTASI die Sensitivität bei der Erkennung von frühen Infarktläsionen erhöhte (Puetz et al. 2008).

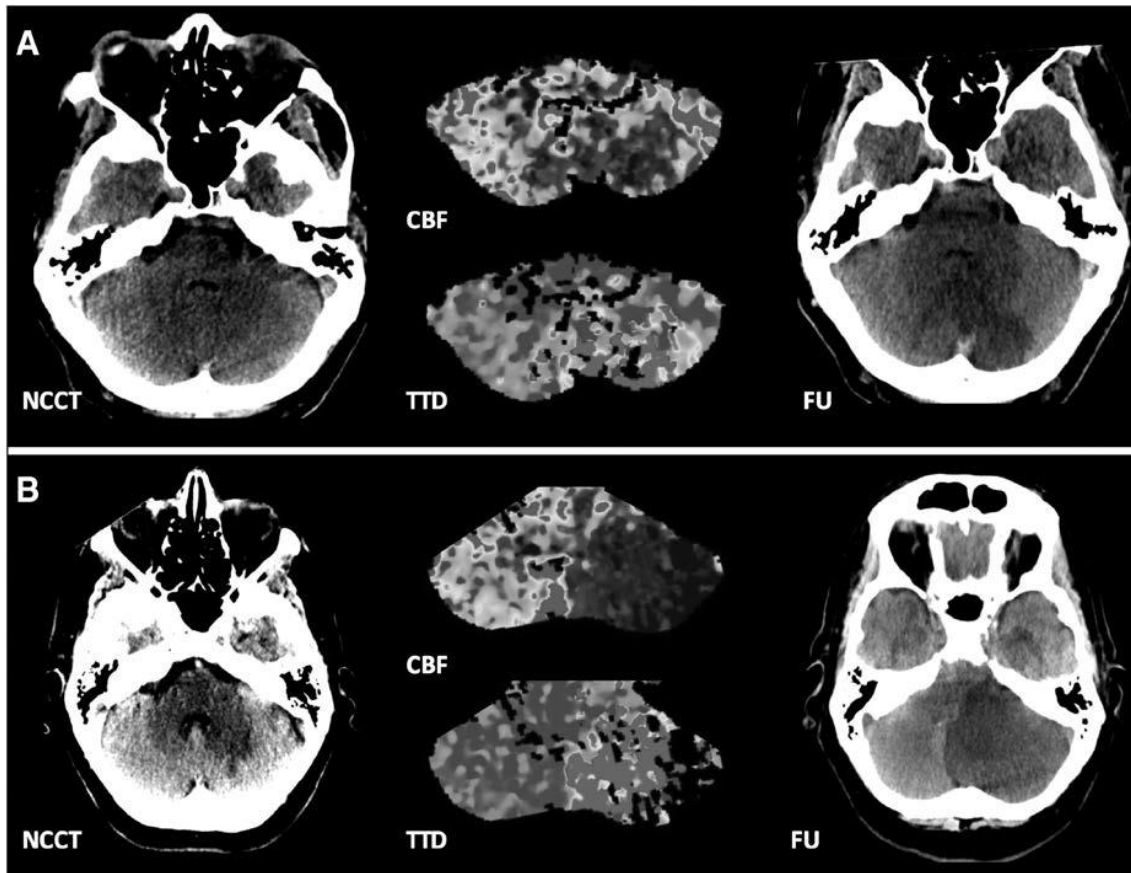


Puetz et al., 2008, Stroke, Seite 2

Abb. 2. *Posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT score (pc-ASPECTS).*

Pc-ASPECTS vergibt für das hintere Stromgebiet 10 Punkte. Jeweils ein Punkt wird abgezogen für frühe ischämische Veränderungen in der initialen NCCT bzw. Hypodensität in der CTASI im linken oder rechten Thalamus, Kleinhirn oder im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior. Jeweils 2 Punkte werden abgezogen im Mittelhirn oder Pons. Bei fehlenden Infarktfrühzeichen beträgt der pc-ASPECTS 10 (Puetz et al. 2008).

Fabritius et al. konnten in einer anderen Studie zur bildgebenden Vorhersage des malignen zerebellären Ödems bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall im hinteren Stromgebiet zeigen, dass die Bestimmung der frühen ischämischen Veränderungen in kontrastmittelgestützten CT-Perfusionsbildern mittels des pc-ASPECTS sowie mittels der Volumina der Kleinhirnareale mit einem Perfusionsdefizit der frühzeitigen Erkennung von Patienten mit dem Risiko eines malignen Kleinhirnödems dienen kann (Fabritius et al. 2017).



Fabritius et al., 2017, Stroke, Seite 3

Abb. 3. Beispiele von Patienten mit und ohne ein malignes zerebelläres Ödem.

Beispiele von Patienten mit einem akuten Kleinhirnfarkt mit (A) und ohne (B) Entwicklung eines malignen zerebellären Ödems im Verlauf.

NCCT = non-contrast CT, FU = Follow up, CBF = Cerebral blood flow, TTD = Time to drain (Fabritius et al. 2017).

Ziel unserer Studie

Das Ziel und die Hypothese unserer Studie sind bereits in der im Rahmen der Doktorarbeit erstellten Publikation dargestellt (Broocks et al. 2021) und werden im Folgenden kurz erwähnt:

Die frühe ödematöse Wasseraufnahme in der ischämischen Läsion kann durch den Bildgebungsmarker net water uptake (NWU) quantifiziert werden, welcher beim Schlaganfall im vorderen Stromgebiet ein bereits etablierter Bildgebungs-Biomarker zur Vorhersage eines malignen Ödems ist (Broocks et al. 2018a, Broocks et al. 2018b) und nach unserem Wissen im hinteren Stromgebiet noch nicht untersucht wurde.

Wir haben bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall im hinteren Stromgebiet die Netto-Wasseraufnahme im hinteren Stromgebiet (posterior circulation-net water uptake, pcNWU) in der frühen Infarktläsion in der initialen CT-Nativuntersuchung bestimmt mit dem Ziel, das frühe ischämische Ödem zu quantifizieren und dieses mit vorbeschriebenen Prädiktoren für die Entwicklung eines malignen zerebellären Ödems zu vergleichen, insbesondere dem pc-ASPECTS (Puetz et al. 2008).

Wir stellten die Hypothese auf, dass erhöhte pcNWU-Werte in der frühen Infarktläsion zusammen mit dem pc-ASPECTS die Entwicklung eines malignen zerebellären Ödems mit einem ungünstigen klinischen Verlauf vorhersagen.

Material und Methoden

Die Materialien und Methoden unserer Studie sind in der im Rahmen der Doktorarbeit erstellten Publikation dargestellt (Broocks et al. 2021). Die Hauptaspekte sind im Folgenden zusammengefasst:

In der Infarktläsion korreliert die abnehmende Dichte in der CT mit dem Anstieg des prozentualen Wassergehaltes des Hirnparenchyms infolge des ischämischen Ödems. Diese Korrelation ist quantifizierbar. Die Netto-Wasseraufnahme in ein definiertes Volumen kann durch die Messung der relativen Dichteänderung quantifiziert werden.

Wir haben 179 Patienten mit einem akuten Schlaganfall im hinteren Stromgebiet, bei denen bei Aufnahme eine multimodale CT durchgeführt wurde, in unsere Studie eingeschlossen. Die Netto-Wasseraufnahme wurde in der frühen Infarktläsion in der

initialen CT-Nativuntersuchung bestimmt und mit dem pc-ASPECTS als Prädiktor für ein malignes Ödem verglichen.

Für unsere Studie verwendeten wir ein standardisiertes Verfahren zur Quantifizierung der Netto-Wasseraufnahme in der initialen Bildgebung, das auf der Grundlage einer vorbeschriebenen Methode für das hintere Stromgebiet angepasst wurde. Die Messung der Netto-Wasseraufnahme basiert auf einer densitometrischen Analyse der frühen Infarktläsion und deren Vergleich mit der Dichte des normalen Hirnparenchyms (Broocks et al. 2018a, Minnerup et al. 2016): Wir haben die Dichte in der frühen Infarktläsion bestimmt, indem wir manuell eine Region of Interest (ROI) in das hypodense Areal setzten. Dann haben wir die normale Dichte bestimmt, welche definiert wurde als die aus der ischämischen Läsion symmetrisch nach kontralateral gespiegelte ROI oder aber eine Schicht kranial oder kaudal der Infarktläsion. Aus beiden Dichtewerten haben wir die relative Dichteänderung, entsprechend dem Anteil des hinzugefügten Wassers im Infarktvolumen, berechnet.

Um das Vorhandensein eines malignen zerebellären Ödems zu ermitteln, haben wir in der Follow up-CT den etablierten Jauss scale score angewendet; bei einem malignen Ödem wurde als Schwellenwert a priori ein Wert von ≥ 4 definiert.

Resultate

Die Resultate unserer Studie haben wir in der im Rahmen der Doktorarbeit erstellten Publikation ausführlich aufgeführt (Broocks et al. 2021). Die wichtigsten Ergebnisse waren:

Das Hauptergebnis unserer Studie war, dass die frühe pcNWU und der pc- ASPECTS zuverlässige Prädiktoren für einen malignen Infarkt sind.

35 Patienten (19.5%) entwickelten ein malignes zerebelläres Ödem. Die mittlere Netto-Wasseraufnahme in der frühen Infarktläsion betrug 24.6% für maligne und 7.3% für nicht maligne Infarkte. Der mittlere pc-ASPECTS in der initialen CT betrug 6.4 für maligne and 8.4 für nicht maligne Infarkte. In der univariaten receiver operating characteristic (ROC) Analyse identifizierte eine frühe Netto-Wasseraufnahme $> 14.9\%$ ein malignes zerebelläres Ödem mit hoher diagnostischer Genauigkeit und war dem pc-ASPECTS überlegen.

Die multivariate logistische Regressionsanalyse ergab, dass die frühe Netto-Wasseraufnahme und der pc-ASPECTS signifikante Prädiktoren zur Erklärung des malignen Infarktes sind. Mit jeder Vergrößerung des pc-ASPECTS um 1 Punkt verringert sich die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Infarkt um das 0.70-fache. Mit jeder Vergrößerung des pcNWU initial um 1 % erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Infarkt um das 1.28-fache.

3. Zusammenfassung

Das maligne zerebelläre Ödem ist eine lebensbedrohliche Komplikation des ischämischen Schlaganfalls im hinteren Stromgebiet, die einer rechtzeitigen Diagnose und Therapie bedarf. Die frühe ödematöse Wasseraufnahme in der ischämischen Läsion kann quantifiziert werden. Wir haben untersucht, ob die Netto-Wasseraufnahme in der frühen Infarktläsion im hinteren Stromgebiet (pcNWU) das maligne zerebelläre Ödem und somit einen schlechten klinischen Verlauf vorhersagen kann. Das Hauptergebnis unserer Studie war, dass die frühe pcNWU und der pc-ASPECTS zuverlässige Prädiktoren für einen malignen Infarkt sind. Zusammenfassend zeigten unsere Ergebnisse, dass die quantitative Netto-Wasseraufnahme in der frühen Infarktläsion beim akuten Schlaganfall im hinteren Stromgebiet gut dazu dienen kann, Patienten mit einem Risiko, ein raumforderndes zerebelläres Infarktödem zu entwickeln, frühzeitig zu identifizieren für eine rechtzeitige Entscheidung für eine dekompressive Therapie (Broocks et al. 2021).

3. Summary

Malignant cerebellar edema is a life-threatening complication of ischemic posterior circulation stroke that requires timely diagnosis and management. Early edematous water uptake can be determined using quantitative lesion water uptake. We hypothesized that elevated levels of pcNWU in early posterior circulation stroke lesions predicts the development of malignant cerebellar edema with poor clinical outcome. The main finding of our study was that early pcNWU and pc-ASPECTS are reliable predictors of malignant infarction. In conclusion, our study showed that quantification of lesion water uptake in CT in patients with acute posterior circulation stroke may serve as an important surrogate imaging marker for the early prediction of malignant cerebellar edema for a timely decision for decompressive therapy (Broocks et al. 2021).

4. Literaturverzeichnis

Amarenco P, Levy C, Cohen A, Touboul PJ, Roullet E, Bousser MG (1994). Causes and mechanisms of territorial and nonterritorial cerebellar infarcts in 115 consecutive patients. Stroke 25(1):105-12.

Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F (1988). The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 19(9):1083-92.

Broocks G, Flottmann F, Ernst M, Faizy TD, Minnerup J, Siemonsen S, et al. (2018). Computed Tomography-Based Imaging of Voxel-Wise Lesion Water Uptake in Ischemic Brain: Relationship Between Density and Direct Volumetry. Invest Radiol 53(4):207-13.

Broocks G, Flottmann F, Scheibel A, Aigner A, Faizy TD, Hanning U, et al. (2018). Quantitative Lesion Water Uptake in Acute Stroke Computed Tomography Is a Predictor of Malignant Infarction. Stroke 49(8):1906-12.

Broocks G, Flottmann F, Hanning U, Schoen G, Sporns P, Minnerup J, et al. (2020). Impact of endovascular recanalization on quantitative lesion water uptake in ischemic anterior circulation strokes. J Cerebr Blood F Met 40(2):437-45.

Broocks G, Elsayed S, Kniep H, Kemmling A, Flottmann F, Bechstein M, et al. (2021). Early Prediction of Malignant Cerebellar Edema in Posterior Circulation Stroke Using Quantitative Lesion Water Uptake. Neurosurgery 88(3):531-7.

Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI (2008). Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. Lancet Neurol 7(10):951-64.

Fabritius MP, Thierfelder KM, Meinel FG, Othman AE, Dorn F, Sabel BO, et al. (2017). Early Imaging Prediction of Malignant Cerebellar Edema Development in Acute Ischemic Stroke. Stroke 48(9):2597-2600.

Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS (2013). Stroke Risk After Posterior Circulation Stroke/Transient Ischemic Attack and its Relationship to Site of Vertebrobasilar Stenosis Pooled Data Analysis From Prospective Studies. Stroke 44(3):598-604.

Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DM (2012). Comparative Sensitivity of Computed Tomography Vs. Magnetic Resonance Imaging for Detecting Acute Posterior Fossa Infarct. J Emerg Med 42(5):559-65.

Jauss M, Krieger D, Hornig C, Schramm J, Busse O, centers Gs (1999). Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions: results of the German-Austrian Cerebellar Infarction Study. J Neurol 246(4):257-64.

Jauss M, Muffelmann B, Krieger D, Zeumer H, Busse O (2001). A computed tomography score for assessment of mass effect in space-occupying cerebellar infarction. J Neuroimaging 11(3):268-71.

Jüttler E, Schweickert S, Ringleb PA, Huttner HB, Kohrmann M, Aschoff A (2009). Long-Term Outcome After Surgical Treatment for Space-Occupying Cerebellar Infarction Experience in 56 Patients. Stroke 40(9):3060-6.

Koh MG, Phan TG, Atkinson JLD, Wijdicks EFM (2000). Neuroimaging in deteriorating patients with cerebellar infarcts and mass effect. Stroke 31(9):2062-7.

Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jauss M, Hantson L (1999). Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. Stroke 30(2):287-92.

Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K (2011). Stroke of the posterior cerebral circulation. Int Angiol 30(2):105-14.

Minnerup J, Broocks G, Kalkoffen J, Langner S, Knauth M, Psychogios MN, et al. (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(6):924-34.

Nouh A, Remke J, Ruland S (2014). Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. Front Neurol 5.

Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, Hill MD, Dzialowski I, Mueller P, et al. (2008). Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. Stroke 39(9):2485-90.

Sporns PB, Minnerup J, Warneke N, Dziewas R, Hanning U, Berkemeyer S, et al. (2017). Impact of the Implementation of Thrombectomy with Stent Retrievers on the Frequency of Hemicraniectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke. Clin Neuroradiol 27(2):193-7.

Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, et al. (2014). Recommendations for the Management of Cerebral and Cerebellar Infarction With Swelling A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 45(4):1222-38.

5. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Literaturrecherche; Datenerhebung; qualitative und quantitative Analyse der CT-Datensätze; Erstellen einer Datenbank; Auswertung der gesammelten Daten zusammen mit den Ko-Autoren, Präsentation der Ergebnisse der Arbeit auf einer Konferenz (Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie); Verfassen der Publikation zusammen mit Herrn PD Dr. med. Gabriel Broocks und Frau PD Dr. med. Uta Hanning; Verfassen der Dissertation.

6. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Jens Fiehler für seine stetige Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Uta Hanning für ihre Betreuung und Motivation sowie Herrn PD Dr. Gabriel Broocks, der mich zu jeder Phase dieser Arbeit betreut und unterstützt hat.

Ich bedanke mich bei allen Co-Autoren für ihren Beitrag zu dieser Arbeit.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für ihre Motivation und Unterstützung.

7. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

8. 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: