

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Effect of short versus long term serum glucose levels on early ischemic water homeostasis and functional outcome in patients with large vessel occlusion stroke

Dissertation

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

vorgelegt von:

Susan Klapproth
aus Berlin

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.05.2024**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christina Becchio

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Mathias Gelderblom

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------------|
| <u>1. ORIGINALPUBLIKATION</u> | <u>4</u> |
| <u>2. DARSTELLUNG DER PUBLIKATION.....</u> | <u>12</u> |
| <u>3. ZUSAMMENFASSUNG</u> | <u>23</u> |
| <u>3. SUMMARY.....</u> | <u>23</u> |
| <u>4. LITERATURVERZEICHNIS.....</u> | <u>24</u> |
| <u>5. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS AN DER PUBLIKATION.....</u> | <u>27</u> |
| <u>6. DANKSAGUNG.....</u> | <u>28</u> |
| <u>7. LEBENSLAUF</u> | <u>29</u> |
| <u>8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</u> | <u>30</u> |

1.Originalpublikation

Received: 25 August 2023 | Accepted: 9 November 2023

DOI: 10.1111/ene.16166

europaean journal
of neurology
the official journal of the europaean academy of neurology

ORIGINAL ARTICLE

Effect of short- versus long-term serum glucose levels on early ischemic water homeostasis and functional outcome in patients with large vessel occlusion stroke

Susan Klapproth¹ | Lukas Meyer¹ | Helge Kniep¹ | Matthias Bechstein¹ |
Anna Kyselyova¹ | Uta Hanning¹ | Gerhard Schön² | Leander Rimmele³ |
Jens Fiehler¹ | Gabriel Broocks¹

¹Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

²Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Correspondence
Susan Klapproth, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, Hamburg 20246, Germany.
Email: s.klapproth@uke.de

Abstract

Background and purpose: In ischemic stroke, the impact of short- versus long-term blood glucose level (BGL) on early lesion pathophysiology and functional outcome has not been assessed. The purpose of this study was to directly compare the effect of long-term blood glucose (glycated hemoglobin [HbA1c]) versus serum BGL on early edema formation and functional outcome.

Methods: Anterior circulation ischemic stroke patients who underwent mechanical thrombectomy after multimodal computed tomography (CT) on admission were analyzed. Endpoints were early ischemic cerebral edema, measured by quantitative net water uptake (NWU) on initial CT and functional independence at Day 90.

Results: A total of 345 patients were included. Patients with functional independence had significantly lower baseline NWU (3.1% vs. 8.3%; $p < 0.001$) and lower BGL (113 vs. 123 mg/dL; $p < 0.001$) than those without functional independence, while HbA1c levels did not differ significantly (5.7% vs. 5.8%; $p = 0.15$). A significant association was found for NWU and BGL ($\beta = 0.02$, 95% confidence interval [CI] 0.006–0.03; $p = 0.002$), but not for HbA1c and NWU ($\beta = -0.16$, 95% CI -0.53–0.21; $p = 0.39$). Mediation analysis showed that 67% of the effect of BGL on functional outcome was mediated by early edema formation.

Conclusion: Aggravated early edema and worse functional outcome was associated with elevated short-term serum BGL, but not with HbA1c levels. Hence, the link between short-term BGL and early edema development might be used as a target for adjuvant therapy in patients with ischemic stroke.

KEYWORDS

BGL, cerebral edema, functional outcome, NWU, stroke

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2023 The Authors. *European Journal of Neurology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Neurology.

INTRODUCTION

Acute ischemic stroke (AIS) is one of the leading causes of death worldwide [1]. Mechanical thrombectomy (MT) has been shown to improve functional outcomes in patients with AIS caused by a large vessel occlusion [2, 3]. The indication for MT has recently been extended to patients presenting in the unknown or extended time window from symptom onset [4, 5] and to patients with large ischemic stroke (i.e., those with low Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS)/large ischemic core volume) [6–9]. Currently, a major focus in stroke research and care is the search for adjunctive and complementary treatment options to further improve outcomes for stroke patients. The ESCAPE-NA1 trial showed that nerinetide was of benefit to patients not receiving intravenous alteplase [10]. Currently, the CHARM trial is assessing the effects of administration of intravenous glibenclamide, an antidiabetic drug known to be associated with reduced ischemic edema formation in stroke, on functional outcome in AIS patients.

It is well known that elevated blood glucose is associated with poor functional outcome, increased mortality, and increased risk of symptomatic hemorrhage [11–13]. Many studies have discussed elevated blood glucose levels (BGL) as a potentially modifiable predictor of outcome, but data were mostly obtained from cohorts including patients not achieving recanalization. Similarly, it has been observed that glycated hemoglobin (HbA1c) levels are predictive of functional outcome following AIS [14]. However, only few studies have analyzed HbA1c and glucose levels in the context of patients receiving endovascular treatment or, in particular, the correlation of glucose levels with early ischemic changes and functional outcome. Furthermore, there are no studies addressing the role of long-term blood glucose levels and their effect on aggravation of cerebral edema, although an association of serum glucose levels and edema formation has already been described [15]. Nevertheless, the association of short-term versus long-term BGL with outcome has important clinical relevance because it may be directly linked to the effect and benefit of any acute therapeutic BGL modification, or the utilization of further adjuvant treatment options. Early treatment and prevention of edema formation are crucial because this can lead to serious complications, resulting in a mortality rate of up to 80% [16]. The aim of this study was to investigate the associations of HbA1c and BGL with early brain edema using quantitative net water uptake (NWU) as an imaging biomarker. We hypothesized that HbA1c is a more accurate predictor of edema formation and functional outcome than serum BGL on admission.

METHODS

Patients

We retrospectively analyzed patients with AIS who had a large vessel occlusion (middle cerebral artery or distal internal carotid artery) treated at the local high-volume university stroke center during the period January 2015 to January 2022. Anonymized data were

recorded in accordance with ethical review board approval, with informed consent having been waived by our institutional review board (*Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg* [WF0413]). The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

The a priori-defined inclusion criteria of this study were: (i) AIS with large vessel occlusion of the distal internal carotid artery or M1 segment of the middle cerebral artery confirmed by multimodal computed tomography (CT) on admission with non-enhanced CT, CT angiography and CT perfusion; (ii) visually evident early infarct lesion as indicated by ischemic hypoattenuation in admission non-enhanced CT and/or lesion on CT perfusion with reduced cerebral blood flow; (iii) endovascular procedure performed according to the current guidelines, with documented modified Thrombolysis In Cerebral Infarctions (mTICI) score (an mTICI score $\geq 2b$ was defined as successful recanalization); (iv) absence of intracranial hemorrhage and preexisting infarctions in admission non-enhanced CT; and (v) complete documentation of serum BGL on admission and HbA1c.

Baseline clinical characteristics and demographic information were extracted from the medical records. Functional outcome was extracted from the registry using modified Rankin Scale (mRS) scores after 90 days. History of diabetes mellitus was retrieved from clinical documentation. Elevated BGL was defined as ≥ 140 mg/dL according to the current guidelines of the Centers for Disease Control and Prevention [17, 18]. HbA1c thresholds were defined as $< 5.7\%$ (normal), $5.7\%–6.4\%$ (elevated), and $\geq 6.5\%$ (strongly elevated) [19–21].

The primary endpoint was early ischemic water homeostasis, defined using quantitative NWU as an imaging biomarker [15, 22, 23], which was assessed on baseline CT as described previously [24]. The secondary endpoint was functional independence, defined as mRS scores of 0–2 after 90 days.

Imaging analysis

Data were anonymized and processed at the local imaging laboratory for blinded analysis. We used a standardized procedure to quantify early NWU in the ischemic core lesion at the time of admission imaging. This procedure is reported separately in detail elsewhere [22–25]. Commercially available software (Analyze 11.0, Biomedical Imaging Resource, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA) was used for analysis. In summary, quantitative NWU is an established densitometric method by which to assess ischemic edema formation on CT. The method used to determine quantitative NWU due to ischemic cerebral edema was originally described as an imaging biomarker for the assessment of lesion age and was subsequently extensively validated in further in vitro and in vivo studies [22, 23, 26]. In brief, the mean density of the core lesion is calculated on non-enhanced CT after defining the region of interest (ROI) for analysis on CT perfusion parameter maps (defined as described by Minnerup et al.: Areas of reduced cerebral blood volume within the total hypoperfused lesion defined by time to drain maps) [23]. The density of the physiological tissue is calculated by mirroring the ROI with the contralateral hemisphere. Collateral status was assessed using an established five-point scoring system by Souza et al.

[27]. Scoring was performed by an experienced neuroradiologist and validated by a second experienced neuroradiologist [27]. Poor collaterals were defined as grade 0–2 and good collaterals as 3–4 according to Kim et al. [19]. ASPECTS were derived from clinical documentation. This rating is carried out regularly by an experienced neuroradiologist and reviewed by a second attending neuroradiologist. These scores were finally verified for accuracy in a consensus reading. Image analysis was performed blinded to clinical data.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as means or confidence intervals (CIs) of means, standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Kolmogorov–Smirnov tests were used to determine if the datasets were well modelled by a normal distribution. Patients with functional independence (mRS scores 0–2) were compared to patients with worse outcome (mRS scores 3–6) in Table 1 using Student's *t*-tests (normal distribution) or Mann–Whitney *U*-tests (non-normal distribution). The association between baseline variables including BGL and HbA1c and early edema progression (i.e., quantitative NWU), was analyzed using multivariable linear regression, including collateral status, ASPECTS, age, and National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score as covariables. All independent variables were tested for collinearity in advance. The α value of the slope was set at 0.05 level, and all reported results are two-sided. The associations of baseline and treatment variables with clinical outcome were analyzed using univariable and multivariable logistic regression analysis, with backward selection, including collateral score, age, NIHSS score, ASPECTS,

NWU, BGL, HbA1c level determined in the course, and recanalization status (Table 2). The dependent variable was functional independence (mRS score 0–2). Mediation analyses [28, 29] were used to evaluate to what extent the modification of edema formation by BGL changes explain the effect of BGL on outcome in patients undergoing MT. Mediation analysis was performed using a template described by Baron and Kenny [28], with BGL as a mediator variable. Sobel's and Monte Carlo tests were used to test for partial mediation, with Monte Carlo repetitions set at 500. The ratio of indirect effect size to total effect was calculated. Three pathways were tested in advance in order to perform the mediation analysis: (i) the association of BGL with mRS score at Day 90; (ii) the association of BGL with NWU; and (iii) the association of NWU with mRS score at Day 90, controlling for treatment type. After confirming these associations, a mediation (indirect effect) may be established through estimation of the direct causal relationship. Pathways were tested using univariable and multivariable linear regression analysis. BGL was log-transformed (log+1) to satisfy a linear model (residual distribution was normal and homoscedasticity of the data was preserved). A statistically significant difference was accepted at a *p* value of less than 0.05. Analyses were performed using Stata/MP 17.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

RESULTS

A total of 345 patients were included, of whom 47% ($n=162$) were women (Figure 1). The mean (SD) age was 74 (13) years, and the median (IQR) NIHSS score was 14 (9–18). The median (IQR) ASPECTS was 7 (6–9), and the median (IQR) time from onset to imaging was

TABLE 1 Patient characteristics.

| Baseline characteristics | Functional independence | mRS score 3–6 | <i>p</i> value |
|---|-------------------------|----------------|----------------|
| Subjects, <i>n</i> (%) | 121 (35) | 224 (65) | |
| Baseline variables | | | |
| Age, median (IQR) years | 70 (57–79) | 78 (68–84) | <0.001 |
| Female sex, <i>n</i> (%) | (55) | (44) | 0.05 |
| Admission NIHSS score, median (IQR) | 9 (7–10) | 17 (14–20) | <0.001 |
| Time onset to imaging, median (IQR) h | 2.8 (1.3–5.6) | 3.1 (1.7–6.1) | 0.09 |
| ASPECTS, median (IQR) | 8 (7–9) | 7 (5–8) | <0.001 |
| NWU, median (IQR) | 3.1 (1.3–4.5) | 8.3 (6.6–10.1) | <0.001 |
| Blood glucose, median (IQR) mg/dL | 113 (101–131) | 123 (107–155) | <0.001 |
| High blood glucose (>140 mg/dL), <i>n</i> (%) | 34 (28) | 103 (46) | <0.001 |
| HbA1c, median (IQR) % | 5.7 (5.6–5.9) | 5.8 (5.5–6.5) | 0.25 |
| High HbA1c (>6.4%), <i>n</i> (%) | 64 (53) | 151 (67) | <0.001 |
| Treatment and endpoints | | | |
| IVT administration, <i>n</i> (%) | 83 (69) | 114 (51) | 0.002 |
| mTICI score 2b/3, <i>n</i> (%) | 108 (89) | 154 (69) | <0.001 |
| mRS score, median (IQR) | 1 (0–2) | 5 (4–6) | <0.001 |

Abbreviations: ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; HbA1c, glycated hemoglobin; IQR, interquartile range; IVT, intravenous thrombolysis; mTICI, modified Thrombolysis in Cerebral Infarction; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

TABLE 2 Multivariable linear regression analysis investigating the association of early edema formation with baseline variables.

| | β | 95% CI | p value |
|--------------------|---------|----------------|---------|
| BGL model | | | |
| Age | 0.04 | 0.02-0.06 | <0.001 |
| ASPECTS | -0.62 | -0.78 to -0.46 | <0.001 |
| Time from onset | -0.005 | -0.08 to 0.08 | 0.97 |
| Collateral score | -1.85 | -2.42 to -1.26 | <0.001 |
| Occlusion location | -0.59 | -0.90 to -0.29 | <0.001 |
| BGL | 0.01 | 0.005 to 0.02 | 0.001 |
| HbA1c model | | | |
| Age | 0.02 | -0.007 to 0.05 | 0.14 |
| ASPECTS | -0.47 | -0.16 to 0.07 | <0.001 |
| Time from onset | -0.05 | -0.16 to 0.07 | 0.43 |
| Collateral Score | -2.36 | -3.18 to -1.54 | <0.001 |
| Occlusion location | -0.51 | -0.92 to -0.10 | 0.27 |
| HbA1c | 0.17 | -0.14 to 0.48 | 0.27 |

Abbreviations: ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; BGL, blood glucose level; CI, confidence interval; HbA1c, glycated hemoglobin; IQR, interquartile range; mTICI, modified Thrombolysis in Cerebral Infarction; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

3.4 (2.1–6.5)h. The median (IQR) collateral score was 3 (2–3). The median (IQR) BGL was 120(104–143) mg/dL and the median (IQR) HbA1c was 5.7% (5.5–6.1%). A total of 152 patients (44%) had elevated BGL on admission and 30% had BGL > 200mg/dL. In all, 190 patients (55%) received intravenous treatment with alteplase, and the rate of successful recanalization was 76%.

Association of blood glucose levels and early edema formation

The median NWU for patients with elevated HbA1c (>6.4%) was higher compared to patients with lower HbA1c (6.8% vs. 5.4%; $p=0.0003$). Similarly, the median NWU was significantly higher in patients with higher BGL (>140mg/dL) compared to patients with lower BGL (7.6% vs. 5.5%; $p<0.0001$). A significant correlation between BGL and NWU was observed ($r=0.19$, $p<0.0001$), but not for HbA1c and NWU ($r=0.06$, $p=0.26$). In multivariable linear regression analysis, age ($\beta=0.04$, $p<0.001$), ASPECTS ($\beta = -0.62$, $p<0.001$), collateral status ($\beta = -1.85$, $p<0.001$), occlusion location ($\beta = -0.59$, $p<0.001$) and BGL ($\beta=0.01$, $p=0.001$) were independently associated with NWU (Figure 2). There was no association between HbA1c level and early NWU ($p=0.27$; Table 2).

Prediction of functional outcome

Comparing patients with functional independence to patients with mRS scores 3–6 at Day 90, we observed significant differences

between the two groups in age, NIHSS score and ASPECTS (Table 1). Furthermore, patients with functional independence had lower early NWU (3.1% vs. 8.3%; $p<0.001$) and lower BGL on admission (113 mg/dL vs. 123 mg/dL; $p<0.001$). HbA1c levels were not different between the two groups, but the proportion of patients with significantly elevated HbA1c (>6.4%) was higher in patients with poor outcome (67% vs. 53%; $p<0.001$). Patients with functional independence had a significantly better collateral score (median score 3 in both groups; $p<0.0001$). In multivariable logistic regression analysis, an independent association with functional outcome was observed for BGL (adjusted odds ratio [aOR] 0.98, 95% CI 0.98–0.99; $p=0.003$), collateral status (aOR 2.84, 95% CI 1.59–5.05; $p<0.001$) and successful recanalization (aOR 3.45, 95% CI 1.83–6.53; $p<0.001$). Further independent predictors were age, NIHSS, ASPECTS, and occlusion location.

Mediation analysis

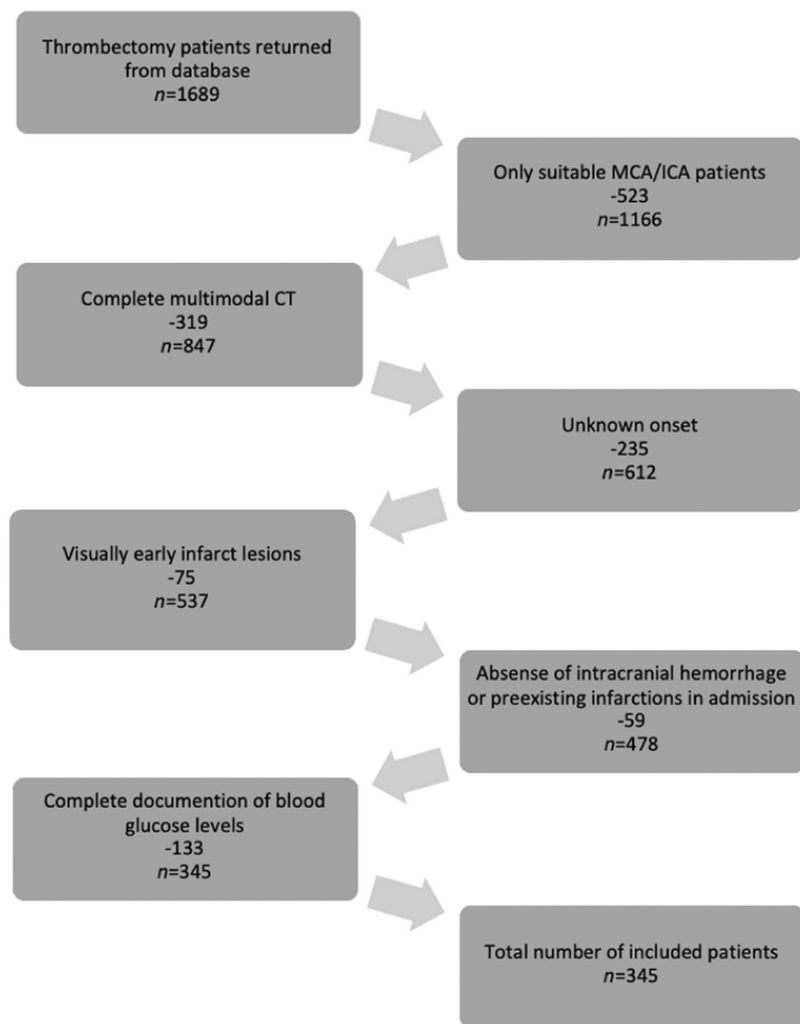
For the mediation analysis, all requirements according to Baron and Kenny [28] were fulfilled. Regression analysis of the direct path confirmed the significant associations of the independent predictors and the mediators with the probability of functional independence. Furthermore, significant coefficients were observed for the regression of the mediator on the independent predictors. Sobel's test and the Monte Carlo test were significant. All effect metrics were significant at $p < 0.01$. Mediation analysis using NWU as the mediator indicating edema formation showed that 67% of the effect of BGL on mRS score at Day 90 was mediated by NWU (indirect effect 0.6, 95% CI 0.3–0.8, $p < 0.001$; total effect 0.9, 95% CI 0.5–1.2, $p < 0.001$).

DISCUSSION

The purpose of this study was to investigate the effect of HbA1c levels on the formation of early ischemic edema using a quantitative imaging biomarker directly compared to the effect of serum BGL. The main findings of this study were that (i) both serum BGL and HbA1c level were associated with functional outcome, although only BGL showed an independent association with mRS scores at Day 90; (ii) serum BGL was independently associated with the degree of early edema formation, while HbA1c was not associated with quantitative NWU, (iii) the association of elevated early edema formation and higher BGL was pronounced in patients with a lower HbA1c, highlighting the effect of short-term hyperglycemia, (iv) early edema formation was higher in patients with worse collaterals; however, the effect of increasing BGL on edema formation was more distinct in patients with good collaterals, and (v) mediation analysis showed that a significant proportion of the effect of BGL on functional outcome (i.e., 67%) was mediated by increasing early edema formation.

In ischemic stroke patients, the assessment of blood sugar profiles including serum BGL and HbA1c levels is a standard of care.

FIGURE 1 Flow chart of patient inclusion. ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery.



However, there are no specific acute implications of these parameters during patient admission or treatment. It is known that approximately 23%–53% of stroke patients have prediabetes, while the proportion of patients with diabetes is 14%–46% [30]. The increasing trends in prediabetes and diabetes prevalence will likely result in higher stroke burden in the future [30]. In this study, we observed a high variation in serum BGL on admission, with a median BGL of 120 mg/dL, but a 5%–95% percentile of 90–226 mL/dL, and nearly half of the patients had BGL >140 mg/dL, and approximately a third of the patients had BGL >200 mg/dL. Correspondingly, quantitative NWU on admission ranged between 0% and 13.4% (5%–95% percentile) showing a significant correlation to BGL, but not to HbA1c levels. As illustrated in Figure 3, the effect of higher BGL on the formation of early ischemic edema was pronounced in patients with lower HbA1c levels, emphasizing the impact of short-term BGL elevation. Patients with higher HbA1c levels might show a higher degree of physiological adaptation to a state of elevated BGL and, hence, lower dynamic ischemic lesion progression during acute ischemia [31]. This association might also be a factor contributing to the

observation that younger patients may have comparably higher ischemic edema formation than older patients [32].

In the past, it has been observed that edema formation is associated with short-term hyperglycemia in patients with or without known diabetes [33]. It has also been observed that the deleterious effect of BGL on outcome is directly linked to edema formation [15, 34]. Currently, a major focus in stroke research is the identification of further targets for adjuvant therapy. Hence, potentially modifiable parameters influencing functional outcomes or the response to reperfusion are being intensively investigated. Previous studies investigated the effect of insulin application on modifying BGL on admission. However, intensive insulin treatment did not improve functional outcomes compared to standard treatment. Of note, a high proportion of the included patients had mild to moderate stroke (mean total NIHSS score of 7) [35], which is lower than the median NIHSS score of typical large vessel occlusion patients (the median NIHSS score in the MR CLEAN cohort was 17 [36]). More importantly, endovascular recanalization was performed in only 13% of patients [35]. Therefore, the combination of adjuvant treatment

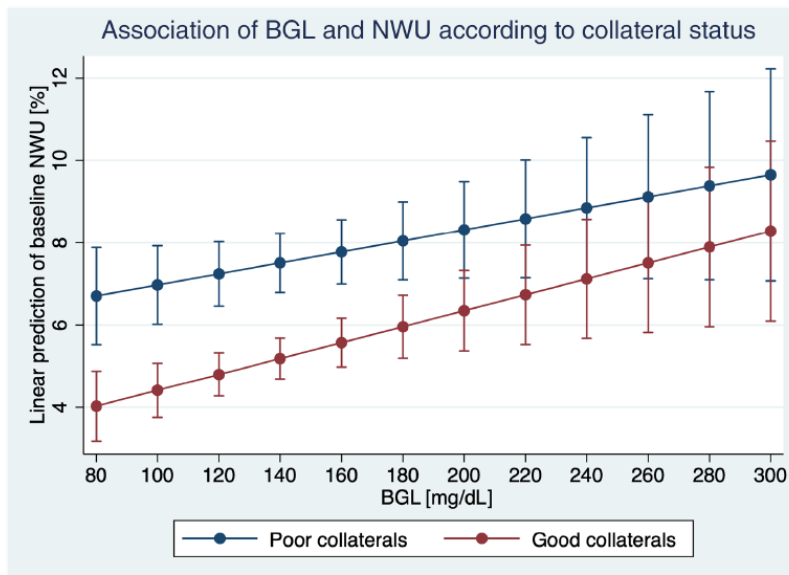


FIGURE 2 Multivariate linear regression analysis showing the impact of blood glucose level (BGL; x-axis) on ischemic brain edema (net water uptake [NWU]; y-axis) based on collateral score (good collateral status 3–4 vs. poor collateral status 0–2).

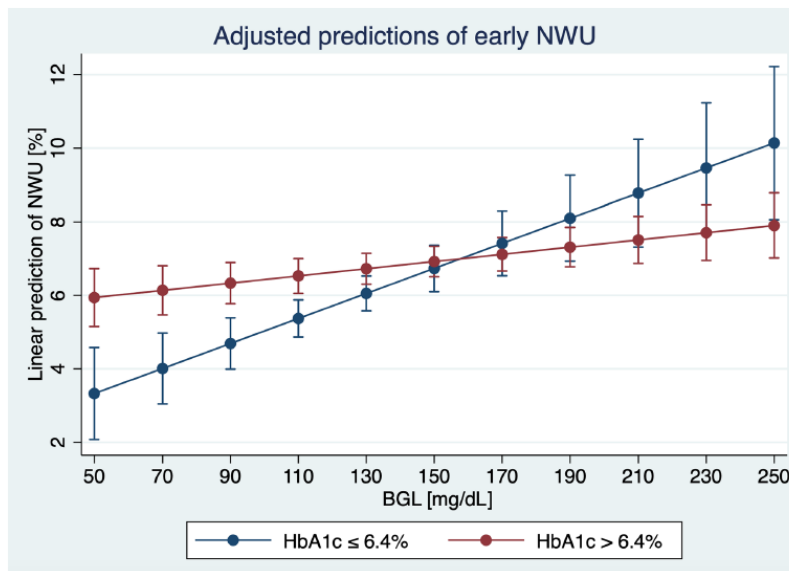


FIGURE 3 Multivariate linear regression analysis showing the impact of blood glucose levels (BGL; x-axis) on ischemic brain edema (net water uptake [NWU]; y-axis) based on long-term BGL, HbA1c, glycated hemoglobin.

including BGL modification with reperfusion might lead to better outcomes. There is currently no standardized approach for monitoring the treatment effect on ischemic brain edema following the administration of adjuvant neuroprotection. Quantitative NWU is an established imaging biomarker based on previous research encompassing theoretical studies, in vitro experiments, and clinical in vivo investigations, which collectively established a direct connection between the decrease in radiodensity (hypoattenuation) of an infarct lesion and its proportional increase in volume caused by edema [23, 25].

Further studies have compared whether the administration of uric acid may improve functional outcome in patients with acute stroke and hyperglycemia. Uric acid was shown to be more effective than

placebo in reducing infarct growth in patients in the upper serum glucose tertile [37]. Moreover, sulfonyleureas, especially glibenclamide, may reduce lesional water uptake as well as mass effect after major hemispheric infarction [38]. The CHARM trial is currently evaluating the effect of intravenous glibenclamide in patients with large infarctions (i.e., ASPECTS 1–5, lesion volume 80–300mL [39]). However, it is important to note that, for patients undergoing endovascular treatment, inclusion in this trial is based on post-thrombectomy diffusion-weighted magnetic resonance imaging. At this timepoint, edema formation may have already progressed significantly, particularly in patients with hyperglycemia. Hence, BGL modification immediately on admission, accompanied by timely administration of neuroprotective agents directly after baseline admission imaging, may lead to

lower edema formation, and hence, better response to recanalization and functional outcome. Finally, the association of BGL with early neurological improvement should be investigated, particularly with regards to the “stunned brain phenomenon” [40].

Limitations of this study include the relatively low number of patients due to strict inclusion and exclusion criteria. Furthermore, this was a retrospective analysis which therefore requires further prospective validation. In addition, hyperglycemia after stroke is a dynamic process, therefore single values may not be sufficient to capture the full complexity of the ischemic brain.

In conclusion, acute hyperglycemia was independently associated with aggravated early edema formation and worse functional outcome, while there were no significant associations between HbA1c levels and edema formation. The link between short-term serum glucose and early edema formation might therefore be a target for adjuvant stroke therapy.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Susan Klapproth, Gabriel Brooks, Lukas Meyer, Anna Kyselyova, Uta Hanning and Jens Fiehler have contributed to the conception and design of the study. Susan Klapproth, Gabriel Brooks, Matthias Bechstein, Helge Kniep, Anna Kyselyova, Uta Hanning, Jens Fiehler and Gerhard Schön contributed to the acquisition and analysis of data. Susan Klapproth, Gabriel Brooks, Matthias Bechstein, Gerhard Schön, Anna Kyselyova and Jens Fiehler contributed to drafting a significant portion of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

FUNDING INFORMATION

None.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Prof. Fiehler declares research support from the German Ministry of Science and Education (BMBF and BMWi), the German Research Foundation (DFG), the European Union, *Hamburgische Investitions- und Förderbank* (IFB), Medtronic, Microvention, Philips and Stryker, and has served as a consultant for Acandis, Boehringer Ingelheim, Cerenovus, Covidien, Evasc Neurovascular, MD Clinicals, Medtronic, Medina, Microvention, Penumbra, Route92, Stryker and Transverse Medical.


DATA AVAILABILITY STATEMENT

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

ORCID

Susan Klapproth  <https://orcid.org/0009-0002-9840-0135>

Lukas Meyer  <https://orcid.org/0000-0002-3776-638X>

Helge Kniep  <https://orcid.org/0000-0001-5258-2370>

Leander Rimmele  <https://orcid.org/0000-0003-1625-5721>

Gabriel Brooks  <https://orcid.org/0000-0002-7575-9850>

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke Statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
2. Falk-Delgado A, Kuntze Söderqvist Å, Fransén J, Falk-Delgado A. Improved clinical outcome 3 months after endovascular treatment, including thrombectomy, in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(7):665-670.
3. Yi HJ, Sung JH, Lee DH, Shin DS, Kim BT. Factors related to mechanical Thrombectomy failure in large vessel occlusion: a propensity score matching analysis. *Curr Neurovasc Res*. 2022;19(4):427-434.
4. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718.
5. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
6. Sarraj A, Hassan AE, Savitz S, et al. Outcomes of endovascular thrombectomy vs medical management alone in patients with large ischemic cores: a secondary analysis of the optimizing Patient's selection for endovascular treatment in acute ischemic stroke (SELECT) study. *JAMA Neurol*. 2019;76(10):1147-1156.
7. Meyer L, Brooks G. Endovascular therapy for large acute strokes. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2440.
8. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1303-1313.
9. Huo X, Ma G, Tong X, et al. Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct. *N Engl J Med*. 2023;388:1272-1283.
10. Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10227):878-887.
11. Kim JT, Jahan R, Saver JL, SWIFT Investigators. Impact of glucose on outcomes in patients treated with mechanical Thrombectomy: a post hoc analysis of the solitaire flow restoration with the intention for thrombectomy study. *Stroke*. 2016;47(1):120-127.
12. Piironen K, Putaala J, Rosso C, Samson Y. Glucose and acute stroke: evidence for an interlude. *Stroke*. 2012;43(3):898-902.
13. Sun H, Zhou F, Zhang G, et al. A novel nomogram for predicting prognosis after mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2021;18(5):479-488.
14. Bao Y, Gu D. Glycated hemoglobin as a marker for predicting outcomes of patients with stroke (ischemic and hemorrhagic): a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:642899.
15. Brooks G, Kemmling A, Aberle J, et al. Elevated blood glucose is associated with aggravated brain edema in acute stroke. *J Neurol*. 2020;267(2):440-448.
16. 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.
17. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15(4):353-369.
18. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38.
19. Kim JT, Liebeskind DS, Jahan R, et al. Impact of hyperglycemia according to the collateral status on outcomes in mechanical Thrombectomy. *Stroke*. 2018;49(11):2706-2714.
20. Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *Am Fam Physician*. 1998;58(6):1355-62-1369-70.

21. Somannavar S, Ganesan A, Deepa M, Datta M, Mohan V. Random capillary blood glucose cut points for diabetes and pre-diabetes derived from community-based opportunistic screening in India. *Diabetes Care*. 2009;32(4):641-643.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Broocks G, Faizy TD, Flottmann F, et al. Subacute infarct volume with edema correction in computed tomography is equivalent to final infarct volume after ischemic stroke: improving the comparability of infarct imaging endpoints in clinical trials. *Invest Radiol*. 2018;53(8):472-476.
27. Souza LC, Yoo AJ, Chaudhry ZA, et al. Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(7):1331-1336.
28. Baron RM, Kenny DA. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986;51(6):1173-1182.
29. Judd CM, Kenny DA. Process analysis: estimating mediation in treatment evaluations. *Eval Rev*. 1981;5(5):602-619.
30. Khan MM, Roberson S, Reid K, Jordan M, Odoi A. Prevalence and predictors of stroke among individuals with prediabetes and diabetes in Florida. *BMC Public Health*. 2022;22(1):243.
31. Rocha M, Jovin TG. Fast versus slow progressors of infarct growth in large vessel occlusion stroke: clinical and research implications. *Stroke*. 2017;48(9):2621-2627.
32. 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.
33. Thoren M, Azevedo E, Dawson J, et al. Predictors for cerebral edema in acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2017;48(9):2464-2471.
34. Nawabi J, Elsayed S, Scholz H, et al. Interaction effect of baseline serum glucose and early ischemic water uptake on the risk of secondary hemorrhage after ischemic stroke. *Front Neurol*. 2021;12:690193.
35. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(4):326-335.
36. Volbers B, Gröger R, Engelhorn T, et al. Acute stroke with large vessel occlusion and minor clinical deficits: prognostic factors and therapeutic implications. *Front Neurol*. 2021;12:736795.
37. Amaro S, Llull L, Renú A, et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(5):775-783.
38. Vorasayan P, Bevers MB, Beslow LA, et al. Intravenous Glibenclamide reduces Lesional water uptake in large hemispheric infarction. *Stroke*. 2019;50(11):3021-3027.
39. Pergakis M, Badjatia N, Chaturvedi S, et al. BII093 (IV glibenclamide): an investigational compound for the prevention and treatment of severe cerebral edema. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(12):1031-1040.
40. Alexandrov AV, Hall CE, Labiche LA, Wojner AW, Grotta JC. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(2):449-452.

How to cite this article: Klapproth S, Meyer L, Kniep H, et al. Effect of short- versus long-term serum glucose levels on early ischemic water homeostasis and functional outcome in patients with large vessel occlusion stroke. *Eur J Neurol*. 2023;00:1-8. doi:[10.1111/ene.16166](https://doi.org/10.1111/ene.16166)

2. Darstellung der Publikation

Schlaganfall

Definition und Epidemiologie

Als Schlaganfall wird ein plötzlich auftretendes fokal-neurologisches Defizit bezeichnet, welches durch eine schwere Durchblutungsstörung des Gehirns (Ischämie) oder eine intrakranielle Blutung entsteht. Als Synonym wird auch oft der Begriff ischämischer „Hirninsult“, auf Englisch „ischemic stroke“ verwendet.

Durch die geringe Blutzufuhr und der daraus resultierenden Verschlechterung der Sauerstoffversorgung kommt es zu einem Funktionsverlust und schließlich zum Absterben von Hirngewebe (Kuriakose and Xiao, 2020).

80-90% aller akuten Schlaganfälle sind ischämischer Ätiologie und in 10-20% ist ein primär hämorrhagischer Insult ursächlich (Deb et al., 2010).

Weltweit ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache und eine der Hauptursachen von Behinderung im Erwachsenenalter (Kuriakose and Xiao, 2020).

Nach den Daten des Erlanger Schlaganfallregisters wurde hochgerechnet, dass pro Jahr in Deutschland rund 200.000 erstmalige Schlaganfälle und ca. 70.000 wiederholte Schlaganfälle auftreten (Kolominsky-Rabas et al., 1998).

In den letzten Jahrzehnten verzeichnete man einen Abfall der Neuerkrankungs- und Sterberate in hochentwickelten Ländern. Diese positive Entwicklung kann man wahrscheinlich auf Fortschritte in der Prävention und Therapie des Schlaganfalls, sowie auf die Verbesserung der allgemeinen Lebensumstände zurückführen. Jedoch steigt die absolute Anzahl von Schlaganfällen. Dies lässt sich durch den demografischen Wandel und die damit verbundene Alterung erklären, denn fast 85 Prozent aller Schlaganfälle treten jenseits des 60. Lebensjahres auf.

Man kann somit mit einem weiteren Anstieg der Erkrankungshäufigkeit in den nächsten Jahren rechnen (Wafa et al., 2020).

Ätiologie

Schlaganfälle lassen sich nach folgenden Kriterien in verschiedene Kategorien unterteilen: Ätiologie, Pathogenese, zeitlicher Verlauf, Lokalisation, Morphologie und klinische Syndrome.

Der ischämische Schlaganfall ist mit etwa 80% die häufigste Form des Schlaganfalls, wobei die plötzliche Minderdurchblutung verschiedene Ursachen haben kann.

Makroangiopathien entstehen häufig durch atherosklerotische Plaques an großen hirnversorgenden Arterien (Assarzagdegan et al., 2015).

Um die Diagnose einer kardialen Embolie zu stellen, ist der Nachweis mindestens einer möglichen kardialen Ursache für eine Embolusbildung nötig. Man unterscheidet dabei Emboliequellen verschiedenen Risikos. Ein hohes Risiko stellen Vorhofflimmern in Kombination mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen, ein mechanischer Herzklappenersatz, ein Thrombus im linken Vorhof oder Ventrikel, ein Sick-Sinus-Syndrom, ein Myokardinfarkt, der weniger als 4 Wochen zurück liegt, eine dilatative Kardiomyopathie, eine infektiöse Endokarditis, ein Vorhofmyxom und weitere dar. Häufig betrifft diese Art des Schlaganfalls Menschen über 70 Jahren, oft kommt es dabei zu schweren Verläufen (Grau et al., 2001).

Mikroangiopathien führen zu Infarkten mit einem traditionellen lakunären Syndrom ohne Zeichen einer kortikalen Dysfunktion. Meist sind dabei vor allem die Gefäße der Stammganglien, des Hirnstammes und der zentralen weißen Substanz der Groß- oder Kleinhirnhemisphäre betroffen. Ursächlich sind oft ein schlecht eingestellter Bluthochdruck und ein Diabetes mellitus (Nedeltchev, 2010, Leistner et al., 2011).

Selten führen nicht atherosklerotische Arteriopathien, hämatologische Erkrankungen, Gerinnungsstörungen, mitochondriale Zytopathien, Migräne oder Thrombosen zerebraler Venen oder duraler Sinus zu Schlaganfällen (Nedeltchev, 2010).

Teilweise kommt es durch unklare Ursachen zu einem Schlaganfall. In diese Gruppe fallen Patienten, bei denen keine oder mehrere Ursachen gleichen Stellenwertes auffielen.

Pathophysiologie

Nach dem Sistieren der Blutversorgung kommt es innerhalb weniger Sekunden zum Absterben von Nervenzellen des Gehirns, welche von einer permanenten Versorgung mit Sauerstoff und Glukose abhängig sind. Im Bereich des "Infarktkerns" erfolgt ein irreversibler Zelluntergang, im Randbereich findet sich ein Bereich mit gestörter Funktion aber noch erhaltener Zellstruktur, "Penumbra" genannt.

Die Minderversorgung mit Sauerstoff während der Ischämiephase führt zu einem vollständigen Abbau von intrazellulärem Adenosintriphosphat (ATP). Durch die Oxidierung des dadurch entstehenden Abbauprodukt Hypoxanthin zu Xanthin kommt es zu einem Anfall von freien Sauerstoffradikalen. Diese führen zu einer Schädigung der Zelle und aktivieren inflammatorische Prozesse (Woodruff et al., 2011).

Des Weiteren führt die Schädigung des sarkoplasmatischen Retikulums durch die Sauerstoffradikale zu einer Kalzium Überladung der Zelle, wodurch es zu einem Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials kommt. Als Folge entsteht eine Störung der Blut-Hirn-Schranke und es kommt zur Ausbildung eines vasogenen Ödems, welches aus einem Plasmafiltrat besteht und Substanzen enthält die mit Nerven- und Gliazellen interagieren. Durch die Reperfusion kommt es zu einem Laktat-Abtransport und der pH-Wert verändert sich. Diese Veränderungen und das Versagen der Ionenpumpen aufgrund des Zusammenbruchs des Membranpotenzials führen zur Ausbildung eines zytotoxischen Ödems und somit zur Zellschwellung (Kuriakose and Xiao, 2020).

Die Nettowasseraufnahme (NWU) pro Hirnvolumen ist ein quantitativer bildgebender Biomarker für raumfordernde ischämische Ödeme, der in der Computertomographie gemessen werden kann (Cheng et al., 2022). Studien konnten zeigen, dass die computertomografisch ermittelte quantitative NWU in Frühinfarktläsionen ein wichtiger Surrogatmarker für die Entwicklung eines malignen Ödems ist und neben dem Volumen des Frühinfarkts die Identifizierung von Patienten mit einem Risiko für einen malignen Infarkt unterstützen kann (Broocks et al., 2022).

Risikofaktoren

Studien beweisen den Einfluss mehrerer Risikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls.

Modifizierbare Risikofaktoren sind vor allem Hypertension und Diabetes Mellitus, aber auch Arteriosklerose, Myokardinfarkt und Vorhofflimmern, Hyperlipidämie, Adipositas, Bewegungsmangel sowie Nikotin- und Alkoholabusus (Boehme et al., 2017).

Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen ein hohes Lebensalter, das männliche Geschlecht und eine genetische Prädisposition. Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden deutlich an, mehr als 50 Prozent der Schlaganfälle ereignen sich in der Altersgruppe der über 75-Jährigen (Boehme et al., 2017).

Es ist bekannt, dass akut erhöhte Blutzuckerspiegel mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis assoziiert sind (Broocks et al., 2020). Tierstudien deuten darauf hin, dass eine Hyperglykämie die Umwandlung der ischämischen Penumbra in einen Infarkt beschleunigt und zu größeren Infarkten führt (Mandava et al., 2014). Die pathophysiologischen Mechanismen für diesen Zusammenhang sind jedoch noch nicht geklärt. Eine veränderte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke oder eine erhöhte Milchsäureproduktion im ischämischen Gewebe wurden als pathophysiologische Ursachen diskutiert (Lu et al., 2018). Kürzlich wurde ein höherer Blutzucker als Basisprädiktor für ein frühes Hirnödem beschrieben. Da Ödeme innerhalb der ersten Tage nach dem Schlaganfall zu schwerwiegenden Komplikationen mit einer Sterblichkeitsrate von bis zu 80 % führen können, könnte die Identifizierung möglicher Risikofaktoren oder Mediatoren für die frühe Ödembildung wichtige klinische Auswirkungen haben und durch fortschrittliche Behandlungsstrategien angegangen werden. Der Zusammenhang zwischen kurz- und langfristigem BGL-Wert und dem Ergebnis wurde jedoch noch nicht untersucht. Er ist jedoch von großer klinischer Relevanz, da er direkt mit der Wirkung und dem Nutzen einer akuten therapeutischen BGL-Veränderung oder dem Einsatz weiterer adjuvanter Behandlungsoptionen zusammenhängen kann.

Anatomie und Versorgung des Gehirns durch die Arteria cerebri media

Auf Höhe des Chiasma opticum teilt sich die Arteria carotis interna (ACI) auf. Sie gibt neben der kleineren Arteria cerebri anterior den größeren Endast, die Arteria cerebri media (ACM) ab.

Die ACM versorgt Teile aller Hirnlappen, vor allem den motorischen und sensorischen Kortex einschließlich aller zugehörigen Funktionszentren. Nach der Aufteilung der ACI zieht die ACM durch die Fissura sylvii. Dabei gibt sie Äste an den Thalamus, die Capsula interna, die Inselrinde, Pallidum und das Striatum ab. Anschließend erfolgt die Aufteilung in den Truncus superior, der den Frontal und Parietallappen versorgt, sowie den Truncus inferior, welcher für die Versorgung des Temporal- und Okzipitallappens zuständig ist.

Angiographisch unterteilt man die ACM in vier Media-Segmente. Häufig sind beim Schlaganfall das M1- und M2- Segment betroffen (Waqas et al., 2020).

M1: Pars sphenoidales, von der ACI Bifurkation bis zum Austritt der Hirnsubstanz.

M2: Pars insularis, ab der Aufspaltung in die beiden Trunci, wo sie aus der Hirnsubstanz austritt.

Der Mediahauptstammverschluss ist in 90% der Fälle Ursache eines schweren Hirninfarktes.

Diagnostik

Zerebrale Bildgebung, eine gezielte Anamnese, die klinisch-neurologische Untersuchung Labordiagnostik und ein 12-Kanal-EKG sind beim akuten ischämischen Schlaganfall die entscheidenden diagnostischen Pfeiler. Durch seine Schnelligkeit und bessere Verfügbarkeit spielt es die größere Rolle in der Schlaganfallsdiagnostik als das MRT. Die erhaltenen Bilder führen dazu, dass die Frage nach einer intrakraniellen Blutung oder anderen strukturellen Gehirnveränderungen, die einen ischämischen Insult vortäuschen können schnell zu beantworten ist. Bei Symptomen eines akuten Schlaganfalls, die nicht länger als 4.5 Stunden bestehen ist derzeit das Nativ-CT (ohne Kontrastmittel) die Standarddiagnostik (Patil et al., 2022).

Bereits in der hyperakuten Phase, ca. 1-2 Stunden nach Symptombeginn, lassen sich im CCT typische Infarktfrühzeichen erkennen. Dazu zählen Hypodensität im Parenchym, verminderte Abgrenzung der Basalganglien und des kortikalen Bandes sowie verstrichene Sulci und das hyperdense Mediazeichen, das den direkten Nachweis eines Thrombus im Gefäß beschreibt (Birenbaum et al., 2011).

Um die Ausdehnung der Infarktfrühzeichen im CCT besser beurteilen zu können, ist es möglich mit dem Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score (ASPECTS) zu arbeiten. Dies ist ein Score, der bei Patienten mit Verschluss der Arteria cerebri media angewendet wird. Es erfolgt eine Aufteilung des Mediaterritoriums in zehn Abschnitte. Bei der segmentalen Beurteilung wird je ein Punkt pro infarzierter Region von den zehn Punkten des Ausgangsscores abgezogen. Ein niedriger ASPECTS dient als Marker für ein hohes Risiko für die Entwicklung eines großen Infarkts und zeigt eine ungünstige Prognose an. Er bedeutet jedoch nicht zwangsläufig den Ausschluss zur rekanalisierenden Therapie (Pop et al., 2021).

Bei klinischem Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßprozess, sollte außerdem eine Gefäßdarstellung (z.B. mittels CTA) erfolgen, um die Indikationsstellung für die endovaskuläre Thrombektomie zu ermöglichen. Die CTA ist ein nicht invasives Verfahren, mit Hilfe dessen man den extra- und intrakraniellen Verlauf von hirnversorgenden Arterien mittels Kontrastmittel darstellen kann. Es hilft Verschlussort, Verschlusslänge und ggf. Aneurysmen nachzuweisen. Außerdem kann die CTA auch Informationen über die Ausprägung der Kollateralversorgung liefern. Als klinisches Kriterium zur unmittelbaren Durchführung einer CTA kann dabei die NIHSS-Scala dienen. Dies ist ein Scoresystem zur Beurteilung eines akuten Schlaganfalls im Rahmen der neurologischen Befunderhebung, welches jedoch nicht für Infarkte im vertebrobasilären Kreislauf gilt. Insgesamt können maximal 42 Punkte erreicht werden, wobei bei einem Score von über 6 Punkten und unter 22 Punkten eine Lysetherapie indiziert ist. Es gilt: je höher die Punktzahl, desto ausgedehnter der Schlaganfall. Bei NIHSS ≥ 10 ist der Gefäßverschluss höchst wahrscheinlich in der Angiographie sichtbar, bei NIHSS ≥ 12 liegt der Ort des Gefäßverschlusses wahrscheinlich zentral (Fischer et al., 2005).

Es ist von entscheidender Bedeutung das Infarktareal in die verschiedenen Infarktzone zu unterteilen und so die zu rettende Penumbra vom irreversibel geschädigten Gewebe zu unterscheiden. Deshalb sind häufig weitere diagnostische Methoden nötig (Muir et al., 2006)

Zu diesen zählt zum Beispiel die CT-Perfusionsuntersuchung. Mit Hilfe dieser Untersuchung können Perfusionsunterschiede dargestellt werden und somit eine entsprechende Einteilung in die verschiedenen Infarktzone erfolgen. Es ist eine präzise Identifizierung und Differenzierung von Penumbra und Infarktkern möglich.

Eine weitere Möglichkeit der Schlaganfall Diagnostik bietet die MRT-Diagnostik. Vor allem bei Ischämien im vertebrobasilären Stromgebiet ist die MRT- der CT-Diagnostik vorzuziehen, da ein besseres Abschätzen der Ausdehnung der Schädigung möglich ist.

Die diffusionsgewichtete MRT (DWI) stellt ischämische Läsionen bereits in den ersten Stunden dar und mit Hilfe verschiedener Sequenzen (T2 Wichtung, FLAIR, MR-Perfusion, MRA) können ischämische Risikokonstellationen abgebildet werden. Akute intrakranielle Blutungen werden mit gleicher Sensitivität, chronische intrakranielle Blutungen und Mikroblutungen sogar mit einer höheren Sensitivität angezeigt (Muir et al., 2006, Chalela et al., 2007). Durch diese Bildgebung erhält man Informationen über Gewebezustand und Gefäßsituation. Mittels der MR-Angiographie lassen sich auch Verschlüsse und Stenosen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien nachweisen.

Therapie

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2022) empfehlen die systemische intravenöse Thrombolyse (IVT) mit Alteplase (engl. recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) bei einem Zeitfenster von unter 4,5 Stunden ohne Altersgrenze. Die Empfehlung ist, so schnell wie möglich mit der entsprechenden Therapie zu beginnen. Dieses Zeitfenster für eine effektive Lysetherapie bestätigte auch eine 2015 erschienene Meta-Analyse von neun größeren Therapiestudien, die in der Fachzeitschrift *The Lancet* erschienen ist (Emberson et al., 2014) Als Dosisempfehlung gelten 0,9 mg/kg KG, maximal 90mg, davon 10% der Gesamtdosis als Bolus, den Rest anschließend als 60-minütige Infusion.

Diverse Meta-Analysen und klinische Studien zeigten, dass eine schnelle Rekanalisation entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist. Gute Rekanalisationsergebnisse korrelierten mit besseren klinischen Ergebnissen und führten zu einer geringeren Mortalitätsrate (Rha and Saver, 2007, Bhatia et al., 2010). Es wurde an der Entwicklung anderer Therapieoptionen

gearbeitet, um auch Patienten mit großen Verschlüssen oder einer Kontraindikation für intravenöse Thrombolysen helfen zu können.

Vorteil der intraarteriellen Katheterlyse ist die höhere Wirkkonzentration des Pharmakons am Ursachenort und die somit lokale Ursachenbekämpfung. Außerdem kommt es seltener zu systemischen Blutungskomplikationen.

In den letzten Jahren zeigten Studien das eine Kombination aus intravenöser Thrombolysetherapie und mechanischer Thrombektomie zu einem besseren klinischen Ausgang verhalfen, als die alleinige Behandlung mit einer der beiden Varianten (Zaidat et al., 2013). Die Kombination beider Verfahren nennt man Bridging-Therapie. Sie spielt vor allem bei der Therapie proximal gelegener intrakranieller Gefäßverschlüsse in einem Krankenhaus ohne Möglichkeit zur mechanischen Thrombektomie eine Rolle. Nach Beginn der intravenösen Thrombolysen soll unverzüglich die Verlegung in ein Zentrum mit endovaskulären Therapiemöglichkeiten erfolgen.

Es wurden verschiedene Therapiemöglichkeiten, wie die direkte Manipulation am Thrombus, die Thrombusfragmentation und Aspiration getestet. Im Jahr 2015 erschienen dann große randomisierte Studien, die die mechanische Thrombektomie bis zu einem Zeitfenster von 4,5 Stunden als sinnvoll erachteten (Mr Clean, Escape, Revascator, Swift Prime und Extend IA Studie). Im Jahre 2018 zeigten die Dawn und Defuse 3-Studie, dass sogar 16 bzw. 23 Stunden nach Symptombeginn die mechanische Thrombektomie noch zu guten klinischen Ergebnissen führen kann.

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2022) empfehlen die mechanische Thrombektomie als Behandlungsmethode bei Schlaganfallpatienten mit einem klinisch relevanten neurologischen Defizit und einem großen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn. Zusätzlich sollen die Patienten im 4,5 Stunden Zeitfenster auch systemisch mit Thrombolysen behandelt werden. Dabei sollen alle potenziellen Thrombektomie-Patienten eine nicht invasive Gefäßdiagnostik durch CTA oder MRA erhalten, um die Indikation schnell stellen zu können.

Trotz erheblicher Verbesserungen der klinischen Ergebnisse, die in den jüngsten prospektiven Studien nachgewiesen wurden, gibt es immer jedoch immer noch eine relevante Anzahl von

Patienten, die auch nach erfolgreicher Gefäßrekanalisation kein gutes funktionelles Ergebnis erzielen (Sporns et al., 2017). Daher ist die frühzeitige Identifizierung von Faktoren, die mit einem schlechten Ergebnis assoziiert sind, von Bedeutung für die Auswahl der Behandlung, insbesondere aber für weitere potenzielle Angriffspunkte für adjuvante Behandlungsoptionen.

Ziel unserer Studie

Das Ziel und die Hypothese der Studie (Klapproth et al., 2023) werden im Folgenden zusammengefasst:

Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall variiert das funktionelle Outcome, selbst nach erfolgreicher Reperfusion. Es ist bekannt, dass ein höherer Blutzuckerspiegel (BGL) mit einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden ist. Die Beziehung zwischen kurz- und langfristigem BGL auf die frühe Läsionspathophysiologie und das funktionelle Ergebnis ist jedoch aktuell noch nicht ausreichend untersucht worden. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen des Langzeitblutzuckerspiegels (HbA1c) im Vergleich zum Serum-BGL-Wert auf die frühe Ödembildung und das funktionelle Ergebnis bei Patienten, die sich einer endovaskulären Behandlung unterziehen, direkt zu vergleichen.

Material und Methoden

Die Materialien und Methoden unserer Studie sind in der im Rahmen der Doktorarbeit erstellten Publikation dargestellt (Klapproth et al., 2023). Die Hauptaspekte sind im Folgenden zusammengefasst:

Es erfolgte eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Analyse von Patienten mit ischämischem Schlaganfall im vorderen Kreislauf, bei denen nach multimodaler CT-Diagnose bei der Aufnahme eine mechanische Thrombektomie durchgeführt wurde. Als Endpunkte wurden ein frühes ischämisches Hirnödem, gemessen anhand der quantitativen Nettowasseraufnahme (NWU) in der stationären Computertomographie (Zaidat et al.), und die funktionelle Unabhängigkeit am Tag 90, definiert anhand der modifizierten Rankin-Skala mit Werten von 0-2 festgelegt. Zur Vorhersage der funktionellen Unabhängigkeit wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt, und zur Untersuchung des Zusammenhangs mit der frühen Ödembildung wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse

Die Resultate unserer Studie haben wir in der im Rahmen der Doktorarbeit erstellten Publikation ausführlich aufgeführt (Klapproth et al., 2023). Die wichtigsten Ergebnisse waren:

Patienten mit funktioneller Unabhängigkeit wiesen eine signifikant niedrigere Ausgangs-NWU (3,1 % vs. 8,3 %, $p < 0,001$) und einen niedrigeren BGL bei der Aufnahme (113 mg/dl vs. 123 mg/dl, $p < 0,001$) auf, während sich die HbA1c-Werte nicht signifikant unterschieden (5,7 % vs. 5,8 %, $p = 0,15$). Ein signifikanter Zusammenhang wurde für NWU und BGL ($\beta = 0,02$, 95%CI: 0,006-0,03, $p = 0,002$), aber nicht für HbA1c und NWU ($\beta = -0,16$, 95%CI: -0,53-0,21, $p = 0,39$) festgestellt. Die Mediationsanalyse zeigte, dass 67 % der Wirkung von BGL auf das funktionelle Ergebnis durch die frühe Ödembildung vermittelt wird.

Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Wirkung des HbA1c-Spiegels auf die Bildung eines frühen ischämischen Ödems mit Hilfe eines quantitativen bildgebenden Biomarkers im direkten Vergleich zur Wirkung des Serum-BGL zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass nur der BGL-Spiegel einen unabhängigen Zusammenhang mit dem mRS-Score an Tag 90 zeigte und auch nur dieser eine Assoziation zum quantitativen NWU aufwies. Dies unterstreicht die Wirkung der kurzfristigen Hyperglykämie .

Bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall gehört die Bestimmung des Blutzuckerprofils, einschließlich des BGL- und HbA1c-Serumspiegels, zu den Standardverfahren der Behandlung. Dennoch gibt es keine spezifischen akuten Auswirkungen dieser Parameter während der Aufnahme oder Behandlung des Patienten. Der steigende Trend bei der Prävalenz von Prädiabetes und Diabetes wird in Zukunft wahrscheinlich zu einer höheren Schlaganfallbelastung führen. Es konnte gezeigt werden, dass die Auswirkung eines höheren BGL-Wertes auf die Bildung eines frühen ischämischen Ödems bei Patienten mit einem niedrigeren HbA1c-Wert besonders ausgeprägt war, was die Auswirkungen einer kurzfristigen BGL-Erhöhung unterstreicht. Physiologische Anpassung an einen Zustand mit erhöhtem BGL und damit eine geringere dynamische ischämische Läsionsprogression während der akuten Ischämie könnten mögliche Gründe dafür sein.

Aktuell liegt ein Hauptaugenmerk der Schlaganfallforschung auf der Identifizierung weiterer Ziele für die adjuvante Therapie. Es werden potenziell modifizierbare Parameter, die das funktionelle Ergebnis oder das Ansprechen auf die Reperfusion beeinflussen intensiv untersucht. Zum Beispiel erfolgten Studien zur Insulinapplikation, um eine Veränderung des BGL bei der Aufnahme zu untersuchen (Johnston et al., 2019). Des Weiteren erfolgten Studien, die die Verabreichung von Harnsäure auf das funktionelle Ergebnis bei Patienten mit akutem Schlaganfall und Hyperglykämie untersuchten, hier konnte eine Reduktion des Infarktwachstum gezeigt werden (Amaro et al., 2015). Die CHARM-Studie untersuchte die Wirkung von intravenösem Glibenclamid bei Patienten mit großen Infarkten (ASPECTS 1-5)(Pergakis et al., 2019). Es zeigt sich, dass eine Änderung des BGL direkt bei der Aufnahme in Verbindung mit einer rechtzeitigen Verabreichung von Neuroprotektiva direkt nach der Aufnahmebildgebung zu einer geringeren Ödembildung und damit zu einem besseren Ansprechen auf die Rekanalisation und zu einem besseren funktionellen Ergebnis führen kann. In Zukunft sollte der Zusammenhang zwischen BGL und früher neurologischer Besserung untersucht werden, insbesondere im Hinblick auf das "Stunned Brain"-Phänomen (Alexandrov et al., 2004).

3. Zusammenfassung

Es besteht eine erhebliche Varianz im funktionellen Ergebnis bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall. Es ist bekannt, dass ein höherer akuter Blutzuckerspiegel zu einem schlechteren klinischen Ergebnis führt. Es gibt jedoch keine Untersuchungen zu den Auswirkungen von langfristig erhöhten Blutzuckerspiegeln. Deshalb wollten wir in unserer Studie die Auswirkungen von kurz- bzw. langfristigen Serumglukosespiegeln auf die frühe ischämische Wasserhomöostase und das funktionelle Ergebnis bei Patienten mit Schlaganfall durch einen großen Gefäßverschluss untersuchen.

Das Hauptergebnis war, dass kurzfristig erhöhte Serum-BGL-Werte unabhängig voneinander mit einer verstärkten frühen Ödembildung und einem schlechteren funktionellen Ergebnis in Verbindung gebracht werden können, während es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen HbA1c-Werten und Ödembildung gab. Dies könnte als Ziel für eine ergänzende Therapie bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall dienen.

3. Summary

There is considerable variability in functional outcome in patients with acute ischemic stroke. It is known that a higher acute blood glucose level leads to a worse clinical outcome. However, there are no studies on the effects of long-term elevated blood glucose levels. Therefore, in our study, we aimed to investigate the effects of short- and long-term serum glucose levels on early ischemic water homeostasis and functional outcome in patients with large vessel occlusion stroke.

The main finding was that short-term elevated serum BGL levels were independently associated with increased early edema formation and worse functional outcome, whereas there was no significant association between HbA1c levels and edema formation. This could serve as a target for adjunctive therapy in patients with acute ischemic stroke.

4. Literaturverzeichnis

- ALEXANDROV, A. V., HALL, C. E., LABICHE, L. A., WOJNER, A. W. & GROTTA, J. C. 2004. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*, 35, 449-52.
- AMARO, S., LLULL, L., RENU, A., LAREDO, C., PEREZ, B., VILA, E., TORRES, F., PLANAS, A. M. & CHAMORRO, A. 2015. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. *Ann Neurol*, 77, 775-83.
- ASSARZADEGAN, F., TABESH, H., SHOGHLI, A., GHAFORI YAZDI, M., TABESH, H., DANESHPAJOOH, P. & YASERI, M. 2015. Relation of Stroke Risk Factors with Specific Stroke Subtypes and Territories. *Iran J Public Health*, 44, 1387-94.
- BHATIA, R., HILL, M. D., SHOBHA, N., MENON, B., BAL, S., KOCHAR, P., WATSON, T., GOYAL, M. & DEMCHUK, A. M. 2010. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*, 41, 2254-8.
- BIRENBAUM, D., BANCROFT, L. W. & FELSBERG, G. J. 2011. Imaging in acute stroke. *West J Emerg Med*, 12, 67-76.
- BOEHME, A. K., ESENWA, C. & ELKIND, M. S. 2017. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*, 120, 472-495.
- BROOCKS, G., KEMMLING, A., ABERLE, J., KNIEP, H., BECHSTEIN, M., FLOTTMANN, F., LEISCHNER, H., FAIZY, T. D., NAWABI, J., SCHON, G., SPORNS, P., THOMALLA, G., FIEHLER, J. & HANNING, U. 2020. Elevated blood glucose is associated with aggravated brain edema in acute stroke. *J Neurol*, 267, 440-448.
- BROOCKS, G., KEMMLING, A., TESSAREK, S., MCDONOUGH, R., MEYER, L., FAIZY, T. D., KNIEP, H., SCHON, G., NAWKA, M. T., ELSAYED, S., VAN HORN, N., CHENG, B., THOMALLA, G., FIEHLER, J. & HANNING, U. 2022. Quantitative Lesion Water Uptake as Stroke Imaging Biomarker: A Tool for Treatment Selection in the Extended Time Window? *Stroke*, 53, 201-209.
- CHALELA, J. A., KIDWELL, C. S., NENTWICH, L. M., LUBY, M., BUTMAN, J. A., DEMCHUK, A. M., HILL, M. D., PATRONAS, N., LATOUR, L. & WARACH, S. 2007. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*, 369, 293-8.
- CHENG, X., SHI, J., WU, H., ZHU, W. & LU, G. 2022. Review of net water uptake in the management of acute ischemic stroke. *Eur Radiol*, 32, 5517-5524.
- DEB, P., SHARMA, S. & HASSAN, K. M. 2010. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*, 17, 197-218.
- EMBERSON, J., LEES, K. R., LYDEN, P., BLACKWELL, L., ALBERS, G., BLUHMKI, E., BROTT, T., COHEN, G., DAVIS, S., DONNAN, G., GROTTA, J., HOWARD, G., KASTE, M., KOGA, M., VON KUMMER, R., LANSBERG, M., LINDLEY, R. I., MURRAY, G., OLIVOT, J. M., PARSONS,

- M., TILLEY, B., TONI, D., TOYODA, K., WAHLGREN, N., WARDLAW, J., WHITELEY, W., DEL ZOPPO, G. J., BAIGENT, C., SANDERCOCK, P., HACKE, W. & STROKE THROMBOLYSIS TRIALISTS' COLLABORATIVE, G. 2014. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 384, 1929-35.
- FISCHER, U., ARNOLD, M., NEDELTCHEV, K., BREKENFELD, C., BALLINARI, P., REMONDA, L., SCHROTH, G. & MATTLE, H. P. 2005. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke*, 36, 2121-5.
- GRAU, A. J., WEIMAR, C., BUGGLE, F., HEINRICH, A., GOERTLER, M., NEUMAIER, S., GLAHN, J., BRANDT, T., HACKE, W. & DIENER, H. C. 2001. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*, 32, 2559-66.
- JOHNSTON, K. C., BRUNO, A., PAULS, Q., HALL, C. E., BARRETT, K. M., BARSAN, W., FANSLER, A., VAN DE BRUINHORST, K., JANIS, S., DURKALSKI-MAULDIN, V. L., NEUROLOGICAL EMERGENCIES TREATMENT TRIALS, N. & THE, S. T. I. 2019. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322, 326-335.
- KLAPPROTH, S., MEYER, L., KNIEP, H., BECHSTEIN, M., KYSELYOVA, A., HANNING, U., SCHON, G., RIMMELE, L., FIEHLER, J. & BROOCKS, G. 2023. Effect of short- versus long-term serum glucose levels on early ischemic water homeostasis and functional outcome in patients with large vessel occlusion stroke. *Eur J Neurol*.
- KOLOMINSKY-RABAS, P. L., SARTI, C., HEUSCHMANN, P. U., GRAF, C., SIEMONSEN, S., NEUNDOERFER, B., KATALINIC, A., LANG, E., GASSMANN, K. G. & VON STOCKERT, T. R. 1998. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*, 29, 2501-6.
- KURIAKOSE, D. & XIAO, Z. 2020. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*, 21.
- LEISTNER, S., KOENNECKE, H. C., DREIER, J. P., STREMPPEL, A. K., KATHKE, M., NIKOLOVA, A., HEUSCHMAN, P., MALZAHN, U., AUDEBERT, H. J. & MACKERT, B. M. 2011. Clinical characterization of symptomatic microangiopathic brain lesions. *Front Neurol*, 2, 61.
- LU, G. D., REN, Z. Q., ZHANG, J. X., ZU, Q. Q. & SHI, H. B. 2018. Effects of Diabetes Mellitus and Admission Glucose in Patients Receiving Mechanical Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care*, 29, 426-434.
- MANDAVA, P., MARTINI, S. R., MUNOZ, M., DALMEIDA, W., SARMA, A. K., ANDERSON, J. A., FABIAN, R. H. & KENT, T. A. 2014. Hyperglycemia worsens outcome after rt-PA primarily in the large-vessel occlusive stroke subtype. *Transl Stroke Res*, 5, 519-25.
- MUIR, K. W., BUCHAN, A., VON KUMMER, R., ROTHER, J. & BARON, J. C. 2006. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*, 5, 755-68.
- NEDELTCHEV, S. W. U. K. 2010. Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. *Rosenfluh Media*, 4.
- PATIL, S., ROSSI, R., JABRAH, D. & DOYLE, K. 2022. Detection, Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke: Current and Future Perspectives. *Front Med Technol*, 4, 748949.

- PERGAKIS, M., BADJATIA, N., CHATURVEDI, S., CRONIN, C. A., KIMBERLY, W. T., SHETH, K. N. & SIMARD, J. M. 2019. BIIB093 (IV glibenclamide): an investigational compound for the prevention and treatment of severe cerebral edema. *Expert Opin Investig Drugs*, 28, 1031-1040.
- POP, N. O., TIT, D. M., DIACONU, C. C., MUNTEANU, M. A., BABES, E. E., STOICESCU, M., POPESCU, M. I. & BUNGAU, S. 2021. The Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS): A predictor of mortality in acute ischemic stroke. *Exp Ther Med*, 22, 1371.
- RHA, J. H. & SAVER, J. L. 2007. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 38, 967-73.
- SPORNS, P. B., MINNERUP, J., WARNEKE, N., DZIEWAS, R., HANNING, U., BERKEMEYER, S., ZOUBI, T., HEINDEL, W., SCHWINDT, W. & NIEDERSTADT, T. 2017. Impact of the Implementation of Thrombectomy with Stent Retrievers on the Frequency of Hemispherectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Clin Neuroradiol*, 27, 193-197.
- Wafa, H. A., Wolfe, C. D. A., Emmett, E., Roth, G. A., Johnson, C. O. & Wang, Y. 2020. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*, 51, 2418-2427.
- WAQAS, M., MOKIN, M., PRIMIANI, C. T., GONG, A. D., RAI, H. H., CHIN, F., RAI, A. T., LEVY, E. I. & SIDDIQUI, A. H. 2020. Large Vessel Occlusion in Acute Ischemic Stroke Patients: A Dual-Center Estimate Based on a Broad Definition of Occlusion Site. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29, 104504.
- WOODRUFF, T. M., THUNDYIL, J., TANG, S. C., SOBEY, C. G., TAYLOR, S. M. & ARUMUGAM, T. V. 2011. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener*, 6, 11.
- Zaidat, O. O., Yoo, A. J., Khatri, P., Tomsick, T. A., Von Kummer, R., Saver, J. L., Marks, M. P., Prabhakaran, S., Kallmes, D. F., Fitzsimmons, B. F., Mocco, J., Wardlaw, J. M., Barnwell, S. L., Jovin, T. G., Linfante, I., Siddiqui, A. H., Alexander, M. J., Hirsch, J. A., Wintermark, M., Albers, G., Woo, H. H., Heck, D. V., Lev, M., Aviv, R., Hacke, W., Warach, S., Broderick, J., Derdeyn, C. P., Furlan, A., Nogueira, R. G., Yavagal, D. R., Goyal, M., Demchuk, A. M., Bendszus, M., Liebeskind, D. S., Cerebral Angiographic Revascularization Grading, C., Group, S. R. W. & Force, S. T. I. C. I. T. 2013. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*, 44, 2650-63.

5. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

- Literaturrecherche
- Datenerhebung
- Qualitative und quantitative Analyse der CT-Datensätze und klinischen Angaben
- Erstellen einer Datenbank
- Auswertung der gesammelten Daten
- Präsentation der Ergebnisse der Arbeit auf einer Konferenz (Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie)
- Verfassen der Publikation zusammen mit Herrn PD Dr. med. Gabriel Broocks
- Verfassen der Dissertation

6. Danksagung

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

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Herrn PD Dr. Gabriel Broocks für seine Betreuung, Motivation und Unterstützung.

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

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern und Großeltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite gestanden haben.

Nicht zuletzt danke ich meinen Freunden und Partner für ihre Motivation und stetige Unterstützung.

7. Lebenslauf

Persönliches

| | |
|-----------------------|--------------------------|
| Name | Susan Klapproth |
| Geburtsdatum und –ort | 30. April 1996 in Berlin |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Familienstand | ledig |

Berufliche Praxis

| | |
|-----------------|--|
| 09/2021-12/2022 | Assistenzärztin in der Klinik für Neurochirurgie am UKSH Campus Kiel |
| 01/2023 | Assistenzärztin in der Klinik für Neuroradiologie am UKE Hamburg |

Bildung

| | |
|-----------------|---|
| 2014 | Abitur am Georg-Friedrich-Händel-Gymnasium, Berlin-Friedrichshain |
| 10/2014-06/2021 | Studium der Humanmedizin CAU zu Kiel |

Veröffentlichungen

| | |
|---------|---|
| 05/2019 | Susan Klapproth, Olav Jansen, Christian Riedel: Efficiency of mechanical thrombectomy depends on clot configuration, Poster auf der 5th European Stroke Organisation Conference (ESOC 2019) |
| 10/2018 | Susan Klapproth, Olav Jansen, Christian Riedel: Efficiency of mechanical thrombectomy depends on clot configuration, NEURORAD2018/53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie e.V., Frankfurt am Main, 3.-6. Oktober 2018 |

Hamburg, 18.12.2023

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: