

**Der zerebrale Kollateralfloss mediiert die ischämische  
Netto-Wasseraufnahme und das Infarktwachstum bei  
Patienten mit ischämischem Schlaganfall**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer  
Doktorin der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Julia Alexandra Prüter

aus

Hamburg

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Tobias D. Faizy

Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Mathias Gelderblom

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Mathias Gelderblom

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Ghazal Aarabi

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Ibrahim Nergiz

Datum der mündlichen Prüfung: 07.07.2025

*Für meinen Opa Wolfgang, der mich mit seinem Scharfsinn und seinem Humor immer wieder inspiriert und der diese Arbeit netterweise korrekturgelesen hat.*

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Arbeitshypothese und Fragestellung .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Der ischämische Schlaganfall .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.1 Definition .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.2 Epidemiologie .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.3 Ätiologie .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.4 Zerebrale Blutversorgung .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.5 Diagnostik .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1.6 Therapie.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Patienten.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Bewertung der Nettowasseraufnahme .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3 Bewertung der arteriellen Kollateralisation .....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 Bewertung des Infarktwachstums .....</b>	<b>19</b>
<b>3.5 Ergebnisbezogene Maßnahmen .....</b>	<b>20</b>
<b>3.6 Statistische Analyse .....</b>	<b>20</b>
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>29</b>
<b>5.1 Limitationen .....</b>	<b>34</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>35</b>
<b>6.1 summary.....</b>	<b>36</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>37</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>42</b>
<b>9. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>10. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>11. Vorveröffentlichungen .....</b>	<b>43</b>
<b>12. Erklärung des Eigenanteils .....</b>	<b>44</b>
<b>13. Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>45</b>
<b>14. Danksagung .....</b>	<b>46</b>

## **1. Arbeitshypothese und Fragestellung**

In der vorliegenden Untersuchung wird die Hypothese aufgestellt, dass bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall die arterielle Verschlusslokalisation signifikant die zerebrale Ödembildung beeinflusst, und dass diese Assoziation durch arterielle Kollateralen moduliert wird.

Durch die Untersuchung der Verschlusslokalisation wird erwartet, dass spezifische Areale, in denen der Verschluss auftritt, unterschiedliche Muster der Kollateralperfusion und folglich variierende Grade der Ödembildung aufweisen. Diese Hypothese zielt darauf ab, ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen zu erlangen, die der zerebralen Ödembildung zugrunde liegen und die prognostische Bedeutung der Kollateralperfusion bei ischämischen Schlaganfällen zu klären.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung könnten dazu beitragen, individualisierte Therapieansätze zu entwickeln, die auf die spezifischen Kollateralmuster und Verschlusslokalisationen der Patienten abgestimmt sind, um die klinischen Ergebnisse bei akutem ischämischem Schlaganfall zu verbessern.

## **2. Einleitung**

Akute ischämische Schlaganfälle (AIS) resultieren aus Gefäßverschlüssen von hirnversorgenden Arterien, die durch Thrombosen oder thromboembolische Prozesse verursacht werden. Die daraus resultierende Minderdurchblutung (Perfusion) des betroffenen Hirnareals kann langfristig zur Nekrose des Gewebes

führen, was schwerwiegende Folgen hat. Je nach Lokalisation und Dauer des Gefäßverschlusses kann sich zuvor im ischämischen Gewebe ein zerebrales Ödem entwickeln, welches einen wesentlichen prognostischen und pathognomonischen Parameter für das klinische Therapieergebnis von Patienten mit AIS darstellt. Zahlreiche klinische Studien haben bereits belegt, dass ein ausgedehntes zerebrales Infarktödem mit einer schlechteren Prognose für den Patienten einhergehen kann (Faizy et al. 2021).

Hauptverantwortlich für die Ausbildung eines aggravierten zerebralen Ödems ist die dauerhafte kritische Minderperfusion von Hirngewebe auf Basis eines arteriellen Gefäßverschlusses (Faizy et al. 2021). Durch sogenannte Kollateralen, kleinste Blutgefäße, die den Verschluss umgehen, kann die zerebrale Perfusion allerdings temporär aufrechterhalten und das Hirngewebe weiterhin mit Blut versorgt werden. Dies unterstreicht ihre zentrale Bedeutung in der Pathophysiologie und Prognose für Patienten mit AIS (Faizy et al. 2021). Vor diesem Hintergrund wurden radiographische Biomarker für die zerebrale Kollateralperfusion und deren prognostische Aussagekraft für das klinische Therapieergebnis von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall untersucht.

Vorherige Studien quantifizierten ein zerebrales Ödem wie folgt: Ausgelöst durch einen Hirninfarkt führt die kritische Perfusionsminderung zu einem ATP-Mangel und in der Folge zur zerebralen Ödembildung durch die Umverteilung von Wasser in den Intrazellularraum (Broocks et al. 2019). Die Bildung und Ausprägung eines solchen zerebralen Ödems wird von zusätzlichen Parametern beeinflusst, welche die Restperfusion des ischämischen Hirngewebes modulieren. Wie oben bereits beschrieben ist ein wesentlicher Parameter hierfür die Güte der individuellen arteriellen Kollateralisation, durch die die zerebrale Perfusion aufrechterhalten

werden kann (Faizy et al. 2021). Diese Arbeit untersucht das Infarktgeschehen im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (ACM). In den meisten Fällen wird die zerebrale Kollateralisation dieses Stromgebietes auf CT-Angiografiebildern während der Triage von Patienten mit Verdacht auf AIS dargestellt (Faizy et al. 2021). Die Ausprägung des zerebralen Ödems kann ebenso mit neueren Messmethoden auf standardisierten nativen Computertomografiebildern des Gehirns erhoben werden. Dies kann durch Dichtequantifizierung des entsprechenden Infarktareals im Vergleich zur gesunden Gegenseite erhoben werden (Broocks et al. 2018).

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die genaue arterielle Verschlusslokalisierung großen Einfluss auf die Güte der zerebralen Kollateralisierung haben kann (Faizy et al. 2021).

Bislang weniger gut verstanden ist allerdings der genaue Zusammenhang der Verschlusslokalisierung auf die arterielle Kollateralisierung während eines AIS basierend auf einem Gefäßverschluss einer großen hirnversorgenden Arterie und ihr Zusammenhang mit der Ausbildung und Ausprägung eines zerebralen Hirnödems während der kritischen ischämischen Minderperfusion. Dies soll in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden.

## **2.1 Der ischämische Schlaganfall**

### **2.1.1 Definition**

Ein akuter ischämischer Schlaganfall (AIS) wird gemäß der Definition der World Health Organization (WHO) als eine akute neurologische Funktionsstörung beschrieben, die durch eine plötzliche Schädigung von Hirnarealen entsteht (Coupland 2017). Schlaganfälle werden diagnostiziert, wenn neurologische

Symptome länger als 24 Stunden anhalten, zum Tod führen oder wenn die Ursache vaskulärer Natur ist (ICD-10: I60 – I69, WHO 2019). Dabei werden ischämische Schlaganfälle, die durch Gefäßverschlüsse hervorgerufen werden, von hämorrhagischen Schlaganfällen, die durch Hirnblutungen bedingt sind, unterschieden (Shiber et al. 2011).

Die Symptome eines Schlaganfalls treten typischerweise plötzlich auf und variieren in Art und Schweregrad in Abhängigkeit vom betroffenen Hirnareal. Zu den Leitsymptomen gehören Sprach- und Sehstörungen sowie Hemiparesen, die sich als einseitige Lähmungen des Gesichts, eines Arms oder Beins oder als Gleichgewichtsstörungen manifestieren. In der Akutphase werden diese Symptome häufig von starken Kopfschmerzen begleitet (Busch und Kuhnert 2017).

### **2.1.2 Epidemiologie**

Der akute ischämische Schlaganfall gehört in Deutschland, zusammen mit Herz- und Krebserkrankungen, zu den häufigsten Todesursachen und ist die Hauptursache für bleibende Behinderungen im Erwachsenenalter (Martin et al. 2024). Das Robert Koch-Institut (RKI) verzeichnet jährlich etwa 270.000 Schlaganfälle in Deutschland, was etwa jedem vierzigsten Deutschen entspricht. Weltweit ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache, (Busch und Kuhnert 2017). Von diesen Schlaganfällen sind 80-85% ischämischer Natur (Phipps und Cronin 2020).

Laut dem Erlanger Schlaganfallregister sind kardioembolische und mikroangiopathische (lakunare) Schlaganfälle für jeweils etwa 25% aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich. Bei etwa 10% der ischämischen

Schlaganfälle liegt eine relevante Stenose der hirnversorgenden Gefäße vor. Ein Drittel aller ischämischen Schlaganfälle bleibt ätiologisch unklar und wird als "kryptogene Schlaganfälle" klassifiziert. Im ersten Jahr nach einem Schlaganfall versterben etwa ein Viertel der Patienten und etwa 40% der Überlebenden leiden an Einschränkungen, die ihren Alltag beeinträchtigen (Busch und Kuhnert 2017). Obwohl die Inzidenz- und Sterberate aufgrund verbesserter Prävention und Therapie sinkt, steigt die absolute Zahl der Schlaganfälle infolge der alternden Bevölkerung und des demografischen Wandels (Koch-Institut 2015). Studien prognostizieren bis 2050 eine drastische Zunahme der Schlaganfallzahlen, was erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem haben wird. Eine hessische Studie aus dem Jahr 2008 betont die Notwendigkeit, die Versorgungsstrukturen an diese Entwicklung anzupassen, sofern die Inzidenz nicht durch verbesserte Primärprävention signifikant reduziert wird (Foerch et al. 2008).

Das mittlere Alter der Schlaganfallpatienten wird voraussichtlich stark ansteigen. Während im Jahr 2008 54% der Schlaganfallpatienten über 74 Jahre alt waren, wird bis zum Jahr 2050 ein Anstieg auf 74% erwartet (Foerch et al. 2008).

Die daraus resultierende finanzielle Belastung des deutschen Gesundheitssystems wird laut einer Studie aus Oxford von derzeit 17 Milliarden Euro jährlich bis 2030 um 30% steigen, was zusätzlichen Kosten von 51 Millionen Euro entspricht (Luengo-Fernandez et al. 2021).

Aus medizinischer und ökonomischer Perspektive ist die Erforschung weiterer Verbesserungsmaßnahmen in der Schlaganfalltherapie, - Diagnostik und - Prävention von hoher Relevanz. Die Charakterisierung des Hirnödems stellt einen

wichtigen pathophysiologischen Biomarker dar, anhand dessen Schlaganfälle beurteilt und somit besser verstanden werden können.

### **2.1.3 Ätiologie**

Die Ursachen von Schlaganfällen sind vielfältig und komplex. Eine bedeutende Ursache stellen kardiale Embolien dar (Ferro 2003), die durch verschiedene Vorbedingungen wie Vorhofflimmern, angeborene Fehlbildungen oder infektiöse Endokarditis entstehen können. Zudem ist die Arteriosklerose eine häufige Ursache von Schlaganfällen (Banerjee und Chimowitz 2017). Hierbei werden Mikroangiopathien von Makroangiopathien unterschieden, die durch arteriosklerotische Pathomechanismen die hirnversorgenden Arterien schädigen und so zu Embolien und ischämischen Ereignissen führen können (Bang et al. 2016). Weiterhin können Fett- oder Luftembolien Schlaganfälle verursachen, wobei Luftembolien häufig iatrogenen Ursprungs sind (Cardoso und de Freitas 2016). Auch zerebrale Vaskulitiden, welche durch immunologische Reaktionen hervorgerufene Entzündungen der Gefäße darstellen, können zu Schlaganfällen führen (Younger 2019). Thrombophilien und Morbus Fabry sind ebenfalls als ätiologische Faktoren zu berücksichtigen (Poeck und Hacke 2001).

Es gibt drei wesentliche, nicht beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung von Schlaganfällen: das Alter, das männliche Geschlecht und die genetische Prädisposition (Gibson 2013). Beeinflussbare Risikofaktoren umfassen arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Adipositas, Bewegungsmangel, Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Alkoholmissbrauch, eine Stenose der Arteria carotis interna (ACI), psychosoziale Belastungsfaktoren sowie Polyglobulie, die mit

erhöhtem Hämatokritwert und erhöhtem Hämoglobin einhergeht (Poeck und Hacke 2001).

#### **2.1.4 Zerebrale Blutversorgung**

Die zerebrale Blutversorgung ist ein lebenswichtiger Prozess, der die kontinuierliche Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherstellt und damit die Funktionalität der Hirnzellen ermöglicht. Das Gehirn ist empfindlich gegenüber Sauerstoffmangel; bereits wenige Minuten ohne ausreichende Sauerstoffzufuhr können zu irreversiblen Schäden im Hirngewebe führen (Schmidt-Kastner und Freund 1991). Zudem weist das Gehirn einen hohen Energiebedarf auf, verbraucht es doch etwa 20% des gesamten Energiehaushalts des menschlichen Körpers, obwohl es nur etwa 2% der Körpermasse ausmacht (Clarke und Sokoloff 1999). Der Blutfluss wird durch ein ausgedehntes Netzwerk von Blutgefäßen gewährleistet. Die Hauptarterien, die das Gehirn versorgen, sind die Arteriae carotides internae und die Arteriae vertebrales. Die Arteria carotis interna versorgt die größten Teile des Gehirns, während die Arteria vertebralis, die zur Arteria basilaris zusammenfließt, den Hirnstamm und Teile des Occipitallappens versorgt. Diese Arterien verzweigen sich in kleinere Arteriolen und Kapillaren, die den Sauerstoffaustausch, die Nährstoffaufnahme und die Abgabe von Stoffwechselprodukten zwischen Blut und Neuronen des Gehirns ermöglichen (Jessen et al. 2015). Störungen der zerebralen Blutversorgung wie ischämische Schlaganfälle oder hämorrhagische Insulte, können schwerwiegende Konsequenzen haben und die Hirnfunktion erheblich beeinträchtigen. Eine ungehinderte zerebrale Perfusion ist daher essenziell für die Aufrechterhaltung der neurologischen Funktionen (Dirnagl et al. 1999).

Kollateralen sind sekundäre Blutgefäße, die im Falle einer Beeinträchtigung des primären Gefäßsystems den Blutfluss aufrechterhalten können. Diese Kollateralkreisläufe können sowohl präformiert vorliegen als auch durch angiogene Prozesse infolge chronischer Ischämie entstehen. Kollateralen existieren in verschiedenen Organen, darunter im Herzen und in den Extremitäten, und spielen eine bedeutende Rolle in der Kompensation von Durchblutungsstörungen (Faber et al. 2014). Im Gehirn können Kollateralen eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung des Blutflusses während eines Schlaganfalls spielen. Bei einer Okklusion im primären zerebralen Gefäßsystem können Kollateralen den Blutfluss umleiten und so die Versorgung des betroffenen Hirngewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherstellen (Liebeskind 2003). Die Entstehung von Kollateralen ist häufig ein adaptiver Prozess, der durch chronische Hypoxie und Ischämie induziert wird. Ein effektiver Kollateralkreislauf kann dazu beitragen, Ödeme zu reduzieren. Ödeme, die durch Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe infolge von Gefäßverschlüssen entstehen, führen zu Schwellungen und können aufgrund der starren Schädelstruktur zu einem gefährlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks führen (Moskowitz et al. 2010).

Ausgedehnte Hirnödeme, die als Folge eines Schlaganfalls auftreten, stellen eine kritische medizinische Notfallsituation dar. Sie resultieren aus einer durch den Schlaganfall ausgelösten Entzündungsreaktion, die die Blut-Hirn-Schranke schädigt und die extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung im Hirngewebe fördert (Simard et al. 2007). Zusammenfassend ist die zerebrale Blutversorgung ein komplexer und lebenswichtiger Prozess, dessen Unterbrechung schwerwiegende Folgen haben kann. Kollaterale Blutgefäße spielen eine wesentliche Rolle bei der

Aufrechterhaltung der zerebralen Perfusion im Falle eines vaskulären Ereignisses und können so die Schwere der resultierenden Hirnschädigungen mindern.

### **2.1.5 Diagnostik**

Bei Verdacht auf einen Schlaganfall ist eine schnelle Intervention entscheidend, um die Prognose des Patienten zu verbessern und irreversible Hirnschäden zu minimieren. Eine frühzeitige Erkennung und sofortige Einleitung der entsprechenden Therapie können das Absterben von Hirngewebe verhindern. Die diagnostischen Schritte müssen systematisch und effizient durchgeführt werden. Der erste Schritt umfasst die Anamnese und die klinische Untersuchung, bei der Symptome und die medizinische Vorgeschichte des Patienten erfasst werden. Dies ermöglicht eine erste Einschätzung des Schlaganfalls und die Identifizierung möglicher Risikofaktoren. Bildgebungsverfahren spielen eine zentrale Rolle in der Diagnostik. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind essenziell, um Blutungen von ischämischen Arealen zu unterscheiden und das Ausmaß der Schädigung zu beurteilen. Diese bildgebenden Methoden sind entscheidend für die weitere Therapieplanung und Entscheidung, ob eine Thrombolyse oder eine mechanische Thrombektomie durchgeführt werden soll. Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) wird angewendet, um den Schweregrad des Schlaganfalls zu quantifizieren (Kwah und Diong 2014). Diese Skala bietet eine standardisierte Methode zur Bewertung der Auswirkungen des Schlaganfalls auf kognitive und motorische Funktionen und hilft, die Dringlichkeit und den Typ der Intervention zu bestimmen. Ein Elektrokardiogramm (EKG) wird durchgeführt, um Herzrhythmusstörungen zu identifizieren, die den Schlaganfall verursacht haben oder seine Schwere erhöhen könnten. Studien haben gezeigt,

dass Vorhofflimmern ein signifikanter Risikofaktor für Schlaganfälle ist (Daniele et al. 2002). Zusätzlich wird ein Blutbild analysiert, um wichtige Parameter wie Glukose- und Cholesterinwerte zu überprüfen. Erhöhte Werte dieser Parameter sind bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls (Wang et al. 2013). Eine Hyperglykämie kann beispielsweise das neurologische Ergebnis nach einem Schlaganfall verschlechtern. Um das zerebrale Gefäßsystem detailliert zu visualisieren, wird eine Computertomographie-Angiographie (CTA) durchgeführt. Diese Technik nutzt Kontrastmittel, um Röntgenbilder zu erstellen, die Verengungen und Blockaden in den Hirngefäßen sichtbar machen. Eine CTA ist besonders nützlich, um die Lokalisation und das Ausmaß des Gefäßverschlusses zu bestimmen und eine geeignete endovaskuläre Therapie zu planen. Ebenso wird die CTA dafür genutzt, das Ausmaß der Kollateralisierung zu erfassen. Hierfür stehen verschiedene etablierte Kollateral-Scores zur Verfügung, welche alle in unterschiedlichem Maße Anwendung finden. Zusammengefasst ist ein strukturierter und zeitkritischer diagnostischer Ansatz unerlässlich, um eine effektive und zielgerichtete Schlaganfallbehandlung zu gewährleisten. Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik und standardisierte Bewertungsskalen wie der NIHSS sind wesentliche Komponenten, die die Früherkennung und das Management von Schlaganfällen verbessern.

### **2.1.6 Therapie**

Ziel der Therapie von ischämischen Schlaganfällen ist die rasche Rekanalisierung des verschlossenen Gefäßes, um den zerebralen Blutfluss wiederherzustellen. Je schneller der Blutfluss wiederhergestellt wird, desto geringer sind die neurologischen Folgeschäden. Die Wahl der spezifischen Therapie hängt von der

Schwere des Schlaganfalls, der seit Symptombeginn verstrichenen Zeit sowie der Lokalisation des Gefäßverschlusses ab. In der Akutphase wird eine systemische Thrombolyse mit rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator (rtPA) angestrebt, um den Thrombus aufzulösen. Diese Therapie ist optimal, wenn sie innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn verabreicht wird (Ringleb et al. 2022). Zusätzlich wird eine mechanische Thrombektomie in Erwägung gezogen. Bei der mechanischen Thrombektomie handelt es sich um ein endovaskuläres Verfahren, bei dem ein Katheter über einen arteriellen Zugang (zum Beispiel über die Arteria femoralis communis) in das betroffene Hirngefäß vorgeschoben wird. Der Thrombus wird mechanisch mithilfe von Stent-Retrievern oder Aspirationstechniken entfernt. Dieser Eingriff sollte so früh wie möglich durchgeführt werden, idealerweise also innerhalb eines erweiterten Zeitfensters von bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn, um eine optimale klinische Restitutio zu gewährleisten. Die mechanische Thrombektomie ist insbesondere bei großen Gefäßverschlüssen indiziert, da hier die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass eine alleinige medikamentöse Thrombolyse unzureichend ist. Diese Methode bietet einen signifikanten klinischen Nutzen, wenn große Hirnareale betroffen sind, da sie eine schnellere und vollständigere Wiederherstellung des Blutflusses ermöglicht (Albers et al. 2017). Zusammenfassend ist die schnelle und präzise Auswahl der geeigneten Therapiemethode entscheidend für die Prognose nach einem ischämischen Schlaganfall. Die Implementierung standardisierter Protokolle und die rasche Verfügbarkeit spezialisierter Schlaganfallzentren tragen wesentlich dazu bei, die Behandlungsergebnisse zu optimieren.

### **3. Material und Methoden**

In dieser retrospektiven Analyse wurden zunächst klinische und bildgebende Daten akquiriert. Die Ausgangsdaten der Patienten, die Behandlung sowie die Bildgebung wurden aus elektronischen Krankenakten und der Bildauswertung gewonnen. Die Studie basiert auf einem multizentrischen Datensatz (aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und der Stanford University, USA), der kontinuierlich fortgeführt wird und etwa 900-1000 anonymisierte Patientendatensätze umfasst. Es wurden Patienten mit einem großen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf untersucht, die zwischen dem 1. Oktober 2013 und dem 31. Januar 2021 in einem der beiden Schlaganfallzentren endovaskulär behandelt wurden. Die Studie erhielt die Genehmigung der institutionellen Prüfungsausschüsse der beteiligten Zentren und wurde gemäß der Deklaration von Helsinki und dem Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) durchgeführt. Die Berichterstattung dieser publizierten Beobachtungsstudie erfolgte gemäß der STROBE-Richtlinie (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

#### **3.1 Patienten**

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt festgelegt:

1. Triage zur endovaskulären Therapie mit multimodaler Computertomographie, einschließlich kontrastfreier Kopf-Computertomographie (NCCT) und einphasiger Computertomographie-Angiographie (CTA);
2. Vorliegen eines akuten ischämischen Schlaganfalls im vorderen Kreislauf aufgrund eines proximalen großen Gefäßverschlusses (pLVO; Arteria carotis interna (ICA) und proximales M1-Segment der Arteria cerebri media) oder eines

distalen großen Gefäßverschlusses (dLVO; distales M1-Segment und M2-Segment der Arteria cerebri media);

3. Durchführung einer endovaskulären mechanischen Thrombektomie;

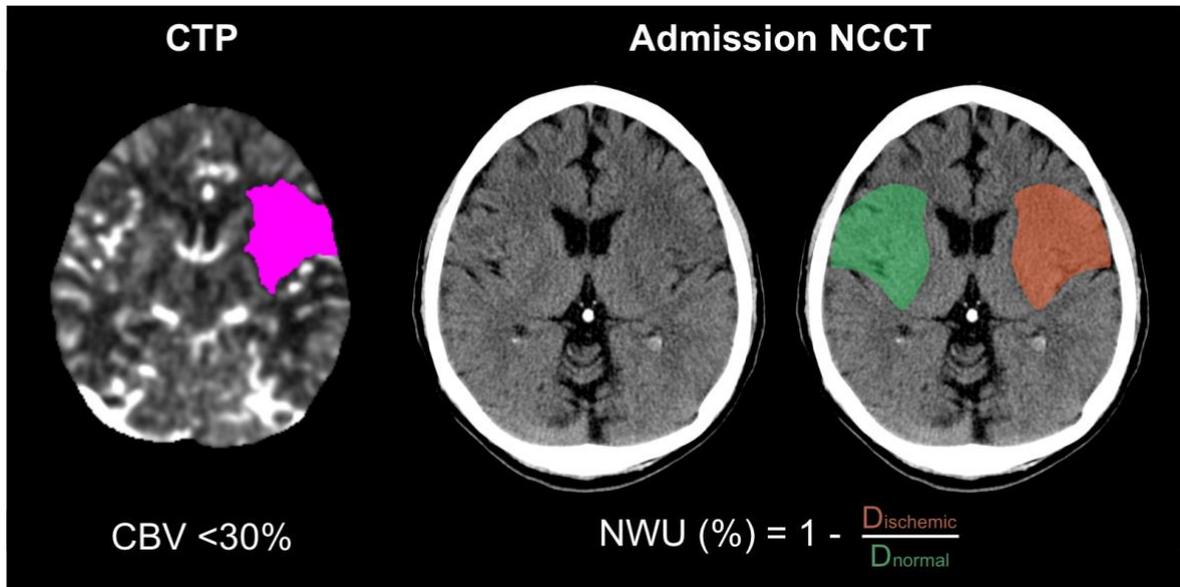
4. Durchführung einer Follow-up-Bildgebung innerhalb von 48 Stunden nach der endovaskulären Therapie.

### **3.2 Bewertung der Nettowasseraufnahme**

Die Bewertung der Nettowasseraufnahme (NWU) der frühen ischämischen Läsionen erfolgte anhand der NCCT-Aufnahme mittels eines standardisierten Verfahrens. Dabei wurden densitometrische Messungen der hypoattenuierten ischämischen Region auf dem NCCT ( $D_{ischemisch}$ ) und einer gespiegelten Region von Interesse innerhalb der kontralateralen nicht-ischämischen Hemisphäre ( $D_{normal}$ ) durchgeführt. Voxel mit Hounsfield-Einheiten  $<20$  wurden als Liquor betrachtet und aus den interessierenden Regionen entfernt. Bei Patienten ohne erkennbare Hypoattenuation auf dem NCCT wurden die aus der CTP-Bildgebung abgeleiteten Karten des zerebralen Blutvolumens (CBV) zur Definition der ischämischen Region verwendet. Die Softwareplattform RAPID (iSchemiaView, Menlo Park, Kalifornien) wurde für die automatische CTP-Analyse eingesetzt. Die NWU der ischämischen Läsion wurde gemäß dieser Formel berechnet:

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

**Abbildung 1:** Bewertung der Nettowasseraufnahme auf der nativen Computertomographie-Aufnahme



**Legende zu Abbildung 1:** (nach Winkelmeier et al., JCBFM 2024).

Links in der CTP pink dargestellt: das Infarktareal.

In der Mitte ist die NCCT (Non contrast computed tomography) ohne Markierungen abgebildet.

Rechts ist das Infarktareal rot markiert und grün gespiegelt sieht man die nicht-ischämische normale Gegenseite.

Die Dichte wurde wie oben bereits erwähnt innerhalb der farblichen Areale mit der Formel  $NWU (\%) = 1 - (Dichte\ ischämisch / Dichte\ normal)$  bestimmt.

### 3.3 Bewertung der arteriellen Kollateralisation

Das Ausmaß der pialen arteriellen Kollateralisation wurde bei der Aufnahme-CTA mittels des Maas-Systems beurteilt (McVerry et al. 2012). Dieses Scoringssystem verwendet eine 5-Punkte-Skala, die den Kollateralisierungsgrad der ischämischen Hemisphäre mit der kontralateralen, nicht betroffenen Seite vergleicht. Die Skala reicht von 1 bis 5, wobei 1 das Fehlen einer Gefäßtrübung anzeigt, 2 eine geringere

Trübung im Vergleich zur kontralateralen Seite, 3 eine vergleichbare Trübung, 4 eine größere Trübung und 5 eine signifikant größere Trübung und somit einen signifikant höheren Kollateralisierungsgrad beschreibt.

Eine günstige arterielle Kollateralisation wurde definiert als ein Maas-Score von  $\geq 3$ , was auf eine gleichwertige oder bessere Trübung der arteriellen Kollateralen auf der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur nicht betroffenen Hemisphäre hinweist. Diese Bewertungen wurden von zwei erfahrenen Neuroradiologen (Tobias Faizy und Jeremy Heit; mit 13 bzw. 18 Jahren Berufserfahrung) durchgeführt.

### **3.4 Bewertung des Infarktwachstums**

Das absolute Infarktwachstum wurde als die Differenz zwischen dem Ausgangsvolumen des ischämischen Kerns bei der Aufnahmebildgebung und dem endgültigen Infarktvolumen bei der Nachuntersuchung definiert. Das ischämische Ausgangsvolumen wurde als Hirngewebe mit einem relativen zerebralen Blutfluss von weniger als 30 % im Vergleich zum durchschnittlichen zerebralen Blutfluss des Hirngewebes in Bereichen ohne Tmax-Verzögerung definiert. Das endgültige Infarktvolumen wurde durch volumetrische Messung der hypoattenuierten ischämischen Region im Rahmen dieser Dissertation auf dem Follow-up-NCCT bestimmt, entsprechend der subakuten Infarktläsion gemäß früherer Literatur. Im Falle einer offensichtlichen Überschätzung des Ausgangsvolumens des ischämischen Kerns (wenn das Ausgangsvolumen des ischämischen Kerns größer als das endgültige Infarktvolumen war) wurde das Infarktwachstum auf 0 ml gesetzt. Zur Berechnung des Infarktwachstums wurde folgende Formel verwendet:

*Infarktwachstum(ml)*

*= Ausgangsinfarktvolumen ischämischer Kern(ml)*

*– Endgültiges Infarktvolumen (ml)*

### **3.5 Ergebnisbezogene Maßnahmen**

Der primäre Studienendpunkt wurde definiert als NWU (in %) gemessen in der ischämischen Läsion auf NCCT-Bildern bei Patientenaufnahme vor Einleitung einer Therapie. Als sekundärer Endpunkt wurde das Infarktwachstum zwischen Aufnahme und Follow-up Bildgebung definiert.

### **3.6 Statistische Analyse**

Zur Beschreibung der Studienkohorte, die in Patienten mit pLVO und dLVO dichotomisiert wurde, wurden deskriptive Statistiken verwendet. Kategorische Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz angegeben, während kontinuierliche Variablen als Median und Interquartilsbereich (IQR) angegeben wurden. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um kategoriale Variablen zwischen den Untergruppen zu vergleichen, und der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Vergleich kontinuierlicher Variablen zwischen den Gruppen verwendet, nachdem die Normalitätsannahme mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test abgelehnt worden war.

Univariate und multivariate lineare Regressionen wurden durchgeführt, um Faktoren zu identifizieren, die mit der NWU der ischämischen Läsion (Modell A) und dem Infarktwachstum zwischen Aufnahme und Follow-up-Bildgebung (Modell B) assoziiert waren. Unbereinigte und bereinigte  $\beta$ -Schätzungen wurden mit 95%-

Konfidenzintervallen (CI) angegeben. Die unabhängigen Variablen wurden a priori ausgewählt und in die multivariaten Regressionsanalysen einbezogen.

Eine Mediationsanalyse wurde verwendet, um zu bewerten, inwieweit die arterielle Kollateralisierung eine Beziehung zwischen dem Ort des Gefäßverschlusses und der NWU der ischämischen Läsion erklärt. Die Ergebnisse der Mediationsanalyse wurden für verschiedene Faktoren angepasst.

Ein zweiseitiger p-Wert von  $<0,05$  wurde für alle statistischen Tests als signifikant angesehen. Die Statistiksoftware R und RStudio wurden für alle statistischen Analysen und Datenvisualisierungen verwendet.

**Tabelle 1: (siehe nächste Seite)**

Dichotomisierte Patientenkohorte (pLVO vs. dLVO) mit Ergebnissen der bildgebenden Verfahren, Therapiemerkmale und demografischen Charakteristika.

Parameter	Alle Patienten (n = 624)	pLVO (n = 363)	dLVO (n = 261)	P *
<b>Demografische Merkmale</b>				
<b>Alter (Jahre), Median (IQR)</b>	76 (64-83)	76 (65-83)	75 (63-82)	0,236 <sup>1</sup>
<b>Männliches Geschlecht, n (%)</b>	307 (49,2)	168 (46,3)	139 (53,3)	0,086 <sup>2</sup>
<b>Vorhofflimmern, n (%)</b>	249/618 (40,3)	140/363 (38,8)	109/261 (42,4)	0,364 <sup>2</sup>
<b>Hypertonus, n (%)</b>	431/620 (69,5)	255/361 (70,6)	176/259 (68,0)	0,474 <sup>2</sup>
<b>Diabetes, n (%)</b>	123/620 (19,8)	72/361 (19,9)	51/259 (19,7)	0,938 <sup>2</sup>
<b>Fettstoffwechselstörung, n (%)</b>	165/552 (29,9)	94/324 (29,0)	71/228 (31,1)	0,591 <sup>2</sup>
<b>Neuaufnahme NIHSS, Median (IQR)</b>	15 (9-19)	17 (12-20)	12 (7-17)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Merkmale der Bildgebung</b>				
<b>Ort des Arterienverschlusses</b>				<0,001 <sup>2</sup>
<b>ICA, n (%)</b>	136/624 (21,8)	136/363 (37,5)	0/261 (0,0)	
<b>MCA - M1 proximal, n (%)</b>	227/624 (36,4)	227/363 (62,5)	0/261 (0,0)	
<b>MCA - M1 distal, n (%)</b>	150/624 (24,0)	0/363 (0,0)	150/261 (57,5)	
<b>MCA - M2, n (%)</b>	111/624 (17,8)	0/363 (0,0)	111/261 (42,5)	
<b>ASPECTS, Median (IQR)</b>	8 (6-9)	7 (6-9)	8 (7-10)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Günstige arterielle Kollateralisation (Maas ≥3), n (%)</b>	373/624 (59,8)	186/361 (51,2)	187/261 (71,6)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>NWU bei Neuaufnahme NCCT, Median (IQR)</b>	6,3 (3,2-9,1)	7,8 (5,2-10,1)	3,9 (1,8-6,5)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Behandlungsmaßnahmen</b>				
<b>Zeit zwischen Symptombeginn und Bildgebung (Minuten), Median (IQR)</b>	185 (90-370)	212 (108-411)	156 (77-319)	0,005 <sup>1</sup>

<b>Verabreichung von tPA, n (%)</b>	312/612 (51,0)	171 (47,9)	141 (55,3)	0,071 <sup>2</sup>
<b>Ergebnisbezogene Maßnahmen</b>				
<b>Entgültiges Infarktvolume bei der Nachuntersuchung NCCT, Median (IQR)</b>	29,2 (9,9-79,6)	44,5 (16,6-110,7)	14,6 (5,3-48,8)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Infarktwachstum (ml), Median (IQR)<sup>&amp;</sup></b>	13,6 (1,0-59,0)	23,4 (2,2-78,1)	7,7 (0,3-32,0)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>mRS Ergebnis bei 90-Tag-Nachuntersuchung, Median (IQR)</b>	4 (1-5)	4 (3-6)	2 (1-4)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>mRS Ergebnis von 0-2 nach 90 Tagen, n(%)</b>	212/598 (35,5)	74/352 (21,0)	138/246 (56,1)	<0,001 <sup>2</sup>

### Legende zu Tabelle 1:

#### Abkürzungen:

pLVO = proximal large vessel occlusion/ Proximaler Großgefäßverschluss

dLVO = distal large vessel occlusion/ Distaler Großgefäßverschluss

IQR = Inter-Quartile-Range/ Interquartilsbereich– beschreibt das Ausmaß der gefundenen Variation innerhalb eines Datensatzes

MCA= Arteria cerebri media

ICA= Arteria carotis interna

M1= sphenoidales Segment der A. cerebri media

M2= Segment der A. cerebri media in der Inselregion (Inselsegment)

ASPECTS= Alberta Stroke Program Early CT Score

NWU= Net Water Uptake/ Nettowasseraufnahme

NCCT= non contrast computed tomography/ kontrastfreie CT-Bildgebung

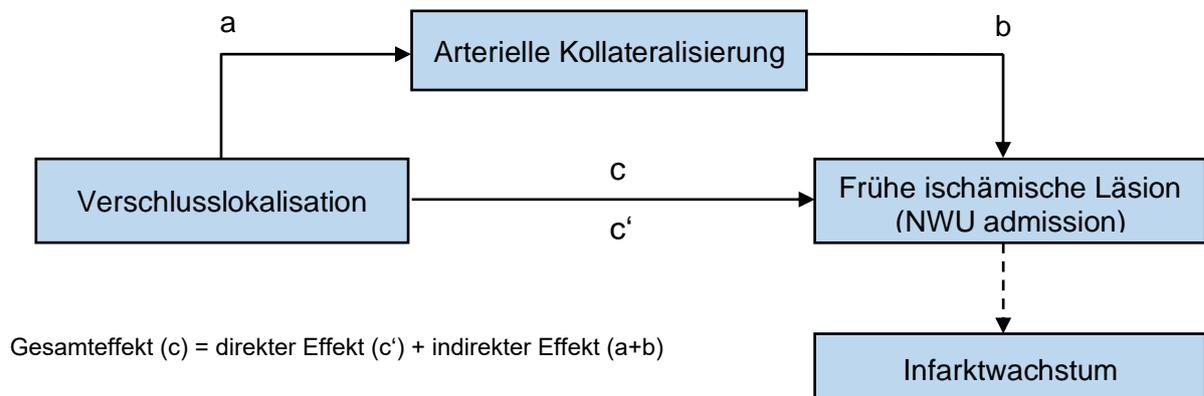
tPA= Tissue Plasminogen Activator/ Gewebefibrinolytischer Plasminogenaktivator

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

mRS = modified rankin-Scale/ modifizierte Rankin-Skala

Die Merkmale wurden zwischen pLVO- und dLVO-Patienten entweder mit einem Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen oder mit einem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen verglichen. Statistische Bedeutung:  $p < 0,05$ .

**Abbildung 2:** Hypothetisches Mediationsmodell des Zusammenhangs zwischen Okklusionsort und Netto-Wasseraufnahme der ischämischen Läsion bei akutem ischämischem Schlaganfall.



**Legende zur Abbildung 2:** (nach Winkelmeier et al., JCBFM 2024).

Mediation zwischen Okklusionsort und Nettowasseraufnahme

Eine Mediationsanalyse wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem Ort des Verschlusses und der frühen ischämischen Läsion (NWU) weiter zu untersuchen. Die Regressionskoeffizienten des Gesamteffekts (c), des direkten Effekts (c') und des indirekten Effekts (a, b) waren signifikant. Somit wurde die

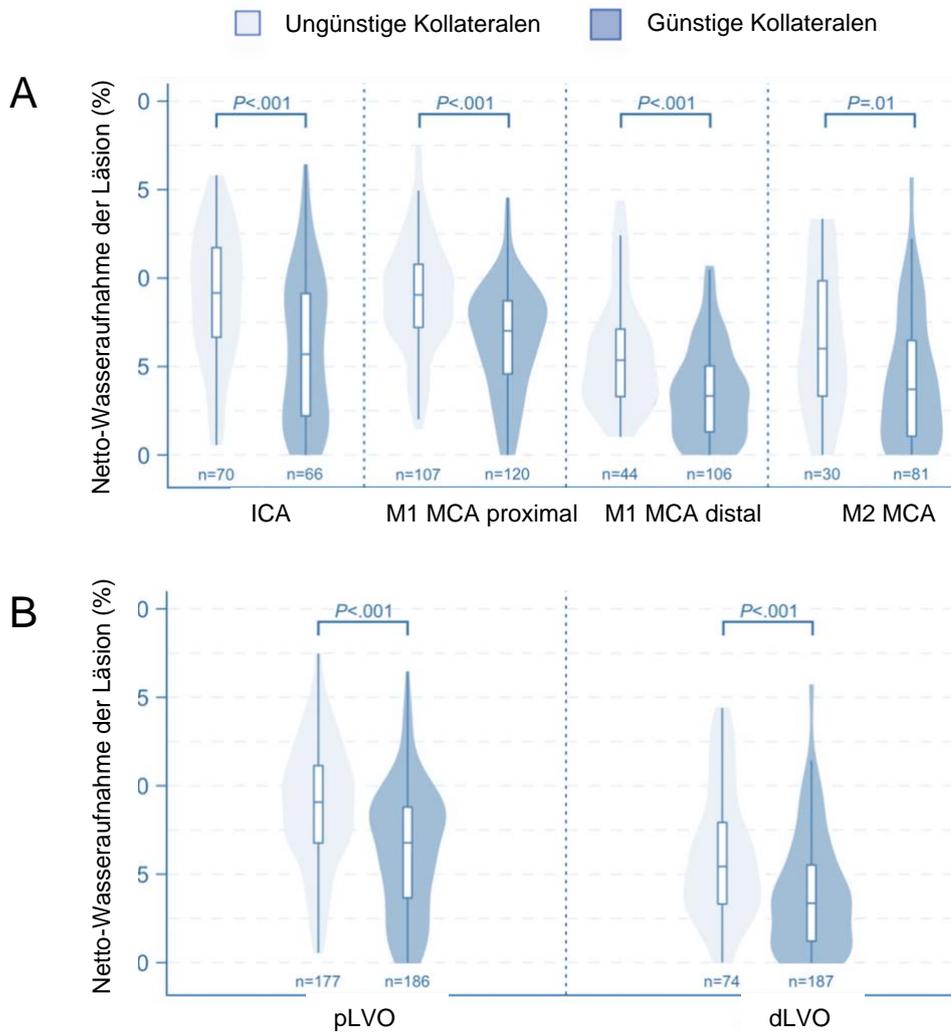
Beziehung zwischen der Lage des Verschlusses und der NWU teilweise durch den Grad der arteriellen Kollateralisierung vermittelt.

#### **4. Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 624 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, in die Analyse einbezogen. Das Durchschnittsalter beträgt 76 Jahre (IQR 64–83), wobei 307 (49,2 %) männlich und 317 (50,8 %) weiblich sind. Der mittlere NIHSS-Wert bei der Aufnahme liegt bei 15 (IQR 9–19) und der mittlere ASPECTS-Wert bei 8 (IQR 6–9). Bei 499 (80,0 %) Patienten wurde eine erfolgreiche mechanische Reperfusion (TICI 2b/2c/3) (Faizy et al. 2021) erreicht. Nach 90 Tagen waren 212 (35,5 %) der Patienten funktionell unabhängig, was einem mRS-Wert von 0 bis 2 entspricht. Weitere Einzelheiten zu den Basismerkmalen, der Bildgebung und der Behandlung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die Studienkohorte wurde in Patienten mit proximalen (pLVO, 363 (58,2 %)) und distalen (dLVO, 261 (41,8 %)) großen Gefäßverschlüssen unterteilt. Patienten mit pLVO zeigten eine längere Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Bildgebung (Median 212 vs. 156 Minuten,  $P = 0,005$ ), höhere NIHSS-Werte bei der Aufnahme (Median 17 vs. 12,  $P < 0,001$ ) und niedrigere ASPECTS-Werte (Median 7 vs. 8,  $P < 0,001$ ). Eine günstige arterielle Kollateralisation war bei dLVO-Patienten häufiger (71,6 % vs. 51,2 %,  $P < 0,001$ , Abbildung 3, A). Die mittlere ischämische Läsion NWU bei der Aufnahme war bei pLVO-Patienten doppelt so hoch wie bei dLVO-Patienten (Median 7,8 % vs. 3,9 %,  $P < 0,001$ ). Bei Vorhandensein günstiger arterieller Kollateralen war die mittlere ischämische Läsion NWU sowohl bei pLVO als auch bei dLVO signifikant niedriger (Abbildung 3, B).

**Abbildung 3:** Beziehung zwischen Okklusionsort, arteriellem Kollateralstatus und Netto-Wasseraufnahme der ischämischen Läsion.



**Legende zu Abbildung 3:** (nach Winkelmeier et al., JCBFM 2024).

**A**

Violin-Diagramme zum Vergleich der Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Netto-Wasseraufnahme der ischämischen Läsion bei der Aufnahme, stratifiziert nach detaillierter Verschlusslokalisation und arteriellem Kollateralstatus. Zu beachten ist, dass die Netto-Wasseraufnahme der ischämischen Läsion bei Vorhandensein von

suffizienten, günstigen arteriellen Kollateralprofilen über alle Verschlusslokalisationen hinweg signifikant geringer war.

B

Abbildung stratifiziert nach proximalem Verschluss großer Gefäße (pLVO; ICA und M1 MCA proximal) und distalem Verschluss großer Gefäße (dLVO; M1 MCA distal und M2 MCA). Die Netto-Wasseraufnahme der ischämischen Läsion war bei Vorhandensein von arteriellen Kollateralen durchweg signifikant niedriger.

Eine multivariable lineare Regressionsanalyse identifizierte Faktoren, die unabhängig mit der NWU der ischämischen Läsion bei der Aufnahme-NCCT assoziiert sind. Ein höheres Alter, höhere NIHSS-Werte bei der Aufnahme und eine längere Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Bildgebung korrelierten mit einer erhöhten NWU, während höhere ASPECTS-Werte und günstige arterielle Kollateralen mit einer niedrigeren NWU-Grundlinie in Zusammenhang standen (Tabelle 2). Insbesondere wurde festgestellt, dass bei Patienten mit pLVO der mediane NWU auch nach Anpassung für alle Kovariaten signifikant erhöht war ( $\beta$ -Schätzung 3,15, 95 % CI 2,57–3,72,  $P < 0,001$ ).

Das Volumen des ischämischen Infarktwachstums zwischen der Aufnahme und der Nachsorgeuntersuchung war signifikant unterschiedlich zwischen pLVO und dLVO (23,4 vs. 7,7 ml,  $P < 0,001$ ). Neben dem Verschlussort, den ASPECTS-Ausgangswerten und der erfolgreichen mechanischen Reperfusion war eine höhere NWU der frühen ischämischen Läsion ein unabhängiger Prädiktor für ein größeres Infarktwachstum zwischen der Aufnahme und der Nachsorge-Bildgebung ( $\beta$ -Schätzung 4,81, 95 % CI 3,15–6,48,  $P < 0,001$ ).

**Tabelle 2:**

Univariable und multivariable Regressionsanalysen zur Identifizierung von Faktoren, die unabhängig mit der Netto-Wasseraufnahme (NWU) der ischämischen Läsion bei Aufnahme (Modell A) und dem Infarktwachstum zwischen Aufnahme und Nachuntersuchung (Modell B) assoziiert sind.

	Unadjustierter β-Koeffizient (95% CI)	P		Adjustierter β-Koeffizient (95% CI)	P
<b>Modell A: Ischämische Läsion NWU (%)</b>					
Alter (je 1 Jahr)	0,04 (0,02 bis 0,07)	<0,001		0,03 (0,01 bis 0,05)	0,01
Geschlecht (männlich)	-0,33 (-0,95 bis 0,28)	0,29		0,24 (-0,35 bis 0,84)	0,42
Neuaufnahme NIHSS (je 1 Punkt)	0,25 (0,20 bis 0,29)	<0,001		0,15 (0,10 bis 0,20)	<0,001
Zeit seit Symptombeginn und Bildgebung (je 30 Minuten)	0,06 (0,02 bis 0,10)	0,006		0,04 (0,00 bis 0,08)	0,03
Proximaler großer Gefäßverschluss	3,15 (2,57 bis 3,72)	<0,001		1,72 (1,09 bis 2,34)	<0,001
ASPECTS 6-10 (ja)	-2,86 (-3,73 bis -1,99)	<0,001		-1,31 (-2,20 bis -0,41)	0,004
Günstige Arterienkollateralen (Maas ≥3)	-2,96 (-3,54 bis -2,37)	<0,001		-2,24 (-2,87 bis -1,61)	<0,001
<b>Modell B: Infarktwachstum (ml)</b>					
Alter (je 1 Jahr)	-0,11 (-0,51 bis 0,30)	0,61		-0,31 (-0,68 bis 0,06)	0,11
Geschlecht (männlich)	7,05 (-4,47 bis 18,57)	0,23		6,01 (-4,64 bis 16,67)	0,27
Neuaufnahme NIHSS (je 1 Punkt)	2,17 (1,28 bis 3,06)	<0,001		0,42 (-0,50 bis 1,34)	0,37
Proximaler großer Gefäßverschluss	31,36 (19,94 to 42,77)	<0,001		13,34 (1,93 bis 24,75)	0,02
ASPECTS 6-10 (ja)	-73,97 (-89,93 to -58,12)	<0,001		-47,93 (-64,36 bis -31,50)	<0,001
Günstige Arterienkollateralen (Maas ≥3)	-18,69 (-30,36 to -7,02)	0,002		1,48 (-10,36 bis 13,32)	0,81
Ischämische Läsion NWU (je 1 %)	7,42 (6,08-8,76)	<0,001		4,81 (3,15 bis 6,48)	<0,001

<b>Intravenöse Thrombolyse</b>	3,16 (-8,52 to 14,84)	0,60	6,11 (-5,02 bis 17,24)	0,28
<b>Erfolgreiche Reperfusion (TICI 2b/2c/3)</b>	-45,36 (-59,23 to -31,49)	0,001	-28,35 (-41,68 bis -15,02)	<0,001

### Legende zu Tabelle 2:

n = 475 Patienten wurden in die multivariable Regressionsanalyse Modell A eingeschlossen.

n = 464 Patienten wurden in die multivariable Regressionsanalyse Modell B eingeschlossen.

Ein P-Wert von weniger als 0,05 wurde als signifikant angesehen.

Abkürzungen:

ASPECTS = Alberta Stroke Program Early CT Scale

CI = Konfidenzintervall

EVT = Endovaskuläre Therapie

NWU = Netto-Wasseraufnahme

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

Ref = Referenz

TICI =Thrombolyse bei zerebralem Infarkt

## 5. Diskussion

In dieser retrospektiven, multizentrischen Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Gefäßverschlusses, der Netto-Wasser-Aufnahme ischämischer Läsionen und dem Infarktwachstum bei akutem Verschluss großer Hirnarterien (ACLVO) untersucht. Zudem wurde der Einfluss der arteriellen Hirnkollateralisierung auf das Infarktwachstum und NWU untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass proximale Gefäßokklusionen in der vorderen Zirkulation mit einer größeren NWU assoziiert waren. Der Zusammenhang zwischen Verschlusslokalisierung und NWU-Quantität wurde teilweise durch den arteriellen Kollateralstatus mediiert. Eine quantitative voxelweise Bestimmung des NWU innerhalb der frühen ischämischen Läsion zeigte eine Korrelation mit dem volumenbasierten Infarktwachstum zwischen Aufnahme und Follow-up Bildgebung.

Diese Erkenntnisse könnten dazu beitragen, präzisere prognostische Schwellenwerte für die Quantifizierung von Hirnödemen anhand dieses bildgebenden Biomarkers zu definieren.

Es lässt sich argumentieren, dass der arterielle Verschlussort primär das absolute Volumen des ödematösen Hirngewebes in der akuten Phase von ACLVO beeinflusst. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass der Verschlussort zusätzlich mit dem Ausmaß des Hirnödems assoziiert ist, approximiert durch die NWU, selbst nach Anpassung der Auswertemodelle für Kovariaten, wie der Zeit zwischen Symptombeginn und Bildgebung. Die initial höhere auf NCCT gemessene NWU bei Patienten mit proximaleren Verschlüssen und dessen Beeinflussung durch den arteriellen Kollateralfluss könnte auf verschiedenen Ebenen des Kollateralkreislaufes erklärt werden.

Proximale Verschlüsse im vorderen Kreislauf reduzieren die Kollateralkapazität von arteriellen Segmenten des Circulus Willisii, wie der vorderen Kommunikansarterie (A. communicans anterior). Diese primären Kollateralen können den verminderten zerebralen Blutfluss in der betroffenen ischämischen Hemisphäre schnell kompensieren. Beispielsweise führt ein Thrombus in der terminalen Bifurkation der Arteria carotis interna zu einem Verschluss des M1-Segments der Arteria cerebri media und des A1-Segments der Arteria cerebri anterior (ACA), wodurch der antegrade Fluss durch das A1-Segment in das ipsilaterale ACA-Territorium unterbrochen wird. In diesem Fall hängt der Kollateralfluss in das ipsilaterale ACA-Gebiet von der Durchgängigkeit der vorderen Kommunikansarterie ab. Ein ähnliches Abhängigkeitsverhältnis besteht bei proximaleren ICA-Verschlüssen, bei denen der umgekehrte Blutfluss über die vordere oder hintere Kommunikansarterie für die Versorgung des betroffenen MCA-Gebiets entscheidend sein kann. Der

prognostische Wert funktionierender Primärkollateralen wird durch Studien unterstrichen, die bei Patienten mit komplettem Willis-Kreislauf bessere funktionelle Ergebnisse zeigten.

Die Fähigkeit zur Kollateralisierung über primäre Kollateralen kann die Rekrutierung von kortikalen oder leptomeningealen Kollateralen erleichtern, die oft als sekundäre Kollateralen bezeichnet werden. Diese Anastomosen zwischen distalen Teilen der großen Hirnarterien, besonders zahlreich zwischen ACA und MCA, können den arteriellen Rückfluss in das hypoperfundierte Gebiet ermöglichen und so die Gewebeviabilität erhalten. Frühere Studien haben auch die Rolle tiefer subkortikaler Kollateralen bei lakunären Schlaganfällen hervorgehoben. Es ist denkbar, dass, je mehr perforierende Arterien des M1-Segments verschlossen sind, desto schlechter der Grad der subkortikalen Kollateralisierung bei ACLVO, was letztlich zu einer höheren NWU in ischämischen Läsionen der Basalganglien führt.

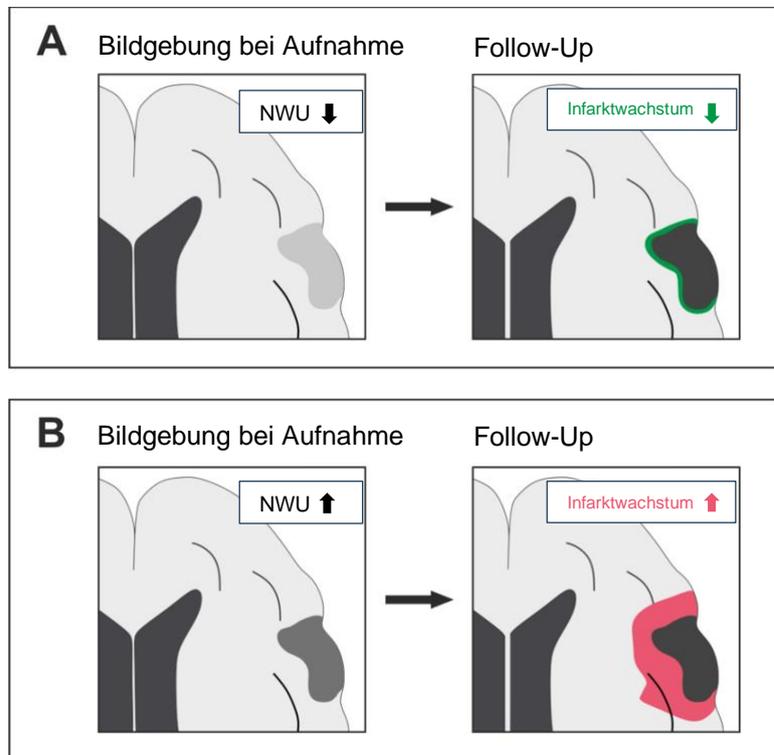
Proximale arterielle Okklusionsstellen könnten somit eine Verschlechterung sowohl der primären als auch der sekundären Kollateralen verursachen, was mit einem größeren Hirnödem und einer erhöhten gemessenen NWU einhergeht. Das Versagen arterieller Kollateralen reduziert den Blutfluss im kapillaren und venösen System stromabwärts, was als signifikanter Prädiktor für die Bildung von Hirnödemen und die NWU ischämischer Läsionen bei ACLVO identifiziert wurde. Zusammengefasst bietet die Verschlechterung des Kollateralfusses über das arterielle, kapillare und venöse System eine plausible Erklärung für die größere NWU ischämischer Läsionen bei proximalen ACLVO.

Unsere Studie zeigt, dass der NWU ischämischer Läsionen gemessen auf NCCT Bildern bei Aufnahme ein signifikanter Prädiktor für das Infarktwachstum innerhalb

von 24 Stunden nach dem Schlaganfall ist (Abbildung 4). Dies stellt eine Verbindung zwischen der voxelweise-akquirierten NWU, unabhängig vom ursprünglichen Läsionsvolumen, und der volumenbasierten Infarktprogression her, die von harmlosen fokalen Ödemen bis zu malignen Infarkten und Tod reichen kann. Die Beziehung zwischen NWU und Infarktwachstum könnte durch die enge Assoziation der NWU mit dem Verschlussort und somit als Surrogatmarker für die Fähigkeit arterieller Kollateralen zur Aufrechterhaltung des Kollateralflusses erklärt werden. Sowohl eine proximalere Verschlusslage als auch eine schlechtere arterielle Kollateralisierung wurden bereits als starke Prädiktoren für ein schnelles Fortschreiten des Infarkts beschrieben. Insgesamt besitzt die Bestimmung des NWU ischämischer Läsionen großes klinisches Potenzial, da es einen breit verfügbaren, quantitativen Parameter des Infarktwachstums bei akutem ischämischem Schlaganfall darstellt. Diagnostische Schwellenwerte, angepasst an den Verschlussort, könnten den prognostischen Wert der NWU für unerwünschte Ereignisse weiter verbessern. Ein distaler M1-Verschluss mit einer NWU der ischämischen Läsion von 8 % würde beispielsweise ein geringeres Risiko für einen malignen Infarkt aufweisen als ein proximaler ICA-Verschluss mit derselben NWU.

#### Abbildung 4:

Netto-Wasseraufnahme der ischämischen Läsion als Prädiktor für das Infarktwachstum.



**Legende zu Abbildung 4:** (modifiziert nach Winkelmeier et al., JCBFM 2024).

#### A

Illustration einer ischämischen Läsion mit niedriger Netto-Wasseraufnahme (NWU; hellgrauer Bereich) im Gebiet der mittleren Hirnarterie. Das Infarktwachstum zwischen Aufnahme und Nachuntersuchung (grüne Fläche) war relativ gering.

#### B

Alternatives Szenario einer ischämischen Läsion mit hoher NWU bei Aufnahme (dunkelgraue Fläche). Zu beachten ist, dass das Infarktwachstum relativ groß war.

## 5.1 Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Erstens könnte das retrospektive Studiendesign zu einer Selektionsverzerrung (Selectionbias) führen und die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse einschränken. Zweitens ist die manuelle Definition der definierten Infarktregion für die NWU-Messung anfällig für Interrater-Variabilität und Ungenauigkeiten, insbesondere bei kleinen Läsionen und anderen hypoattenuierenden Pathologien wie zerebralen Kleingefäßerkrankungen. Drittens könnte die Bewertung des arteriellen Kollateralstatus durch eine einphasige CTA und den Zeitpunkt der Bildaufnahme beeinflusst sein. Viertens wurde das Ausgangsvolumen des ischämischen Kerns zur Berechnung des Infarktwachstums durch CTP-Bildgebung approximiert, was zu einer Über- oder Unterschätzung führen könnte. Fünftens beziehen sich die Ergebnisse ausschließlich auf die NWU ischämischer Läsionen im NCCT. Wie von Ng et al. kürzlich festgestellt, unterliegt der NWU ischämischer Läsionen in der Nachsorge-Bildgebung erheblichen Einschränkungen durch hämorrhagische Transformation und Kontrastmittelpooling, was ihre Korrelation mit konventionellen Markern für intrakranielle Raumbelastung und malignen Infarkt beeinträchtigen könnte. Letztlich bleibt die Bestimmung des NWU auf NCCT-Bildern aktuell noch ein aufwendiger Prozess, der einen signifikanten manuellen Arbeitsaufwand bedeutet. Zukünftige Studien zu Verfahren der NWU-Bestimmung sollten die Möglichkeit einer automatisierten, KI-basierten Messung, untersuchen.

Um diese Thematik klinisch weiter zu vertiefen, ist es notwendig, sowohl prospektive Studien durchzuführen als auch Technologien zu entwickeln, die eine automatisierte und präzise Messung der NWU ermöglichen. Ein besseres

Verständnis der Mechanismen, die die Beziehung zwischen der Kollateralisierung und der NWU beeinflussen, könnte zudem neue therapeutische Ansätze eröffnen und die Prognose für Patienten mit ACLVO verbessern.

## **6. Zusammenfassung**

Diese Studie deutet darauf hin, dass proximale Gefäßverschlüsse der A. cerebri media mit einer erhöhten Netto-Wasser-Aufnahme (NWU) in frühen ischämischen Läsionen verknüpft sind. Dabei beeinflusst das Ausmaß der arteriellen Kollateralisierung die Nettowasseraufnahme ins ischämische Infarktareal dahingehend, dass ein guter Kollateralstatus zu einer verringerten NWU führen kann. Zudem weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass die frühe Nettowasseraufnahme im Infarktareal eng mit dem Infarktwachstum nach endovaskulärer Schlaganfalltherapie korreliert. Diese Ergebnisse verdeutlichen die wichtige Verbindung zwischen der im Gewebe gemessenen quantitativen NWU, die keine Volumendimension aufweist, und dem Infarktwachstum als volumenbasiertem Parameter. Zukünftige Forschungsarbeiten zur NWU ischämischer Läsionen sollten den genauen Ort des Gefäßverschlusses sorgfältig berücksichtigen, um präzise Schwellenwerte für diesen biomarkerbasierten Ansatz zu definieren.

Das Hauptziel dieser wissenschaftlichen Arbeit bestand darin, bildbasierte Biomarker des ischämischen Hirnödems und des Kollateralstatus mit der dem Hirninfarkt zu Grunde liegenden arteriellen Verschlusslokalisation zu verknüpfen. Diese demonstrierte Korrelation soll künftig dazu beitragen, Therapieentscheidungen und die Prognose der Patienten zu optimieren. Dies könnte künftig auch durch die Integration dieses quantitativen Markers des

Hirnödems (NWU) in automatisierte diagnostische Workflows mittels künstlicher Intelligenz erreicht werden. Eine solche Einbindung könnte die diagnostische Präzision erhöhen und letztendlich zu einer verbesserten klinischen Versorgung von Patienten mit ischämischen Schlaganfällen führen.

## **6.1 summary**

This study demonstrates that proximal vessel occlusions are independently associated with increased net water uptake (NWU) in early ischemic lesions. The extent of arterial collateralization plays a partially mediating role. These results highlight the important link between voxel-based NWU, which has no volume dimension, and infarct growth as a volume-based parameter. Future research on NWU of ischemic lesions should carefully consider the exact location of vessel occlusion to define precise thresholds for this biomarker-based approach.

The main objective of this scientific work is to optimize treatment decisions and patient prognosis. This could perspective be achieved by integrating this quantitative marker of brain edema into an automated diagnostic workflow using artificial intelligence. Such integration could increase diagnostic precision and ultimately lead to improved clinical care for patients with ischemic strokes.

## 7. Literaturverzeichnis

- ALBERS G. W., LANSBERG, M. G., KEMP, S., TSAI, J. P., LAVORI, P., CHRISTENSEN, S. & MARKS, M. P. (2017). A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3).
- BANERJEE, C., & CHIMOWITZ, M. I. (2017). Stroke caused by atherosclerosis of the major intracranial arteries. *Circulation research*, 120(3), 502-513.
- BANG, O. Y., CHUNG, J. W., RYOO, S., MOON, G. J., KIM, G. M., CHUNG, C. S., & LEE, K. H. (2016). Brain microangiopathy and macroangiopathy share common risk factors and biomarkers. *Atherosclerosis*, 246, 71-77.
- BROOCKS, G., et al. (2018). "Quantitative Lesion Water Uptake in Acute Stroke Computed Tomography Is a Predictor of Malignant Infarction." *Stroke* 49(8): 1906-1912.
- BROOCKS, G., HANNING, U., FLOTTMANN, F., SCHONFELD, M., FAIZY, T. D., SPORNS, P., BAUMGART, M., LEISCHNER, H., SCHON, G., MINNERUP, J., THOMALLA, G., FIEHLER, J. & KEMMLING, A. (2019). Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction. *Brain*, 142, 1399-1407.
- BUSCH, M. A. & KUHNERT, R. (2017). 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- CARDOSO, F. D. M., & DE FREITAS, G. R. (2016). Stroke due to air and fat embolism. *Treatment-Related Stroke: Including Iatrogenic and In-Hospital Strokes*, 130.
- CLARKE PhD, D. D., & SOKOLOFF, L. (1999). Circulation and energy metabolism in the brain/Donald D. Clarke and Louis Sokoloff.
- COUPLAND, A. P., THAPAR, A., QURESHI, M. I., JENKINS, H., & DAVIES, A. H. (2017). The definition of stroke. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 110(1), 9-12.
- DANIELE, O., CARAVAGLIOS, G., FIERRO, B., & NATALÈ, E.. (2002). Stroke and cardiac arrhythmias. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 11(1), 28-33.
- Das Erlanger Schlaganfall-Register — ESPro  
Ein bevölkerungs-basiertes Register für umfassende und repräsentative Informationen zur Epidemiologie, Prognose und Kosten der Volkskrankheit Schlaganfall.

- DIRNAGL, U., IADECOLA C., & MOSKOWITZ, M. A. (1999). Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*, 22(9), 391-397.
- FABER, J. E., CHILIAN, W. M., DEINDL E., VAN ROYEN, N., & SIMONS, M. (2014). A brief etymology of the collateral circulation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(9), 1854-1859.
- FAIZY, T. D., et al. Perfusion imaging-based tissue-level collaterals predict ischemic lesion net water uptake in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2021, 41. Jg., Nr. 8, S. 2067-2075.
- FAIZY, T. D., KABIRI, R., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., KURAITIS, G., BROOCKS, G., FLOTTMANN, F., MEYER, L., LEISCHNER, H., LANSBERG, M. G., ALBERS, G. W., MARKS, M. P., FIEHLER, J., WINTERMARK, M. & HEIT, J. J. 2021a. Distinct intra-arterial clot localization affects tissue-level collaterals and venous outflow profiles. *European Journal of Neurology*, 28, 4109-4116.
- FAIZY TD, MLYNASH M, KABIRI R, CHRISTENSEN S, KURAITIS GM, MADER MM, FLOTTMANN F, BROOCKS G, LANSBERG MG, ALBERS GW, MARKS MP, FIEHLER J, WINTERAMARK M, HEIT JJ. The Cerebral Collateral Cascade: Comprehensive Blood Flow in Ischemic Stroke. *Neurology*. 2022 Jun 6;98(23):e2296-e2306. doi: 10.1212/WNL.0000000000200340. PMID: 35483902.
- FAIZY, T. D., KABIRI, R., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., KURAITIS, G., MEYER, L., MARKS, M. P., BROOCKS, G., FLOTTMANN, F., LANSBERG, M. G., ALBERS, G. W., FIEHLER, J., WINTERMARK, M. & HEIT, J. J. 2021c. Venous Outflow Profiles Are Linked to Cerebral Edema Formation at Noncontrast Head CT after Treatment in Acute Ischemic Stroke Regardless of Collateral Vessel Status at CT Angiography. *Radiology*, 299, 682-690.
- FAIZY, T. D., KABIRI, R., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., KURAITIS, G. M., BROOCKS, G., FLOTTMANN, F., MARKS, M. P., LANSBERG, M. G., ALBERS, G. W., FIEHLER, J., WINTERMARK, M. & HEIT, J. J. 2021d. Favorable Venous Outflow Profiles Correlate With Favorable Tissue-Level Collaterals and Clinical Outcome. *Stroke*, 52, 1761-1767.
- FAIZY TD, KABIRI R, CHRISTENSEN S, MLYNASH M, KURAITIS G, MADER MM, ALBERS GW, LANSBERG MG, FIEHLERJ, WINTERMARK M, MARKS MP, HEIT JJ. Association of Venous Outflow Profiles and Successful Vessel Reperfusion After Thrombectomy. *Neurology*. 2021 Jun 14;96(24):e2903-e2911. doi: 10.1212/WNL.0000000000012106. PMID: 33952649; PMCID: PMC8253568.
- FERRO, J. M. (2003). Cardioembolic stroke: an update. *The lancet neurology*, 2(3), 177-188.

- FOERCH, C., MISSELWITZ, B., SITZER, M., STEINMETZ, H. & NEUMANN-HAEFELIN, T. 2008. Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Dtsch Arztebl International*, 105, 467-473.
- GIBSON CL. Cerebral Ischemic Stroke: is Gender Important? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2013;33(9):1355-1361.  
doi:10.1038/jcbfm.2013.102
- HUANG, Y.-C., LEE, J.-D., PAN, Y.-T., WENG, H.-H., YANG, J.-T., LIN, L.-C. & TSAI, Y.-H. 2022. Perfusion Defects and Collateral Flow Patterns in Acute Small Subcortical Infarction: a 4D Dynamic MRI Study. *Translational Stroke Research*, 13, 399-409.
- JESSEN, N. A., MUNK, A. S., LUNDGAARD, I. & NEDERGAARD, M. 2015. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res*, 40, 2583-99.
- KOCH-INSTITUT, R. 2015. Welche Auswirkungen hat der demografische Wandel auf Gesundheit und Gesundheitsversorgung? : Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- KWAH, L. K., & DIONG, J. (2014). National institutes of health stroke scale (NIHSS). *Journal of physiotherapy*.
- LIEBESKIND, D. S. 2003. Collateral circulation. *Stroke*, 34, 2279-84.
- LUENGO-FERNANDEZ, RAMON, et al. "AT WHAT COST THE ECONOMIC IMPACT OF STROKE IN EUROPE." (2021).
- MCVERRY, F., et al. (2012). "Systematic Review of Methods for Assessing Leptomeningeal Collateral Flow." *American Journal of Neuroradiology* 33(3): 576-582.
- MARTIN, SETH S., et al. 2024 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation*, 2024, 149. Jg., Nr. 8, S. e347-e913.
- MOSKOWITZ J., & MENDENSOHN, G. (2010). Neurocysticercosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 134(10), 1560-1563.
- NG, F. C., YASSI, N., SHARMA, G., BROWN, S. B., GOYAL, M., MAJOIE, C. B. L. M., JOVIN, T. G., HILL, M. D., MUIR, K. W., SAVER, J. L., GUILLEMIN, F., DEMCHUK, A. M., MENON, B. K., ROMAN, L. S., WHITE, P., LUGT, A. V. D., RIBO, M., BRACARD, S., MITCHELL, P. J., DAVIS, S. M., SHETH, K. N., KIMBERLY, W. T. & CAMPBELL, B. C. V. 2022. Correlation Between Computed Tomography-Based Tissue Net Water Uptake and Volumetric Measures of Cerebral Edema After Reperfusion Therapy. *Stroke*, 53, 2628-2636.
- OSPEL, J. M., HILL, M. D., KAPPELHOF, M., DEMCHUK, A. M., MENON, B. K., MAYANK, A., DOWLATSHAHI, D., FREI, D., REMPEL, J. L., BAXTER, B.

- & GOYAL, M. 2021. Which Acute Ischemic Stroke Patients Are Fast Progressors? *Stroke*, 52, 1847-1850.
- PHIPPS, M. S., & CRONIN, C. A. (2020). Management of acute ischemic stroke. *Bmj*, 368.
- POECK, K. & HACKE, W. 2001. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: POECK, K. & HACKE, W. (eds.) *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- RINGLEB P., KÖHRMANN M., JANSEN O., et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie).
- ROCHA, M. & JOVIN, T. G. 2017. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke*, 48, 2621-2627.
- RUDILOSSO, S., LAREDO, C., MANCOSU, M., MOYA-PLANAS, N., ZHAO, Y., CHIRIFE, O., CHAMORRO, Á. & URRRA, X. 2019. Cerebral perfusion and compensatory blood supply in patients with recent small subcortical infarcts. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39, 1326-1335.
- SCHMIDT-KASTNER, R., & FREUND, T. F. (1991). Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia. *Neuroscience*, 40(3), 599-636.
- SHIBER, J. R., FONTANE, E., & ADEWALE, A. (2010). Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. *The American journal of emergency medicine*, 28(3), 331-333.
- SIMARD J. M., KENT, T. A., CHEN, M., TARASOV, K. V., & GERZANICH, V. (2007). Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *The Lancet Neurology*, 6(3), 258-268.
- VAN HORN, N., HEIT, J. J., KABIRI, R., BROOCKS, G., CHRISTENSEN, S., MLYNASH, M., MEYER, L., SCHOENFELD, M. H., LANSBERG, M. G., ALBERS, G. W., FIEHLER, J., WINTERMARK, M. & FAIZY, T. D. 2022. Venous outflow profiles are associated with early edema progression in ischemic stroke. *Int J Stroke*, 17474930211065635.
- VAN SEETERS, T., HENDRIKSE, J., BIESELS, G. J., VELTHUIS, B. K., MALI, W. P. T. M., KAPPELLE, L. J., VAN DER GRAAF, Y. & GROUP, S. S. 2015. Completeness of the circle of Willis and risk of ischemic stroke in patients without cerebrovascular disease. *Neuroradiology*, 57, 1247-1251.
- WANG, X., DONG, Y., Qi, X., HUANG, C., & HOU, L. (2013). Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 44(7), 1833-1839.
- WINKELMEIER L, HEIT JJ, Broocks G, PRÜTER J, HEITKAMP C, SCHELL M, ALBERS GW, LANSBERG MG, WINTERMARK M, KEMMLING A, STRACKE CP, GUENEGO A, PAECH D, FIEHLER J, FAIZY TD.

Association between occlusion location, net water uptake and ischemic lesion growth in large vessel anterior circulation strokes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2024 Aug;44(8):1352-1361. doi: 10.1177/0271678X241232193. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38329032; PMCID: PMC11342730.

YOUNGER, D. S., & COYLE, P. K. (2019). Central nervous system vasculitis due to infection. *Neurologic clinics*, 37(2), 441-463.

YEO, L. L., ANDERSSON, T., HOLMBERG, Å., MPOTSARIS, A., SÖDERMAN, M., HOLMIN, S., BHOGAL, P., CUNLI, Y., GOPINATHAN, A., TAN, B. Y., GONTU, V., KOLLOCH, J., KUNTZESÖDERQVIST, Å., BROUWER, P. A. & CORNELISSEN, S. 2019. Posterior communicating and anterior communicating arteries on pre-thrombectomy computed tomography scans are associated with good outcomes irrespective of leptomeningeal collateral status. *Interv Neuroradiol*, 25, 364-370.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

ACA.....	Arteria cerebri anterior
ACLVO.....	Acute Large Vessel Occlusion
ACI.....	Arteria carotis interna
ACM .....	Arteria cerebri media
AIS .....	akut ischämischer Schlaganfall
ASPECTS.....	Alberta Stroke Program Early CT Score
ATP.....	Adenosintriphosphat
BHS.....	Blut-Hirn-Schranke
CBF.....	cerebral blood flow
CBV.....	cerebral blood volume
CI.....	Konfidenzintervall
CT.....	Computertomographie
CTA .....	Computertomographie-Angiographie
CTP.....	Computertomographie-Perfusion
dLVO.....	distal large vessel occlusion
EKG .....	Elektrokardiogramm
EVT.....	Endovascular Thrombectomy
HIPAA.....	Health Insurance Portability and Accountability Act
ICA.....	Arteria Carotis interna
ICD.....	International Statistical Classification of Diseases
MCA .....	Arteria cerebri media
mRS .....	modified Ranking Scale
MRT .....	Magnetresonanztomographie
NCCT .....	non contrast computed tomography
NIHSS .....	National Institutes of Health Stroke Scale
NWU .....	Net Water Uptake
pLVO.....	proximal large vessel occlusion
dIVO.....	distal large vessel occlusion
STROBE....	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
RKI.....	Robert-Koch-Institut
rtPA.....	rekombinanter Gewebefibrinolyse-aktivator
TLC .....	Tissue-Level-Collaterals
TICI.....	thrombolysis in cerebral infarction
WHO.....	World Health Organization

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-4 modifiziert nach Winkelmeier et al.

WINKELMEIER L., HEIT J.J., Broocks G., PRÜTER J., HEITKAMP C., SCHELL M., ALBERS G.W., LANSBERG M.G., WINTERMARK M., KEMMLING A., STRACKE C.P., GUENEGO A., PAECH D., FIEHLER J., FAIZY T.D. Association between occlusion location, net water uptake and ischemic lesion growth in large vessel anterior circulation strokes. J Cereb Blood Flow Metab. 2024 Aug;44(8):1352-1361. doi: 10.1177/0271678X241232193. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38329032; PMCID: PMC11342730.

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 und 2 modifiziert nach Winkelmeier et al.

WINKELMEIER L., HEIT J.J., Broocks G., PRÜTER J., HEITKAMP C., SCHELL M., ALBERS G.W., LANSBERG M.G., WINTERMARK M., KEMMLING A., STRACKE C.P., GUENEGO A., PAECH D., FIEHLER J., FAIZY T.D. Association between occlusion location, net water uptake and ischemic lesion growth in large vessel anterior circulation strokes. J Cereb Blood Flow Metab. 2024 Aug;44(8):1352-1361. doi: 10.1177/0271678X241232193. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38329032; PMCID: PMC11342730.

## 11. Vorveröffentlichungen

- |                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>08/2022</b>        | Poor venous outflow profiles increase the risk of reperfusion hemorrhage after endovascular treatment (Winkelmeier, L.; Heit, J.; Prüter, J.; Faizy, T. et. al.) JCBFM                         |
| <b>09/2023</b>        | Association between occlusion location and ischemic lesion net water uptake in large vessel anterior circulation strokes (Winkelmeier, L.; Heit, J., Fiehler, J., Prüter, J.; Faizy, T.) JCBFM |
| <b>01/2024</b>        | Buchrezension, DZZ: "Zahnärztliche Schlafmedizin"  |
| <b>Auszeichnungen</b> |  |
| <b>06/2024</b>        | Lehrpreis: Teacher Of The Year 2023/24   |

## 12. Erklärung des Eigenanteils

Die Arbeit wurde im Zentrum für Radiologie und Endoskopie (ZRE) / Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, (Leiter: Prof. Dr. med. Jens Fiehler) unter Betreuung von Dr. Laurens Winkelmeier und Doktorvater PD Dr. Tobias Faizy durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Winkelmeier und PD Dr. Faizy.

Die Bilddaten und die klinischen Daten wurden nach Einarbeitung durch PD Dr. Faizy, Dr. Winkelmeier sowie Nils Gloyer (wissenschaftlicher Mitarbeiter) von mir eigenständig erhoben und die NWU sowie die arteriellen Kollateralen auf den Bilddaten von mir bestimmt. Zudem habe ich an dem Paper 'Association between occlusion location, net water uptake and ischemic lesion growth in large vessel anterior circulation strokes' mitgewirkt und bin als Co-Autorin gelistet.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. Winkelmeier und mich.

Ich versichere, die Dissertation selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

### **13. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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

Datum

Unterschrift

## 14. Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr. Tobias Faizy, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand und mir so manchen Satz fürs Leben mitgegeben hat. Immer erreichbar, immer hilfsbereit und kommunikativ und dabei absolut lösungsorientiert und klar. Ich wurde durch ihn auf diesem Weg in die Forschung exzellent begleitet und so hatte ich immer das Gefühl, dass ihm etwas daran liegt, mir ein hervorragender Doktorvater zu sein. Ich danke ihm und dem Team um ihn herum für die nette Aufnahme im „Core Lab“. Ich fühlte mich hier als ein Teil des wissenschaftlichen Teams.

Herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir als Grundstein für diese Arbeit und auch für mein Studium viele Werte und Einstellungen mitgegeben hat. Sie haben mir vermittelt, dass sich durch Durchhaltevermögen, Disziplin und einen guten Plan viele Ziele erreichen lassen. Es gab so manchen Tag, an dem ihr mich ermutigt habt und mir das Gefühl gegeben habt, keinen Zweifel daran zu haben, dass ich jede noch so herausfordernde Aufgabe bewältigen könnte.

Ganz besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer, Dr. Laurens Winkelmeier. Er stand mir mit seinem Rat und seinem Blick für Details sowie seinem germanistischen Geschick immer zur Seite, hatte gute Ideen und war eine schnelle und zuverlässige Anlaufstelle während der gesamten Erstellung dieser Arbeit.

Zudem möchte ich meinen Freundinnen und Freunden danken, die selbst in ähnlicher Situation waren und mir mit ihren individuellen Erfahrungen und durch gegenseitige Motivation immer zur Seite standen.

Zuletzt möchte ich meinem Opa Wolfgang danken, der mir schon bei der Anmeldung dieser Dissertation vorschlug, die Arbeit Probe zu lesen: „Ich verstehe zwar nichts davon, aber auf Grammatik und Rechtschreibung kann ich sie gerne prüfen.“