

Aus dem CharitéCentrum 6  
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin,  
Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie  
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **Qualitative und quantitative Marker der Computertomographie zur Prädiktion des klinischen *outcome* beim akuten ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Experimentelle Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Jawed Nawabi**

Eingereicht: Februar 2021  
Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries  
1. Gutachter: Professor Dr. med. Martin Bendszus  
2. Gutachter: Professor Dr. med. Claus Zimmer

*Für meine Mutter*

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall .....</b>	<b>6</b>
1.1.1 Rationale beim akuten ischämischen Schlaganfall.....	6
1.1.2 Pathophysiologie des ischämischen Hirnödems.....	7
1.1.3 Quantitative Messung des ischämischen Hirnödems in der Computer Tomographie.....	8
1.1.4 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf das klinische outcome .....	10
1.1.5 Einfluss des subakuten ischämischen Hirnödempvolumens auf das klinische outcome .....	11
1.1.6 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf die Entwicklung einer intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie .....	11
1.1.7 Formen der intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie und Einfluss auf das klinische outcome .....	12
<b>1.2 Qualitative und quantitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall .....</b>	<b>13</b>
1.2.1 CTA gestützte Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall.....	14
1.2.2 Bildgebungsmarker der nativen Computer Tomographie beim hämorrhagischen Schlaganfall.....	14
1.2.3 Reliabilität der NCCT Marker und des Spot Sign .....	17
1.2.3 Einfluss der NCCT Marker und des Spot Sign auf das klinische outcome.....	18
1.2.4 NCCT Marker und Spot Sign bei Patienten mit oraler Antikoagulation.....	18
<b>1.3 Struktur und Fragestellungen dieser Arbeit.....</b>	<b>20</b>
1.3.1 Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall.....	20
1.3.1.1 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf das klinische outcome .....	20
1.3.1.2 Einfluss des subakuten ischämischen Hirnödempvolumens auf das klinische outcome .....	20
1.3.1.3 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf die Entwicklung einer intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie .....	21
1.3.1.4 Formen der intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie und Einfluss auf das klinische outcome.....	21
1.3.2 Qualitative und quantitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall.....	22
1.3.2.1 Reliabilität der NCCT Marker und des Spot Sign .....	22
1.3.2.2 Einfluss der NCCT Marker und des Spot Sign auf das klinische outcome .....	22
1.3.2.3 NCCT Marker und Spot Sign bei Patienten mit oraler Antikoagulation .....	22

<b>2.2 Ergebnisse und Zusammenfassung der Studien .....</b>	<b>23</b>
2.2.1 <i>Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall.....</i>	23
2.2.1.1 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf das klinische <i>outcome</i> .....	23
2.2.1.2 Einfluss des subakuten ischämischen Hirnödembolumens auf das klinische <i>outcome</i> .....	35
2.2.1.3 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf die Entwicklung einer intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie .....	43
2.2.1.4 Formen der intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie und Einfluss auf das klinische <i>outcome</i> .....	52
2.2.2 <i>Quantitative und Qualitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall .....</i>	62
2.2.2.1 Reliabilität der NCCT Marker und des <i>Spot Sign</i> .....	62
2.2.2.2 Einfluss der NCCT Marker und des <i>Spot Sign</i> auf das klinische <i>outcome</i> .....	73
2.2.2.3 NCCT Marker und <i>Spot Sign</i> bei Patienten mit oraler Antikoagulation .....	81
<b>3. Diskussion .....</b>	<b>91</b>
<b>3.1 Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall .....</b>	<b>91</b>
3.1.2 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf das klinische <i>outcome</i> .....	91
3.1.3 Einfluss des subakuten ischämischen Hirnödembolumens auf das klinische <i>outcome</i> .....	93
3.1.4 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf die Entwicklung einer intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie .....	94
3.1.5 Formen der intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie und Einfluss auf das klinische <i>outcome</i> .....	95
<b>3.2 Qualitative und quantitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall .....</b>	<b>96</b>
3.2.1 Reliabilität der NCCT Marker und des <i>Spot Sign</i> .....	96
3.2.2 Einfluss der NCCT Marker und des <i>Spot Sign</i> auf das klinische <i>outcome</i> .....	97
3.2.3 NCCT Marker und <i>Spot Sign</i> bei Patienten mit oraler Antikoagulation .....	97
3.3 Limitationen .....	98
<b>4. Zusammenfassung .....</b>	<b>99</b>
4.1 <i>Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall .....</i>	99
4.2 <i>Qualitative und quantitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall .....</i>	100
<b>5. Liste der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Veröffentlichungen .....</b>	<b>102</b>
<b>6. Literaturangaben .....</b>	<b>104</b>
<b>6. Danksagung.....</b>	<b>112</b>
<b>7. Erklärung .....</b>	<b>114</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT SCORE</i>
AUC	<i>area under the curve</i>
CI	Konfidenzintervall
CS	<i>collateral status</i>
CT	Computer Tomographie
CTA	computertomographische Angiographie
h	Stunden
HBC	Heidelberger Blutungsklassifikation
HE	Hämatomexpansion
HI	hämorrhagischer Infarkt
HT	hämorrhagische Transformation
HU	Hounsfield Units
ICH	intrazerebrale Blutung
IVH	intraventrikuläre Blutung
IQR	Interquartilsabstand
mL	Milliliter
M1	M1 Segment der Arteria cerebri media
MCA	Arteria cerebri media
mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
MT	mechanische Thrombektomie
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NOAC	neue orale Antikoagulanzen
NWU	<i>Net Water Uptake</i>
PH	Parenchymatöse Hamorrhagie
PRES	posteriore reversible Encephalopathie-Syndrom
RCVS	reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom
<i>RCT</i>	randomisierte klinische Studien
ROC	<i>Receiver Operating Curve</i>
ROI	<i>regions of interest</i>
SAB	Subarachnoidalblutung
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
z.B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung

Der akute Schlaganfall stellt in den westlichen Industrieländern eine der Hauptursachen für Mortalität und Morbidität dar <sup>1,2</sup>. Die Inzidenz des akuten Schlaganfalls in Deutschland liegt bei ca. 350 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr <sup>3</sup>. Aufgrund der einhergehenden hohen Kosten in der Akut- und Langzeitversorgung, stellt der Schlaganfall eine zunehmende ökonomische Herausforderung für die westlichen Gesundheitssysteme dar <sup>1,4</sup>. So ergeben z.B. Schätzungen, bei einer jährlichen Inzidenz 200.000 erstmaligen und 60.000 rezidivierenden Schlaganfällen, dass in Deutschland jeder fünfte Bundesbürger im Laufe seines Lebens einen Schlaganfall erleiden wird <sup>1,5,6</sup>. Verstärkt wird dieser Effekt durch den stetigen demographischen Wandel, welcher dem akuten Schlaganfall zunehmend Bedeutung beimessen wird <sup>7,8</sup>. Die Herausforderung bleibt somit die Mortalität abzuwenden und frühzeitig zu erwartende Einschränkungen nach dem akuten Schlaganfallereignis zu reduzieren. Beim Großteil aller akuten Schlaganfälle handelt es sich um ischämische Schlaganfälle (80–85% aller Schlaganfälle), die von den hämorrhagischen Schlaganfällen differenziert werden (15-20% aller Schlaganfälle) <sup>9</sup>. Hierbei stellt bei beiden Formen die radiologische Bildgebung ein zentrales Kriterium für die unmittelbare therapeutische Entscheidungsfindung dar <sup>9,10</sup>. Diese Entscheidungsfindung stützt sich, basierend auf verschiedenen, spezifischen Behandlungsszenarien, auf das prognostizierte, individuelle klinische *outcome* eines jeden Patienten. Die Bildgebung, kombiniert mit klinischen Daten, liefert hierbei komplexe und heterogene Informationen um diese Vorhersage treffen zu können <sup>9</sup>. Qualitative und quantitative Bildanalysen können hierbei zusätzliche Faktoren für ein gutes oder schlechtes *outcome* zuverlässig identifizieren und die Prognose bedeutend spezifizieren <sup>11</sup>. Ziel der vorgestellten Arbeit ist es daher, qualitative und quantitative radiologische Bildmerkmale in der multimodalen CT für das klinische *outcome* des akuten Schlaganfalles zu näher zu evaluieren.

## 1.1 Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall

### 1.1.1 Rationale beim akuten ischämischen Schlaganfall

Beim ischämischen Schlaganfall führt ein extra- oder intrakranieller, arterieller Gefäßverschluss zu einer verminderten Durchblutung von Hirngewebe <sup>12,13,14</sup>. Hierbei entstehen ein irreversibel geschädigter Infarktkern und einer umgebenden, potentiell

reversibel geschädigten Zone, die als Penumbra bezeichnet wird <sup>14,15</sup>. Ziel ist daher eine schnelle Wiederherstellung des Blutflusses zum Erhalt der Penumbra mittels verschiedener Rekanalisationsverfahren <sup>14,16</sup>. Nach der klinischen Untersuchung ist die zerebrale Computertomographie (CT) das Diagnostikum der ersten Wahl beim akuten Schlaganfall. Nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung ermöglicht diese zuverlässig und schnell den Anschluss einer intravenösen thrombolytischen Behandlung mittels intravenös appliziertem rekombinanten Gewebefibrinolyseaktivator (*tissue-type plasminogen activator*). Dieser kann bei Nachweis eines Gefäßverschlusses eine mechanische Thrombektomie (MT) angeschlossen werden <sup>9,16</sup>. Die MT, stellt eine katheterbasierte interventionelle Behandlungsmethode bei proximalen Arterienverschlüssen im vorderen Stromgebiet dar. Hierbei haben insbesondere die randomisierten klinischen Studien (RCT) MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME und REVASCAT, die in der HERMES Metaanalyse zusammengefasst wurden <sup>16</sup>, den absoluten Nutzen der MT gegenüber der bisherigen Standardtherapie, der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA, unter Betrachtung des klinischen *outcome*, belegt <sup>16</sup>. Das klinische *outcome* wurde in allen RCTs als funktionelle Unabhängigkeit nach 90 Tagen definiert (*modified Rankin Scale*, mRS) <sup>17</sup>. Nachdem die DAWN Studie bei einer begrenzten Zahl von Patienten das therapeutische Zeitfenster auf bis zu 24 Stunden erweitert hatte, wurde diese Indikation in der DEFUSE 3-Studie in den ersten 16 Stunden auf eine größere Gruppe von Patienten ausgeweitet <sup>18,19</sup>. Die MT wird daher als *First-Line*-Therapie für Patienten mit einem Verschluss des Carotis-T, des Hauptstamms der mittleren Hirnarterie (MCA, M1) und der Arteria basilaris empfohlen (S2k-Richtlinie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie).

### 1.1.2 Pathophysiologie des ischämischen Hirnödems

Nachdem diese aussagekräftigen (*high-level*), evidenzbasierten Studienergebnisse die Wirksamkeit der MT beim akuten ischämischen Schlaganfall bewiesen haben, konzentriert sich die aktuelle Forschung zunehmend auf die Definition von Patienten-Subgruppen, die von rekanalisierenden oder anderen aktiven Therapien profitieren können. Denn eine erfolgreiche Rekanalisation führt auf makrovaskulärer Ebene nicht uneingeschränkt zu einer Hirnparenchym erhaltenden Reperfusion des Kapillargewebes <sup>20</sup>. Die Auswirkungen der MT auf radiologische Bildparameter haben sich hauptsächlich auf die Infarktausdehnung, z.B. die Größe und das Volumen des von einer

fortschreitenden Infarzierung bedrohten Hirngewebes konzentriert<sup>20</sup>. Doch selbst wenn das genaue Infarktvolumen des sich entwickelnden Hirninfarkts vorherzusagen ist, ist die resultierende klinische Auswirkung schwer abzuschätzen<sup>21</sup>. Ein maßgeblicher Grund hierfür stellt der fehlende Einschluss des zweiten Kompartimentes des Infarktes dar. Dieses setzt sich aus dem Hirnödem dar, welches durch seinen dynamischen Progress die Schwere der Symptome maßgeblich beeinflussen kann<sup>22</sup>. Das fortschreitende Hirnödem innerhalb einer Infarktläsion ist das pathophysiologische Korrelat einer gestörten Wasserhomöostase. Im Detail kommt es netto zu einem Wassereinstrom aus dem Extrazellularraum in die Hirnparenchymzellen durch den lokalen Zusammenbruch der Natrium-Kalium-Pumpe (zytotoxisches Hirnödem) und im Verlauf durch die Permeabilitätsstörung der Blut-Hirn-Schranke in das Interstitium (vasogene Hirnödem)<sup>23</sup>. Diese dynamischen Veränderungen innerhalb eines Infarktareals lassen sich ebenfalls mittels radiologischer Bildgebung erfassen. Der erhöhte Wassergehalt im ischämischen Hirnödem steht in direktem Zusammenhang mit einer reduzierten spezifischen Dichte und macht sich im CT durch eine Dichteabnahme fassbar<sup>24,25,26</sup>. Allerdings stellen fehlende etablierte Biomarker für das progressive Hirnödem im CT, bisher eine elementare Herausforderung für eine quantitative Erfassung dar.

### 1.1.3 Quantitative Messung des ischämischen Hirnödems in der Computer Tomographie

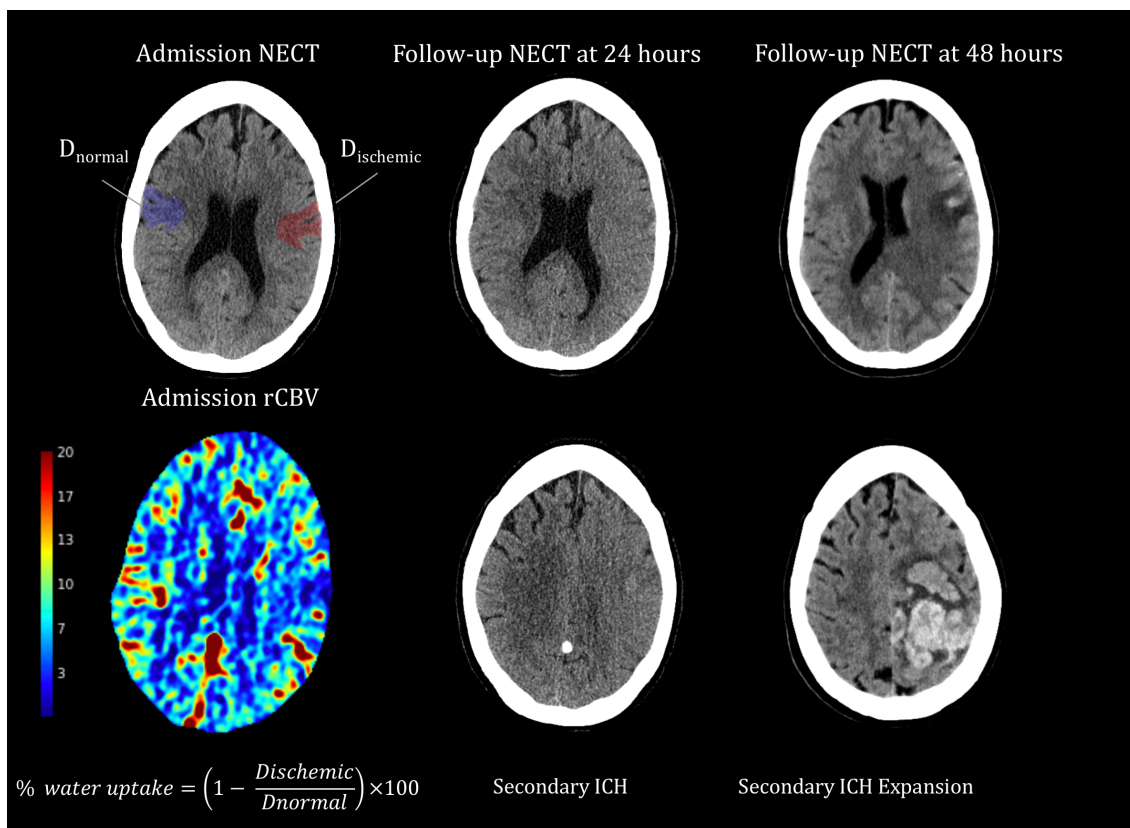
Zuvor haben klinische Studien einen linearen Zusammenhang zwischen ödematöser Wasseraufnahme und der Dichteabnahme im CT beschrieben<sup>27,28,29</sup>. Neuere *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen belegen jedoch erstmals einen nicht-linearen Zusammenhang<sup>25</sup>. Ferner wurde *in vitro* ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dichteabnahme im CT mit der Volumenzunahme des ischämischen Hirnödems festgestellt, definiert als prozentualer Wassereinstrom in das ischämische Infarktareal (*Net Water Uptake, NWU*), und *in vivo* validiert<sup>25</sup>.



Das Volumen des ischämischen Hirnödems lässt sich demnach durch eine relative Dichteabnahme im CT messen. Die hergeleitete Formel lautet demnach <sup>22,25</sup>:

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

**Formel 1:** Formel zur Berechnung von *Net water uptake (NWU)*.  $D_{\text{ischemic}}$ , Dichte des Infarktareals in Hounsfield Units (HU);  $D_{\text{normal}}$ , Dichte des korrespondierenden Areals der Gegenseite in HU; %, Prozent.



**Abbildung 1:** Quantifizierung von Net Water Uptake (NWU) und Risiko einer sekundären Einblutung. Bestimmung des prozentualen Anteils von NWU pro frühem Infarktvolumen in der nativen Computer Tomographie bei Aufnahme (Admission NECT). Die Definition des Infarktkernes wird mithilfe der Karte für das zerebrale Blutvolumen (CBV) in der Computer Tomographie Perfusion präzisiert. Bestimmung von NWU anhand der mittleren Dichte im Infarktkern ( $D_{\text{ischemic}}$ ) in Relation zur Dichte der *region of interest* (ROI) im kontralateralen Areal ( $D_{\text{normal}}$ ).

Methodisch kann zur präziseren Bestimmung des Infarktkernes, ergänzend die CT-Perfusion herangezogen werden, die zur quantitativen Bestimmung der Hirndurchblutung verwendet wird. Hierbei entspricht das Areal eines verminderten zerebralen Blutvolumens (cerebral blood volume, CBV) dem Infarktkern (Abbildung 1). Dieser, als in der Literatur beschriebener, Biomarker NWU könnte demnach ein vielversprechendes Instrument für die Triage von Schlaganfallpatienten, insbesondere im Hinblick auf die Vorhersage des klinischen *outcome*, weiterer Komplikationen (z.B. hämorrhagische Transformierung) oder zum Vergleich von Behandlungseffekten, darstellen. Ferner kann der Einfluss der MT auf die Bildung des Hirnödems erstmals präzise quantifiziert und von der Infarktläsion (im Englischen *tissue infarct*) differenziert werden.

#### 1.1.4 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf das klinische *outcome*

Wie bereits beschrieben haben RCTs den vorteilhaften Therapienutzen der MT bei Nachweis eines Gefäßverschlusses in der anterioren Gefäßzirkulation bei ischämischen Schlaganfallpatienten belegen können<sup>16</sup>. Allerdings unterliegt das klinische *outcome* nach erfolgreicher Rekanalisation bei der MT immer noch einer signifikanten Intervariabilität<sup>30</sup>. Bisher werden anhand klinischer sowie CT-gestützter Parameter (Gefäßverschluss, Größe des Infarktkernes und gegebenenfalls einem *Mismatch*) Entscheidungen hinsichtlich einer endovaskulären Therapie getroffen. Diese vorzugsweise bildbasierten Vorhersagemodelle sind relativ statischen Charakters und adjustieren aktuell unzureichend für dynamische und zeitabhängige Faktoren wie z.B. dem progressiven ischämischen Hirnödem. Die ischämische Wasseraufnahme, quantifiziert als *NWU* mittels multimodaler CT, ist in der Literatur als ein zuverlässiger Indikator für das Läsionsalter beim akuten ischämischen Schlaganfall beschrieben worden<sup>24</sup>. Allerdings unterlag die Hirnödempgression über die Zeit einer interindividuellen Variabilität mit Ausreißern von *NWU* in den frühen Infarktläsionen<sup>24</sup>. Demnach bleibt die Frage offen, ob frühzeitig erhöhtes *NWU* ein Indikator einer beschleunigten „*tissue clock*“ sei und somit von einer regulären „*time clock*“ desynchronisiert wäre.

### 1.1.5 Einfluss des subakuten ischämischen Hirnödems auf das klinische *outcome*

Die Rekanalisation bei der MT beeinflusst unmittelbar die Entwicklung des ischämischen Hirnödems<sup>31,32,33</sup>. Klinische Studien belegen eine verminderte Entwicklung von Hirnödem im Falle einer erfolgreichen Reperfusion nach MT<sup>33</sup>. Bisher wurde das Volumen des ischämischen Hirnödems jedoch nur indirekt, über die Messung einer Mittellinienverlagerung, gemessen um diese Effekte zu beschreiben. Eine genaue Quantifizierung des ischämischen Ödems und somit der potenzielle Einfluss auf das klinische *outcome* sind demnach noch ungewiss<sup>33</sup>. Als seltene Komplikation und panhemisphäriellen Infarkten im Gefäßterritorium, kann eine lebensbedrohliche Hirnschwellung auftreten, maßgeblich gesteuert durch eine massive Expansion des Hirnödems. Dieses Hirnödem führt zu einer deutlichen lokalen Raumforderung mit Mittellinienverlagerung, konsekutiver Herniation und schließlich sehr häufig zum Tod. Als therapeutisches Verfahren wird zum Druckausgleich bei diesen malignen Infarkten eine Kraniektomie diskutiert. Erste klinische Studien haben bereits den prädiktiven Wert von quantitativ erfasstem Hirnödem beim malignen Infarkten und einem schlechten klinischen *outcome* belegen können<sup>22</sup>. Ein progressives Hirnödem könnte somit auch nach erfolgreicher Rekanalisation einen attraktiven Surrogatmarker für Patienten mit einem schlechten klinischen *outcome* darstellen. Dieses Patientenkollektiv könnte entsprechend frühzeitig identifiziert, triagiert und klinisch intensiver überwacht werden. Zum anderen ist die Erforschung neuer adjuvanter und antiödematöser Behandlungsstrategien aktuell Gegenstand intensiver Forschung<sup>34</sup>. Quantitativ erfasstes ischämisches Hirnödem könnte somit ein potentiell translationales, therapeutisches *Target* darstellen.

### 1.1.6 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf die Entwicklung einer intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie

Eine Einblutung in ein ischämisches Infarktareal stellt eine sekundäre Form der intrazerebralen Blutung (ICH) dar und bleibt unverändert eine der gefürchtetsten Komplikationen einer MT<sup>35,36</sup>. Pathophysiologisch tritt diese Form der ICH durch ein Reperfusionssyndroms auf, welches zum einen durch eine Ruptur nekrotischer Gefäßwände und zum anderen durch eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke innerhalb von zwei Wochen nach eines Ischämieereignisses auftreten kann<sup>37</sup>. So gilt es insbesondere begünstigende Faktoren einer ICH, die einen signifikanten Einfluss auf das

unmittelbare klinische *outcome* haben, frühzeitig zu identifizieren <sup>38</sup>. Laut der HERMES Meta-Analyse lag die Rate symptomatischer, intrazerebraler Einblutungen (sICH) nach erfolgreicher MT bei 4,4% <sup>16</sup>. Aussagekräftige, prognostische Faktoren einer ICH nach MT sind jene, die Aussagen über Rekanalisierungsgrad und -zeit sowie die Infarktschwere und -ausmaß geben können <sup>36,39,40</sup>. Es gilt deshalb hierbei insbesondere bildmorphologische Faktoren zu identifizieren, die trotz erfolgreicher Reperfusion zu einer Einblutung in den Infarktkern führen können. Als CT-morphologisches Hilfsmittel zur schnellen Abschätzung des Infarktkerns hat sich der sogenannte *Alberta Stroke Program Early CT SCORE* (ASPECTS) etabliert <sup>41,42</sup>. Dabei handelt es sich um einen quantitativ-topographischen Score, der bei Patienten mit Verschluss der A. cerebri media angewendet wird. Zum anderen schränkt maßgeblich eine unzureichende leptomeningeale Kollateralisierung des Gefäßverschlusses das klinische *outcome* trotz erfolgreicher Rekanalisation ein <sup>43</sup>. Der Grad der Kollateralisierung (CS) kann z.B. mittels dynamischer multimodaler CT-Bildgebungsmethoden, wie z.B. einer mehrphasigen CT Angiographie (CTA), bestimmt werden <sup>44,45</sup>. Der CS in der CTA beeinflusst hierbei signifikant die Rate der ICH nach therapeutischer MT <sup>45,46</sup>. Zur Minimierung des Einblutungsrisikos kann eine Volumenbestimmung des irreversibel infarzierten Hirngewebes und des Infarktkerns zur Auswahl geeigneter Patienten herangezogen werden. Dies wurde z.B. in der EXTEND-IA- beziehungsweise der SWIFT-PRIME-Studie angewandt <sup>47,48</sup>. Angesichts der positiven Korrelation zwischen dem Infarktgebiet beziehungsweise der -ausdehnung und der Inzidenz der ICH, steigt das Risiko einer ICH bei einem ausgedehnten Infarkt signifikant an. Klinische Studien belegen allerdings, dass eine Adjustierung des reinen Infarktvolumens um das des Ödemvolumens bedeutend genauer mit der finalen Infarktläsion korreliert <sup>21</sup>. Darüber hinaus wird ein ausgedehntes Infarktareal oft von einem korrelierend ausgeprägtem, ischämischen Hirnödem begleitet, welches ferner in Verbindung mit der ICH nach MT gebracht wurde <sup>49</sup>. Ein Vorhersagemodell, welches den Grad der Infarktausdehnung, der Kollateralisierung und des ischämischen Hirnödems vereint, wurde bisher nicht etabliert.

### 1.1.7 Formen der intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie und Einfluss auf das klinische *outcome*

Eine ICH nach MT geht mit einer Reihe bildmorphologisch distinktiver Formen der Einblutung einher, die sich unterschiedlich auf das klinische *outcome* auswirken können.

Die Heidelberger Blutungsklassifikation (HBC) vereint hierbei verschiedene anatomische und bildmorphologische Charakteristika einer ICH nach MT mit deren Einfluss auf das unmittelbare klinisch-neurologische *outcome* und teilt diese dementsprechend in symptomatische oder asymptomatische Einblutungen ein (sICH und aICH) <sup>36,38</sup>. Die *outcome* Variable nach der HBC ist die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) <sup>38</sup>. Es handelt sich hierbei um ein Scoresystem zur Beurteilung eines akuten Schlaganfalles im Rahmen der neurologischen Befunderhebung und der Verlaufsbeobachtung eines Schlaganfalls <sup>50</sup>. Endpunkt klinisch randomisierter Schlaganfallstudien stellt jedoch der mRS nach 90 Tagen dar <sup>17,51</sup>. So ist bei großen, parenchymalen Hämatomen (PH) zwar immer von einer frühen neurologischen Verschlechterung, jedoch nur von etwaiger späterer Morbidität oder Mortalität auszugehen <sup>38,39</sup>. Im Gegensatz dazu sind aICHs nach MT als ein häufigeres Epiphänomen nach erfolgreicher Reperfusion, mit einem Vorkommen von ca. 30%-40%, beschrieben worden <sup>52,53</sup>. Der mittelfristige Einfluss einer aICH nach erfolgreicher MT bleibt jedoch unzureichend evaluiert <sup>35,52,53</sup>.

## **1.2 Qualitative und quantitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall**

Wie eingangs beschrieben, macht der akute hämorrhagische Schlaganfall – oder alternativ unter dem Begriff spontane intrazerebrale Blutung (ICH) zusammengefasst – anteilig etwa 15-20% aller Schlaganfälle aus, ist jedoch mit einer Mortalitätsrate von ca. 40% nach 30 Tagen die mit der höchsten Sterblichkeit assoziierte Form des Schlaganfalls <sup>1,2</sup>. Als einer der Hauptgründe für die anhaltend hohe Mortalität wird insbesondere das Ausbleiben bahnbrechender Behandlungsalternativen diskutiert, welche im Vergleich bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls existieren <sup>54,55</sup>. Zudem existieren wesentliche unabhängige Parameter, die zur Prädiktion eines schlechten funktionellen *outcome* bei Patienten mit ICH beitragen, die nicht modifizierbar sind. Hierzu gehören beispielsweise das Volumen und die Lokalisation der ICH <sup>56</sup>, die auch zur initialen Risikostratifizierung herangezogen werden. So haben beide Parameter frühzeitig Eingang im *ICH-Score* gefunden haben, einem etablierten klinisch-radiologischen *Scoring-System* <sup>57</sup>. Im Gegensatz dazu ist die Hämatomexpansion (HE), die bei ca. 1/3 der Patienten beobachtet werden kann <sup>55</sup>, ein Bildmarker, der bei einer frühen Detektion möglicherweise im Verlauf modifizierbar ist und sich demnach als therapeutischer Endpunkt eignet <sup>55,58,59,60</sup>. So sind neuere technische Entwicklungen, wie

die minimal-invasive Hämatomevakuierung durch eine CT-geführte, endoskopische Aspirations- / Vibrations- / Lysevorrichtungen in den CLEAR und MISTIE Studien vielversprechend gewesen und werden derzeit weiter untersucht <sup>61,62,63,64</sup>. Bisherige RCTs, in denen Interventionen zur Verminderung von HE eingesetzt wurden, waren jedoch nicht erfolgreich in der Bereitstellung einer definitiven Therapie mit signifikanter Auswirkung auf das Ausmaß der ICH und das funktionelle *outcome*. Hierbei wird insbesondere die mangelnde Selektion von Patienten mit einem erhöhten Risiko einer HE kritisiert <sup>65</sup>. Denkbar ist zudem, dass diese partiell negativ ausgefallenen, klinischen Studien, in einem früheren Zeitintervall nach Auftreten der Blutung einen positiven Effekt zeigen könnten. Es besteht daher nach wie vor ein erhöhter Bedarf Patientensubgruppen zu identifizieren. Qualitative Marker in der CT-Bildgebung könnten hierbei eine effiziente und frühzeitige Erkennung dieser Subgruppen, mit dem Risiko einer raschen HE, identifizieren und zur Optimierung von Behandlungsmethoden mit einer Verbesserung des klinischen *outcome* beitragen.

### 1.2.1 CTA gestützte Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall

Ein bereits etablierter Bildgebungsmarker für die Prädiktion einer HE ist das *Spot Sign* der CTA. Das *Spot Sign* entspricht einer Kontrastmittelextravasation innerhalb des Hämatoms <sup>65,66</sup>. Nach initialer Definition, wurde das *Spot Sign* durch das Vorhandensein von 1 bis 2 mm großen Kontrastmittel-*foci* innerhalb des Hämatoms in der CTA beschrieben <sup>66</sup>. Im Verlauf sind weitere Definition, wie z.B. der Nachweis eines fehlendes Gefäßkontaktes und eine relativen Dichteanhebung des *Spot Sign* im Vergleich zum Hämatom, in der Literatur beschrieben worden <sup>67</sup>. Die laut Meta-Analysen starke Heterogenität in Häufigkeit und prognostischer Aussagekraft des *Spot Sign* limitieren aktuell dessen Sensitivität <sup>68</sup>. Diskutiert werden neben einer mangelnden Konsensusdefinition auch Unterschiede in der zeitlichen Bestimmung des *Spot Sign* und erlauben daher aktuell nur einen eingeschränkten Einsatz in RCTs <sup>69,70,71</sup>.

### 1.2.2 Bildgebungsmarker der nativen Computer Tomographie beim hämorrhagischen Schlaganfall

Neben dem etablierten *Spot Sign* zeigen kürzlich untersuchte bildgebende Prädiktoren für eine Hämatomexpansion in der nativen CT (NCCT) ebenfalls ein vielversprechendes Potential <sup>65,68</sup>. Hauptvorteil dieser Bildgebungsparameter im NCCT ist die größere

Verfügbarkeit in der klinischen Routine, da eine CTA nicht flächendeckend in Krankenhäusern verfügbar ist. So erhalten etwa nur 11 bis 25% der Patienten in Industrieländern, neben der NCCT-, eine zusätzliche CTA-Bildgebung <sup>72</sup>. In Ländern geringeren Bruttoinlandsproduktes fällt dieser Wert jedoch deutlich geringer aus. Nennenswerter Weise sind in solchen Fällen auch Patienten mit Kontrastmittelallergien oder eingeschränkter Nierenfunktion, für die möglicherweise eine Kontraindikation für eine Kontrastmittelapplikation bestünde, im Einsatz einer CTA limitiert. Die Autoren Morotti *et al.* haben hierbei den Versuch unternommen in der Literatur beschriebene Definition der NCCT Marker um Konsensusdefinitionen dieser zu vereinheitlichen. Im Folgenden werden die der Habilitationsschrift relevanten NCCT Marker - basierend auf dem internationalen Artikel - "International Standards for Detecting, Reporting and Interpreting Non-contrast computed tomography (CT) Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion" - beschrieben <sup>65</sup>.

Als *Hypodensities* werden, im Vergleich zum umgebenden Hämatom, hypodense intraläsionale Regionen beschrieben <sup>68,73</sup>. Die eingekapselte Lokalisation und fehlende Verbindung zum umgebenden Hirnparenchym sind hierbei essentiell und auf allen CT-Schichten zu überprüfen <sup>68,73</sup>. Dabei spielen Form, Randstruktur oder quantitative Dichtemessung keine Rolle. Empfohlen wird hierbei die Detektion in axialer Schnittführung der CT. Ergänzende koronare und sagittale Schnittführungen können jedoch differentialdiagnostisch herangezogen werden <sup>65</sup>.

Das *Swirl Sign* beschreibt ein intraläsionales Areal mindestens einer abgerundeter, streifenförmiger oder irregulären, und zum Parenchym relativ hypo- bis isodenser Struktur. Im Vergleich zu den *Hypodensities* muss das *Swirl Sign* hierbei nicht zwingend vollständig vom Hämatom eingekapselt sein <sup>74,75</sup>. Quantitative Dichtemessungen beider Hämatomanteile sind nicht erforderlich. Die Detektion sollte sowohl in axialer als auch coronaler Schnittführung erfolgen <sup>65</sup>.

Das *Black Hole Sign* wird als ein Areal relativer Dichteminderung beschrieben, das von einem dichte angehobenen Hämatom eingekapselt ist <sup>76,77</sup>. Die Dichteunterschiede sollten hierbei zwischen beiden Regionen (*regions of interest, ROI*) mindestens 28 Hounsfield Units (HU) betragen. Die ROIs sollten in axialer Schnittführung platziert und im hypodensen Areal (*black hole*) eine größtmögliche Fläche und im Hämatom das visuell hyperdenseste Areal erfassen <sup>65</sup>. Im Vergleich zu den *Hypodensities* sind müssen auch

scharfe Randstrukturen beider Regionen zu beschreiben sein. Das hypodense *Black Hole* Areal sollte ebenfalls keinen Kontakt zum extraläsionalen Hirnparenchym besitzen <sup>65</sup>.

Das *Blend Sign* ist durch ein an ein hyperdenses Hämatom angrenzendes, relatives hypodenses Areal mit einer scharfen Randstruktur und einem Dichteunterschied von mindestens 18 HU <sup>78</sup> definiert. Die ROI kann hierbei auf beliebiger Position platziert werden. Im Vergleich zu den *Hypodensities* und dem *Black Hole Sign*, sollte das Areal relativer Dichteminderung nicht vom Hämatom eingekapselt sein. Form und Ausdehnung spielen jedoch eine untergeordnete Rolle bei der Detektion <sup>65</sup>.

Das *Fluid Sign* beschreibt ein Phänomen der Flüssigkeitssedimentation. Hierbei liegt ein, zum Hirnparenchym relativ hypodenser Hämatomanteil, oberhalb eines zum Hirnparenchym relativ hyperdensen Hämatomanteiles <sup>79</sup>. Beide Anteile sind dabei durch eine diskrete Trennlinie voneinander separiert und in axialer Schnittführung zu bestimmen <sup>65</sup>.

*Irregular Shape* beschreibt Konturunregelmäßigkeiten entlang des inkrementalen Kontinuums der Hämatomränder und ist anhand der visuellen Formskala nach Barras zu bestimmen <sup>80</sup>. Bestimmt wird das Zeichen auf der Schicht mit der größten Hämatom-Querschnittsfläche in axialer Schnittführung <sup>65</sup>.

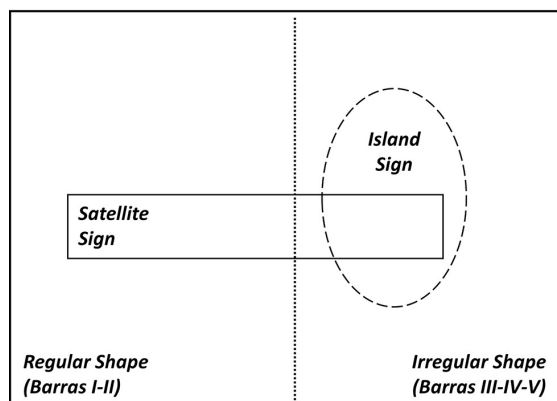
Für das *Island Sign* bestehen folgende zwei Definitionen: Entweder besteht es aus mindestens drei *gescatterten*, kleinen und vom Haupthämatom distanten Blutungen oder aus mindestens vier mit dem Haupthämatom in Verbindung stehenden Blutungen <sup>81</sup>. Das *Island Sign* sollte lediglich auf einer Schicht in axialer Schnittführung zu detektieren sein <sup>81</sup>. Bei erster Definition können die *gescatterten* Hämatome in ihrer Form rund oder oval sein. Bei zweiter Definition können die Hämatome blasen- oder blumenkohlartig sein, sollten jedoch keine Lobulierung vorweisen <sup>65</sup>.

Das *Satellite Sign* beschreibt ein umschriebenes, hyperdenses Hämatom mit einem maximalen Durchmesser von 10 mm, welches eindeutig, jedoch nicht mehr als 20 mm, vom Haupthämatom distant ist <sup>82</sup>. Der Nachweis muss auf mindestens einer Schicht in axialer Schnittführung <sup>65</sup>. Die Form spielt eine untergeordnete Rolle.

Nennenswerter Weise finden sich untereinander überlappende Definitionen der NCCT Marker. So entspricht das *Black Hole Sign* in seiner Definition der eines *Swirl Sign* oder der eines *Hypodensities*; im Umkehrschluss trifft diese jedoch nicht zu (Abbildung 2) <sup>65</sup>.



### A. ICH shape features



### B. ICH density features

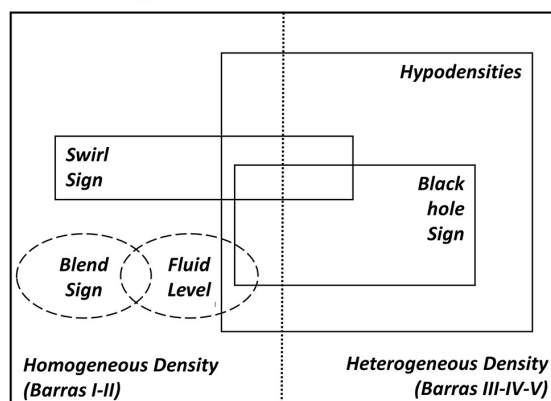


Abbildung 2: Venn-Diagramm zu potenziellen Überlappungen in Form (A) und Dichte (B) der NCCT Marker bei einer akuten intrazerebralen Blutung (ICH). Aus: Morotti *et al.* *Standards for Detecting, Interpreting, and Reporting Noncontrast Computed Tomographic Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion. Annals of Neurology*, Ausgabe: 86: 480-492, DOI: (10.1002/ana.25563). Abdruck mit Genehmigung von John Wiley & Sons, Inc. und Copyright Clearance Center.

### 1.2.3 Reliabilität der NCCT Marker und des *Spot Sign*

Der diagnostischen Genauigkeit in der radiologischen Befunderhebung wird zunehmend große Aufmerksamkeit gewidmet. Divergenzen in der radiologischen Befunderhebung sind dennoch ein vorbereitetes Problem<sup>83</sup>. Mit der Publikation eines Konsensusartikels von Morotti *et al.* wurde nicht nur der Versuch einer Vereinheitlichung der NCCT Marker und des *Spot Sign* im Sinne zukünftiger RCTs unternommen, sondern auch der einer Reduzierung von Fehlerquoten in der Detektion dieser<sup>65</sup>. Nach einer Klassifikation von Fehlerquellen in der radiologischen Befunderhebung von Kim und Mansfield *et al.*, kommen sogenannte „*type 4 errors*“ am häufigsten vor. Bei dieser Form des Fehlers wird das Bildmerkmal oder die entsprechende Pathologie schlicht nicht erkannt<sup>83</sup>. Kim und Mansfield haben diese Fehlerart daher unter dem Begriff „*underreading*“ terminiert, welche bis zu 42 % aller Fehlerquellen in der klinisch-radiologischen Befunderhebung ausmachen kann<sup>83</sup>. Unter solchen Umständen können Studien zur Übereinstimmungsgüte die Objektivität weiter erhöhen<sup>83</sup>. Zur Quantifizierung der Reliabilität kategorialer Merkmale eignen sich insbesondere parametrische statistische Verfahren zur Intraklassen- und Interklassen-Korrelation<sup>83,84</sup>. Klinische Studien zur Reliabilität von NCCT Markern und dem *Spot Sign* haben diese jedoch bisher getrennt voneinander und in relativ geringen Patientenkohorten oder fehlender kollektiver Intraklassen- und Interklassen-Korrelation berichtet<sup>66,85</sup> (Abbildung 3).

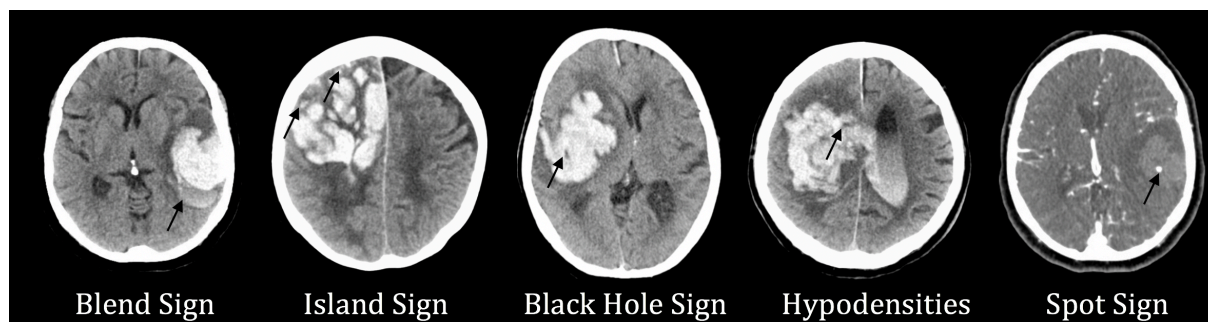


Abbildung 3: Repräsentative Marker der raschen Hämatomexpansion in der nativen Computertomographie (*Blend Sign*, *Island Sign*, *Black Hole Sign*, *Hypodensities*) und des *Spot Sign* in der computertomographischen Angiographie (CTA). Die schwarzen Pfeile weisen auf das jeweilige radiologisch-diagnostische Kriterium der Marker.

### 1.2.3 Einfluss der NCCT Marker und des *Spot Sign* auf das klinische *outcome*

Insbesondere der Vergleich der Reliabilität des *Spot Sign* im Vergleich zu den NCCT Markern ist interessant, da diese, neben der HE, auch unabhängige Prädiktoren für das klinisch-funktionelle *outcome* darstellen<sup>65,78,86</sup>. Dennoch ist unzureichend erforscht, inwieweit erstens NCCT Marker und *Spot Sign* bei einer räumlichen Koinzidenz im CT unabhängig voneinander und zweitens im Vergleich mit gängigen Prädiktoren, wie z.B. dem Hämatomvolumen, zur Prädiktion des klinischen *outcome* beitragen.

### 1.2.4 NCCT Marker und *Spot Sign* bei Patienten mit oraler Antikoagulation

Patienten mit oraler Antikoagulation (oAK) haben in der Regel ein erhöhtes Risiko einer HE und konsekutiv einhergehend eine höhere Mortalität im Falle eines hämorrhagischen Schlaganfalles<sup>87,88</sup>. Dieses klinisch-relevante Patientenkollektiv war in den meisten klinischen Studien zur Analyse des prognostischen Wertes der NCCT Marker und des *Spot Signs* entweder unterrepräsentiert oder ausgeschlossen worden. Der exakte prognostische Nutzen dieser Marker im Vergleich zu Patienten ohne oAK bleibt somit unzureichend geklärt<sup>65</sup>. Pathophysiologisch geht man, basierend vom *Avalanche Model*<sup>89</sup>, davon aus, dass die NCCT Marker ihre bildmorphologischen Charakteristika durch abweichende Verhältnisse an koaguliertem zu nicht-koagulierten Blutklot erhalten<sup>65,73</sup>. Hyperdense Areale halten demnach anteilig mehr koaguliertes Blut inne, im Vergleich zu hypodensen Arealen (wie z.B. im *Blend Sign* oder *Fluid Sign*)<sup>65</sup>. Ausgehend von diesem Modell geht man bei einer stärkeren Dichteheterogenität, z.B. durch eine medikamentöse

Antikoagulation, von einer höheren Inzidenz der HE aus <sup>65,90</sup>. Schlussfolgernd gilt es auch die Prävalenz der NCCT Marker und der des *Spot Sign* in Patienten mit oAK zu beschreiben und mit Patienten ohne oAK zu vergleichen. Aus klinischer Perspektive ist diese Fragestellung insbesondere, vor dem Hintergrund einer zunehmend alternden Gesellschaft mit hoher kardiovaskulärer Komorbidität, wichtig zu adressieren. Zudem wird, durch neue Alternativen der medikamentösen oAK, deren Einsatz und assoziierter spontaner ICH stetig zunehmen <sup>87,91,92</sup>.

## 1.3 Struktur und Fragestellungen dieser Arbeit

Die Fragestellungen in der vorliegenden Arbeit befassen sich mit Themen zur Vorhersage des klinischen *outcome* bei Patienten mit akutem ischämischen und hämorrhagischem Schlaganfall. Hierzu werden verschiedene qualitative und quantitative Bildeigenschaften aus der Computertomographie untersucht, die als therapeutische und prognostische Entscheidungshilfe bei der Triagierung dieses Patientenkollektives eingesetzt werden können.

### 1.3.1 Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall

#### 1.3.1.1 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf das klinische *outcome*

- Hypothese: Eine frühzeitig ansteigende Hirnödembildung im ischämischen Infarkt trotz erfolgreicher MT indiziert eine beschleunigte und von der „*time clock*“ desynchronisierte Infarktausdehnung und prädiziert somit das klinische *outcome*.
- Zweck: Identifizierung unabhängiger Prädiktoren, die trotz erfolgreicher Rekanalisation, eine im Vergleich zur normalen „*tissue clock*“ akzelerierte Infarktausdehnung indizieren; Entwicklung eines bildbasierten Vorhersagemodells zur Prädiktion des klinischen *outcomes*.

#### 1.3.1.2 Einfluss des subakuten ischämischen Hirnödempvolumens auf das klinische *outcome*

- Hypothese: Erhöhte Volumina ischämischen Hirnödems prädizieren ein schlechtes klinisches *outcome* trotz erfolgreicher MT.
- Zweck: Identifizierung unabhängiger Prädiktoren, die eine frustrane Rekanalisation indizieren und potentielle Angriffspunkte für adjuvante Therapiemethoden bieten.

### **1.3.1.3 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf die Entwicklung einer intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie**

- Hypothese: CT-basierte quantitative und qualitative Marker präzisieren signifikant die Entwicklung einer HT trotz erfolgreicher MT.
- Zweck: Evaluierung der prognostischen Aussagekraft von NWU auf die Entwicklung einer ICH nach erfolgreicher Rekanalisation. Entwicklung und Evaluierung eines bildbasierten Vorhersagemodells zur Prädiktion einer ICH.

### **1.3.1.4 Formen der intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie und Einfluss auf das klinische *outcome***

- Hypothese: Trotz unmittelbar ausbleibender klinisch-neurologischer Verschlechterung, haben aICH nach erfolgreicher MT einen signifikanten Einfluss auf das langfristige klinische *outcome*.
- Zweck: Evaluierung der prognostischen Aussagekraft von aICH auf das klinische *outcome*. Entwicklung und Evaluierung eines klinisch-bildbasierten Vorhersagemodells zur Prädiktion von aICH.

## 1.3.2 Qualitative und quantitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall

### 1.3.2.1 Reliabilität der NCCT Marker und des *Spot Sign*

- Hypothese: Die Reliabilität von NCCT Markern und des *Spot Sign* unterscheiden sich signifikant voneinander.
- Zweck: Bestimmung der Intraklassen- und Interklassen-Korrelation der NCCT Marker und des *Spot Sign* in einem großem multizentrischen Forschungsansatz.

### 1.3.2.2 Einfluss der NCCT Marker und des *Spot Sign* auf das klinische *outcome*

- Hypothese: NCCT Marker und das *Spot Sign* unterscheiden sich signifikant bei gleichzeitigem Auftreten in ihrem jeweiligen prädiktiven Wert für das klinisch-neurologische *outcome*.
- Zweck: Evaluierung der prognostischen Aussagekraft der NCCT Marker und des *Spot Signs* im Vergleich zueinander; Entwicklung eines bildbasierten Vorhersagemodells zur Prädiktion des klinisch-neurologischen *outcomes*.

### 1.3.2.3 NCCT Marker und *Spot Sign* bei Patienten mit oraler Antikoagulation

- Hypothese: Die Prädiktion für das klinische *outcome* der NCCT Marker und des *Spot Sign* beim hämorrhagischen Schlaganfall unterscheiden sich signifikant zwischen Patienten mit und ohne Medikation von oAK.
- Zweck: Evaluierung der prognostischen Aussagekraft für NCCT Marker und des *Spot Sign* in Patienten mit oAK und etwaiger Unterschiede zu Patienten ohne oAK.

## 2.2 Ergebnisse und Zusammenfassung der Studien

### 2.2.1 Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall

#### 2.2.1.1 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf das klinische *outcome*

*Originalarbeit 1:*

**Elevated early lesion water uptake in acute stroke predicts poor outcome despite successful recanalization – When “tissue clock” and “time clock” are desynchronized**

**Nawabi J\***, Flottmann F\*, Kemmling A, Kniep H, Leischner H, Sporns P, Schoen G, Hanning U, Thomalla G, Fiehler J, Broocks G. International Journal of Stroke. 2019.

DOI-Link: <https://doi.org/10.1177/1747493019884522>

\* = geteilte Erstautorenschaft

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Publikation.

*Background: Ischemic water uptake in acute stroke is a reliable indicator of lesion age. Nevertheless, inter-individually varying edema progression has been observed and elevated water uptake has recently been described as predictor of malignant infarction.*

*Aims: We hypothesized that early-elevated lesion water uptake indicates accelerated “tissue clock” desynchronized with “time clock” and therefore predicts poor clinical outcome despite successful recanalization.*

*Methods: Acute middle cerebral artery stroke patients with multimodal admission-CT who received successful thrombectomy (TICI 2b/3) were analyzed. Net water uptake (NWU), a quantitative imaging biomarker of ischemic edema, was determined in admission-CT and tested as predictor of clinical outcome using modified Rankin Scale (mRS) after 90 days. A binary outcome was defined for mRS 0–4 and mRS 5–6.*

*Results: Seventy-two patients were included. The mean NWU (SD) in patients with mRS 0–4 was lower compared to patients with mRS 5–6 (5.0% vs. 12.1%;  $p<0.001$ ) with similar time from symptom onset to imaging (2.6 h vs. 2.4 h;  $p=0.7$ ). Based on receiver operating curve analysis, NWU above 10% identified patients with very poor outcome with high discriminative power (AUC 0.85), followed by Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (AUC: 0.72) and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (AUC: 0.72).*

*Conclusions: Quantitative NWU may serve as an indicator of “tissue clock” and pronounced early brain edema with elevated NWU might suggest a desynchronized “tissue clock” with real “time clock” and therefore predict futile recanalization with poor clinical outcome.”*

























### 2.2.1.2 Einfluss des subakuten ischämischen Hirnödempolumens auf das klinische outcome

Originalarbeit 2:

#### **Futile Recanalization With Poor Clinical Outcome is Associated with Increased Edema Volume After Ischemic Stroke**

**Nawabi J**, Flottmann F, Hanning U, Bechstein M, Schoen G, Kemmling A, Fiehler J, Brooks G. Invest Radiol. 2018.

DOI-Link: <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000539>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Publikation.

*Purpose: Futile recanalization with poor clinical outcome after endovascular treatment of acute ischemic stroke is poorly understood. Recently, vessel recanalization has been associated with reduced ischemic brain edema in patients with good clinical outcome. As edema volume (EV) may be quantified in computed tomography (CT), we hypothesized that higher EV after revascularization predicts futile recanalization with poor outcome.*

*Methods: In this observational study, 67 ischemic stroke patients with M1 middle cerebral artery occlusion fulfilled all inclusion criteria and were analyzed. All patients received successful endovascular recanalization (thrombolysis in cerebral infarction scale 2b/3) and subsequent follow-up CT 24 hours later. Edema volume within the infarct lesion was calculated in follow-up CT applying lesion water uptake quantification and was used to predict clinical outcome (Modified Rankin Scale [mRS] after 90 days) compared with infarct volume.*

*Results: The median EV after thrombectomy was 1.6 mL (interquartile range, 0.2–4.2 mL) in patients with mRS 0 to 4 and 8.6 mL (interquartile range, 2.0–49.8 mL) in patients with mRS 5 to 6 ( $P = 0.0008$ ). In regression analysis, an EV increase of 1 mL was associated with an 8.0% increased likelihood of poor outcome (95% confidence interval, 2.8%–15.4%;  $P = 0.008$ ).*

*Based on univariate receiver operating characteristic curve analysis, absolute EV over 4.2 mL predicted poor outcome (mRS 5–6) with good discriminative power (area under curve, 0.74; 95% confidence interval, 0.62–0.84; specificity, 77%; sensitivity, 68%). In comparison, the area under curve for infarct volume was 0.68.*

*Conclusions: Elevated EV after endovascular thrombectomy was associated with poor clinical outcome and may indicate futile recanalization.”*















### 2.2.1.3 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf die Entwicklung einer intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie

Originalarbeit 3:

#### **Hemorrhage After Endovascular Recanalization in Acute Stroke: Lesion Extent, Collaterals and Degree of Ischemic Water Uptake Mediate Tissue Vulnerability**

**Nawabi J**, Kniep H, Schön G, Flottmann F, Leischner H, Kabiri R, Sporns P, Kemmling A, Thomalla G, Fiehler J, Broocks G, Hanning U. Hemorrhage After Endovascular. *Frontiers in Neurology*. 2019.

DOI-Link: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00569>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Publikation.

*Background and Purpose: Intracranial hemorrhage (ICH) remains a major complication of endovascular treatment (ET) in acute stroke. The aim of this study was to identify clinical and imaging predictors for ICH in patients with acute ischemic stroke undergoing successful ET.*

*Methods: We performed a retrospective analysis of patients with large vessel occlusion in the anterior circulation who underwent successful ET at our university medical center between 2015 and 2018. ICH was diagnosed on non-enhanced CT and a binary outcome was defined: ICH occurrence in the immediate post-interventional phase within 12–36 h (yes/no). The impacts of clinical, radiological, and interventional parameters on outcome were assessed in logistic regression models.*

*Results: One hundred and seven patients fulfilled the inclusion criteria. 37 (34.6%) showed an ICH of which 7 (6.5%) patients were diagnosed as symptomatic and 30 (28.04%) as asymptomatic. Multivariable regression analyses identified a lower ASPECTS (adjusted odds ratio (OR) 1.95, 95%CI: 1.4–3.63,  $P = 0.037$ ), low collateral score (adjusted OR 0.12, 95%CI: 0.03–0.49,  $P = 0.003$ ) and high Net Water Uptake (NWU) (adjusted OR 1.56, 95% CI: 2.34–1.03,  $P = 0.007$ ) as independent predictors of ICH after successful ET.*

*Conclusions: CT-based quantitative NWU, ASPECTS, and collateral score mediate tissue vulnerability and are reliable independent predictors of a bleeding event after successful ET. This imaging-based prediction model might be useful for early stratification of patients at high risk of a bleeding event after ET, especially with low ASPECTS.”*



















#### 2.2.1.4 Formen der intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie und Einfluss auf das klinische *outcome*

Originalarbeit 4:

##### **Clinical relevance of asymptomatic intracerebral hemorrhage post thrombectomy depends on angiographic collateral score.**

**Nawabi J**, Kniep H, Broocks G, Faizy TD, Schön G, Thomalla G, Fiehler J, Hanning U.  
J Cereb Blood Flow Metab. 2020.

DOI-Link: <https://doi.org/10.1177/0271678X19871253>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Publikation.

*“Asymptomatic intracerebral hemorrhage (aICH) is a common phenomenon in patients with acute ischemic stroke (AIS) treated with endovascular thrombectomy (ET). However, the impact of aICH on the functional outcome remains widely unclear. In this study, we aimed at identifying predictors for aICH and analyzing its impact on functional outcome.*

*Patients with AIS due to large artery occlusion in the anterior circulation treated with successful ET were enrolled in a tertiary stroke center. Patients with aICH or without intracerebral hemorrhage were included according to post-treatment CT performed within 72 h; 100 consecutive patients fulfilled the inclusion criteria and 30% classified with aICH.*

*In logistic regression analysis, lower collateral score (OR 0.24; 95% CI 0.12–0.46,  $p < 0.0001$ ) was significantly associated with aICH. Less patients with aICH achieved an independent outcome (mRS 0–2, 16.7% vs. 44.3%,  $p = 0.007$ ). Poor outcome (mRS 4–6) was significantly higher in patients with aICH (41.4% vs. 70%,  $p = 0.021$ ). Patients with aICH had a lower ratio of independent outcome (OR 0.23, 95% CI 0.05–0.1.05,  $p = 0.041$ ) than without ICH. There were no differences concerning poor outcome ( $p = 0.5$ ).*

*Lower collateral status was a strong independent predictor for aICH. aICH after successful ET may decrease the likelihood of an independent functional outcome without influencing poor outcome.”*





















## 2.2.2 Quantitative und Qualitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall

### 2.2.2.1 Reliabilität der NCCT Marker und des Spot Sign

Originalarbeit 5:

#### **Inter- and Intrarater Agreement of Spot Sign and Noncontrast CT Markers for Early Intracerebral Hemorrhage Expansion**

**Nawabi J**, Elsayed S, Kniep H, Sporns PB, Schlunk F, McDonough R, Broocks G, Dührsen L, Schön G, Götz T, Fiehler J, Hanning U. Journal of Clinical Medicine. 2020.  
DOI-Link: <https://doi.org/10.3390/jcm9041020>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Publikation.

*Background: The aim of this study was to assess the inter- and intrarater reliability of noncontrast CT (NCCT) markers [Black Hole Sign (BH), Blend Sign (BS), Island Sign (IS), and Hypodensities (HD)] and Spot Sign (SS) on CTA in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH).*

*Methods: Patients with spontaneous ICH at three German tertiary stroke centers were retrospectively included. Each CT scan was rated for four NCCT markers and SS on CTA by two radiology residents. Raters were blind to all demographic and outcome data. Inter- and intrarater agreement was determined by Cohen's kappa ( $\kappa$ ) coefficient and percentage of agreement.*

*Results: Interrater agreement was excellent in 473 included patients, ranging from 96% to 99%. Interrater  $\kappa$  ranged from 0.85 (95% CI [0.78–0.91]) to 0.97 (95% CI [0.94–0.99]) for NCCT markers and 0.93 (95% CI [0.88–0.98]) for SS, all p-values < 0.001. Intrarater agreement ranged from 96% to 100%, with  $\kappa$  ranging from 0.85 (95% CI [0.78–0.91]) to 1.00 (95% CI [0.10–0.85]) for NCCT markers and 0.96 (95% CI [0.92–1.00]) for SS, all p-values < 0.001.*

*Conclusions: NCCT imaging findings and SS on CTA have good-to-excellent inter- and intrarater reliabilities, with the highest agreement for BH and SS."*

























## 2.2.2.2 Einfluss der NCCT Marker und des *Spot Sign* auf das klinische *outcome*

Originalarbeit 6:

### **Triage of 5 Noncontrast Computed Tomography Markers and Spot Sign for Outcome Prediction After Intracerebral Hemorrhage.**

Sporns PB, Kemmling A, Schwake M, Minnerup J, **Nawabi J**, Broocks G, Wildgruber M, Fiehler J, Heindel W, Hanning U. Stroke. 2018.

DOI-Link: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021625>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Publikation.

*Background and Purpose: Besides the established spot sign (SS) in computed tomography angiography (CTA), there is growing evidence that different imaging markers in noncontrast CT offer great value for outcome prediction in patients with intracerebral hemorrhage (ICH). However, it is unclear how the concurrent presence of each sign independently contributes to the predictive power of poor outcome. We, therefore, aimed to clarify the predictive value of 5 recently published noncontrast CT parameters (blend sign, black hole sign, island sign, hematoma heterogeneity, and hypodensities) and the established SS in 1 consecutive series of patients with ICH.*

*Methods: Retrospective study of patients with ICH at 2 German tertiary stroke centers; inclusion criteria were (1) spontaneous ICH and (2) noncontrast CT and CTA performed on admission within 6 hours after onset of symptoms. We defined a binary outcome (good outcome [modified Rankin Scale score of  $\leq 3$ ] versus poor outcome [modified Rankin Scale score of  $> 3$ ]) at discharge. The predictive value of each sign was assessed in univariate and multivariable logistic regression models.*

*Results: Of 201 patients with spontaneous ICH, 28 (13.9%) presented with black hole sign, 38 (18.9%) with blend sign, 120 (59.7%) with hypodensities, 97 (48.3%) with heterogeneous densities, 53 with island sign (26.4%), and 45 (22.4%) with SS. In univariable logistic regression, higher hematoma volume ( $P < 0.001$ ), intraventricular hemorrhage ( $P = 0.002$ ), and the presence of black hole sign/blend sign/hypodensities/island sign/SS/heterogeneous density (all  $P < 0.001$ ) on admission CT were associated with poor outcome.*

*Multivariable analysis confirmed intraventricular hemorrhage (odds ratio, 2.20; P=0.025), higher hematoma volume (odds ratio, 1.02 per mL; P<0.019), the presence of hypodensities (odds ratio, 2.47; P=0.018), and SS (odds ratio, 12.22; P<0.001) as independent predictors of poor outcome.*

*Conclusions: This study demonstrates the degree of interaction between 5 recent noncontrast CT imaging markers and SS and their individual contribution for outcome prediction in patients with ICH. Of the CT variables indicating poor outcome SS on CTA and hypodensities were the most reliable outcome predictors.”*















### 2.2.2.3 NCCT Marker und *Spot Sign* bei Patienten mit oraler Antikoagulation

Originalarbeit 7:

#### **Prognostic Value of Non-Contrast CT Markers and Spot Sign for Outcome Prediction in Patients with Intracerebral Hemorrhage under Oral Anticoagulation.**

Zimmer S, Meier J, Minnerup J, Wildgruber M, Broocks G, **Nawabi J**, Morotti A, Kemmling A, Psychogios M, Hannung U, Sporns PB. Journal of Clinical Medicine. 2020.

DOI-Link: <https://doi.org/10.3390/jcm9041077>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Publikation.

*Introduction: In patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH), several non-contrast computed tomography (NCCT) markers and the spot sign (SS) in computed tomography (CT) angiography (CTA) have been established for the prediction of hematoma growth and neurological outcome. However, the prognostic value of these markers in patients under oral anticoagulation (ORAC) is unclear. We hypothesized that outcome prediction by these imaging markers may be significantly different between patients with and without ORAC. Therefore, we aimed to investigate the predictive value of NCCT markers and SS in patients with ICH under ORAC.*

*Methods: This is a retrospective study of the database for patients with ICH at a German tertiary stroke center. Inclusion criteria were (1) patients with ICH, (2) oral anticoagulation within the therapeutic range, and (3) NCCT and CTA performed on admission within 6 h after onset of symptoms. We defined a binary outcome: modified Rankin Scale (mRS)  $\leq 3$  = good outcome versus mRS  $> 3$  = poor outcome at discharge. The predictive value of each sign was assessed in uni- and multivariable logistic regression models.*

*Results: Of 129 patients with ICH under ORAC, 76 (58.9%) presented with hypodensities within the hematoma in admission NCCT, 64 (52.7%) presented with an irregular shape of the hematoma, 60 (46.5%) presented with a swirl sign, 49 (38.0%) presented with a black hole sign, and 46 (35.7%) presented with a heterogeneous density of the hematoma. Moreover, 44 (34.1%) patients had a satellite sign, in 20 (15.5%) patients, an island sign was*

*detected, 18 (14.0%) patients were blend-sign positive, and 14 (10.9%) patients presented with a CTA spot sign. Inter-rater agreement was very high for all included characteristics between the two readers. Multivariable logistic regression analysis identified the presence of black hole sign (odds ratio 10.59;  $p < 0.001$ ), swirl sign (odds ratio 14.06;  $p < 0.001$ ), and satellite sign (odds ratio 6.38;  $p = 0.011$ ) as independent predictors of poor outcome.*

*Conclusions: The distribution and prognostic value of several NCCT markers and CTA spot sign in ICH patients under ORAC is comparable to those with spontaneous ICH, even though these parameters are partly based on coagulant status. These findings suggest that a similar approach can be used for further research regarding outcome prediction in ICH patients under ORAC and those with spontaneous ICH.”*



















### 3. Diskussion

Das übergeordnete Ziel dieser Habilitationsarbeit war die Evaluierung erfolgsversprechender quantitativer und qualitativer Marker in der multimodalen CT bei Patienten mit akut ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall, mit dem langfristigen Ziel zur Verbesserung des klinische *outcome*. Konkrete Ziele waren zum einen (1) NWU als neuen quantitativen Marker des ischämischen Schlaganfalles und zum anderen (2) Marker im nativ CT und das *Spot Sign* in der CTA beim hämorrhagischen Schlaganfall in ihrer prognostischen Aussagekraft näher zu evaluieren und schließlich (3) die Ergebnisse in klinische Vorhersagemodelle zu translatieren.

Im Falle des ischämischen Schlaganfalls, lag der Schwerpunkt der Bildgebungsmarker auf NWU und dessen Vergleich mit bereits etablierten radiologischen und klinischen Markern zur Prognose klinischer Endpunkte [klinisches *outcome* (mRS 90) und Einblutung nach erfolgreicher MT]. Im Falle des hämorrhagischen Schlaganfalls lag das Augenmerk vornehmlich auf der Charakterisierung der neuen und vielversprechenden, CT-basierten, multimodalen Marker für eine HE und das klinische *outcome*.

#### 3.1 Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall

##### 3.1.2 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf das klinische *outcome*

Wie bereits eingangs ausführlich dargelegt, gilt es spätestens seit dem Paradigmenwechsel hin zur MT, dieses Verfahren in sämtlichen Bereichen auszureifen. Immerhin entwickelten bis zu 48,9% der Patienten in der MR CLEAN Studie einen mRS von 4-6<sup>30</sup>. Hierzu sollen vor allem Patientensubgruppen identifiziert werden, die nicht oder mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht besonders von einer MT profitieren. Hierbei kommt der neuroradiologischen Bildgebung in der Vorhersage des klinischen *outcome*, sowohl für die unmittelbare Therapieentscheidung als auch weiterer Verlaufskontrollen, eine enorme Bedeutung zu. Durch die Integration quantitativer und qualitativer Marker (z.B. ASPECTS), hat sich bereits die diagnostische Aussagekraft zuvor rein klinisch-basierter Vorhersagemodelle deutlich verbessert<sup>42</sup>. Der Mangel an validierten quantitativen Biomarkern in der radiologischen Bildgebung für das ischämische Hirnödem, als elementares Kompartiment des ischämischen Schlaganfalls, stellt jedoch eine unveränderte Herausforderung dar. Mit der Einführung von NWU wurde erstmal ein Biomarker beschrieben, der eine exakte Angabe der prozentualen Wasseraufnahme im

Infarktareal durch eine quantitative Dichtemessung im CT erlaubt <sup>93</sup>. Die Erkenntnisse aus *in vitro* Versuchen zu einer nicht-linearen Beziehung zwischen Dichteänderung zu prozentualer Wasseraufnahme im ischämischen Hirnareal, hob sich von bisherigen klinischen Studien ab <sup>25</sup>. Die *in vivo* evaluierte Hypothese einer dichte-basierten Quantifizierung der prozentualen Wasseraufnahme in das Infarktareal, erlaubte eine exakte Quantifizierung des Hirnödems. Hierdurch könnten nicht nur neue pathophysiologische Zusammenhänge aufgedeckt, sondern auch neue Subgruppen definiert und in ein verbessertes *outcome* überführt werden können. So haben bereits erste klinische Studien NWU als variablen Indikator zur Bestimmung des Läsionsalters eines Infarktes bestätigt <sup>24</sup>. Nichtsdestotrotz beobachtete man in dieser Studie eine gewisse Intervariabilität der Hirnödempgression über die Zeit mit signifikanten Ausreißern von NWU bei frühen Infarktläsionen. Die klinische Relevanz dieser erhöhten NWU-Werte blieb ungeklärt. Gepaart mit der Beobachtung, dass trotz einer erfolgreichen MT ein Teil der Patienten dennoch ein schlechtes *outcome* entwickeln, galt es daher in der ersten klinischen Studie (*Originalarbeit 1*) die Bedeutung eines früh erhöhten Hirnödems zu näher zu untersuchen. Anhand der Ergebnisse wurde erstmals eine potentielle Patientensubgruppe identifiziert, die trotz erfolgreicher Reperfusion eine akzelerierte Hirnödemaufnahme aufwies, und somit womöglich weniger von einer MT profitieren könnte. Der klinische Mehrwert von NWU zeigte sich insbesondere im weiteren Vergleich mit klinischen als auch radiologischen Markern (Alter, NIHSS, ASPECTS) <sup>94</sup>. Hierbei gilt der signifikante Vorhersagewert von ASPECTS in Kombination mit dem Alter und dem Schweregrad des neurologischen Defizites (NIHSS) für das klinische *outcome* als gesichert <sup>95</sup>. Dennoch hatte NWU diesen gegenüber, sowohl in den Modellen der logistischen Regression als auch der ROC Analyse, eine erhöhte diagnostische und prognostische Aussagekraft für das klinische *outcome*. Im Vergleich zur MR CLEAN Studie waren sowohl der mediane ASPECTS als auch womöglich damit zusammenhängend das klinische *outcome* in der Patientenkohorte der *Originalarbeit 1* vergleichsweise niedriger (ASPECTS 7 versus 9 in der MR CLEAN Studie) <sup>30</sup>. Demnach wäre eine weitere Evaluation der Spezifität früh erhöhter NWU-Werte als Selektionskriterium für eine MT in prospektiven, klinischen Studien, insbesondere bei Patienten mit niedrigem ASPECTS, denkbar.

### 3.1.3 Einfluss des subakuten ischämischen Hirnödempolumens auf das klinische *outcome*

Neben der Selektion von Patienten für eine potentielle MT, gilt es ebenso Prädiktionsmarker für klinisch relevante Endpunkte zu evaluieren. Bisherige bildbasierte Surrogatparameter zur Wirksamkeit einer MT konzentrieren sich in der Regel auf eine Quantifizierung der Infarktschwere und -ausdehnung z.B. mittels Bestimmung der totalen Infarktvolumina. Hierzu wird meist das totale Infarktvolumen in computertomographischen Verlaufskontrollen bestimmt <sup>21</sup>. Da bereits in klinischen Studien erwiesen wurde, dass eine MT mit einem reduzierten Hirnödem einhergeht, galt es das Hirnödempolumen als Prädiktor für das klinische *outcome* in Patienten mit erfolgreicher MT näher zu untersuchen <sup>96</sup>. Die Ergebnisse der Studie (*Originalarbeit 2*) belegten eine dem Infarktvolumen gegenüber überlegenere, prognostische Aussagekraft des Ödempolumens. Ein wichtiger zu diskutierender Punkt ist die Annahme, dass das totale Infarktvolumen bereits Informationen zum Ödempolumen innehält und letzteres somit in seiner Quantifizierung überflüssig erscheine. Entscheidender Punkt ist hierbei jedoch die fehlende Information bezüglich des relativen Wassergehaltes pro Infarktvolumen <sup>22</sup>. Das Ödempolumen integriert somit die Größen der Infarktläsion als auch des relativen Ödemanteils und könnte daher durchaus als Ergänzung zum Infarktvolumen, als bereits etablierter Marker der Verlaufsbildgebung, eingesetzt werden. Eine aggravierte Ödemformation in der Verlaufsbildgebung stellt auch ein potentielles, therapeutisches Angriffsziel neuer, medikamentöser Behandlungsstrategien dar <sup>34,97</sup>. Ein derzeit diskutiertes antiödematöses Therapeutikum stellt z.B. Glyburid dar, welches ein Inhibitor des Sulfonylharnstoff-Rezeptor 1 (SUR1) und des transienten Rezeptorpotenzials Melastatin ist. Die Anwendung von Glyburid wurde in präklinischen Studien zur Therapie der ödematösen Hirnschwellung als sicher eingestuft. Beim akuten ischämischen Schlaganfall kommt es aufgrund der ATP-Depletion, zu einer SUR1-Hochregulierung und anschließender Gewebeswellung mit Bildung eines Hirnödems <sup>98</sup>. So führte in tierexperimentellen Studien eine selektive Hemmung von SUR1 zu einem geringeren Infarktvolumen, geringerer Mortalität und verbessertem neurologischen *outcome* <sup>98</sup>. Im Vergleich zur Überlegenheit dieser Therapeutika in tierexperimentellen Studien, haben neuroprotektive oder antiödematöse Behandlungsstrategien keinen signifikanten Einfluss auf ein verbessertes klinisches *outcome* in präklinischen Studien bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall demonstriert <sup>23,99,100</sup>. Dennoch bleibt

kombinierte Wirksamkeit aus einer MT und neuroprotektiven Medikamenten Gegenstand der Forschung. Denkbar wäre hierbei z.B. der Einsatz von NWU als potentiell *proof-of-concept* Surrogatmarker in zukünftigen RCTs.

### **3.1.4 Einfluss des frühen ischämischen Hirnödems auf die Entwicklung einer intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie**

Neben dem klinischen *outcome*, stellt insbesondere eine sICH aufgrund der einhergehenden hohen Mortalität, einen weiteren wichtigen klinischen Endpunkt zur Wirksamkeit einer MT dar. Obwohl bereits bildbasierte Prädiktoren zur Infarktausdehnung, anhand des ASPECTS, oder zur leptomeningealen Kollateralisierung, anhand des CS, zur Abschätzung des Risikos einer sICH etabliert sind, belief sich die Rate der sICH in der großen HERMES Metaanalyse auf 4,4%<sup>35</sup>. Ein Zusammenhang dieser beiden Parameter (ASPECTS und CS) mit einem erhöhten ischämischen Hirnödem und Risiko einer HT wurde bereits beschrieben, war jedoch durch eine fehlende quantitative Erfassung des Ödems limitiert<sup>101</sup>. Insbesondere eine schwache leptomeningeale Kollateralisierung steht einem hohen Risiko einer ICH gegenüber<sup>102,103</sup>. Dementsprechend zeigten Ergebnisse der *Originalarbeit* 3, dass eine partielle oder schlechte Kollateralisierung mit einem höheren Risiko für ein Blutungsereignis nach MT verbunden ist und sich dieses bereits durch eine Erhöhung des NWU von 15% auf 95% erhöht, ungeachtet vom Grad des ASPECTS. Ein potenzieller Pathomechanismus für diese frühe, bereits im initialen CT zu beobachtende, schwache Kollateralisierung ist die ischämisch induzierte Kapillardysfunktion<sup>23</sup>. Diesem Mechanismus zufolge baut ein ischämisches Hirnödem einen erhöhten interstitiellen Druck auf, der sich auf die umgebenden Gefäße in einen erhöhten Widerstand, der Ausdehnung der Penumbra und letztlich einem erhöhten Einblutungsrisiko zeigt<sup>101,103</sup>. Dass die Infarktausdehnung dennoch die Rate einer ICH maßgeblich beeinflusst, untermauern auch die Ergebnisse großer RCTs. So waren, im Vergleich zur MR CLEAN Studie, die Inzidenzen einer sICH nach MT bei der REVASCAT und ESCAPE Studie geringer, da in beiden Studien Patienten mit niedrigem ASPECTS (< 7 beziehungsweise 6) ausgeschlossen wurden<sup>104,105</sup>. Doch nicht jedes Blutungsereignis konvertiert mit einer unmittelbaren klinisch-neurologischen Verschlechterung. Folglich werden ICH nach ischämischem Schlaganfall und einer Reperfusionstherapie nach intravenöser Thrombolyse oder MT sowohl nach bildgebenden Merkmalen als auch nach dem Zusammenhang mit einer unmittelbaren klinischen Verschlechterung klassifiziert. Levy *et al.* hatte hierfür die Definition einer

symptomatischen Blutung erstmalig eingeführt, die eine hämorrhagische Infarzierung (HI) von einer ausgedehnten, parenchymatösen Hämorrhagie (PH) unterschied<sup>38</sup>. Über die letzten Jahre wurde die ICH üblicherweise nach der ECASS II und III (European Cooperative Acute Stroke Study) klassifiziert<sup>106,107</sup>. Mit dem großen Erfolg der endovaskulären Rekanalisation war man bestrebt die klinische Anwendbarkeit und Relevanz einer Klassifikation zu verbessern, und schlug 2015 die neue Heidelberger Blutungsklassifikation (HBC) vor<sup>38</sup>. Die HBC bietet eine Standardisierung der Ergebnisse und eine verbesserte Interpretation und Vergleichbarkeit dieser dar. Im direkten Vergleich mit der ECASS zeigte die HBC eine höhere Sensitivität für die Bestimmung einer sICH<sup>108</sup>. Die Klassifikation der Blutungsereignisse nach den jüngsten, internationalen Konsensusempfehlungen der HBC, weisen auf die methodische Stärke der vorliegenden *Originalarbeit 3* und *4* hin.

### **3.1.5 Formen der intrazerebralen Blutung nach mechanischer Thrombektomie und Einfluss auf das klinische *outcome***

Bisherige große RCTs zu MT und intravenöser Thrombolyse waren hauptsächlich auf das Risiko der Entwicklung einer PH ausgerichtet<sup>35,53</sup>. Eine SAB ist jedoch eine häufig beobachtete Komplikation nach einer MT aufgrund eines Perforations- oder Dissektionstraumas einer Hirnarterie durch einen Interventionskatheter<sup>109</sup>. In der MERCI-Studie wurde jede SAB als symptomatisch definiert, auch wenn diese Definition retrospektiv als zu umfassende Definition erkannt wurde, da auch weitere Studien umschriebene SABs ohne funktionelle Auswirkungen detektierten und als Epiphänomen einer MT beschrieben<sup>110,111</sup>. Auch nach den Kriterien der HBC zählt die SAB als aICH. So sind sogar in der Literatur umschriebene Einblutungen oder aICH nach intravenöser Thrombolyse als Indikator einer erfolgreichen Reperfusion beschrieben worden<sup>112</sup>. Dennoch mehren sich in neueren, klinischen Studien Hinweise, dass auch eine aICH einen Einfluss auf das mittelfristige, klinische *outcome* haben kann und somit trotz ausbleibender, unmittelbarer klinisch-neurologischer Verschlechterung von durchaus von klinischer Relevanz sein kann<sup>53,113</sup>. Der genaue prognostische Wert der aICH auf das klinische *outcome* bleibt dennoch aktuell unzureichend geklärt. Nach Kategorisierung der Einblutungen anhand der HBC, machten, mit 16%, die SAB den größten Anteil der aICH in der *Originalarbeit 4* aus. Hierbei deckte sich der gesamte Anteil von 30% aICH weitgehend mit Angaben in der Literatur: So lag der Anteil an aICH in klinischen Studien aus China bei 33,5% und in der ESCAPE Studie bei 36,4%<sup>114,115</sup>. Ergebnisse der Regressionsanalysen

der *Originalarbeit 4* bestätigten den negativen Einfluss einer aICH auf ein funktionell unabhängiges *outcome*, gemessen am mRS 0-2 nach 90 Tagen. Um dieses Verständnis in eine verbesserte Therapie für die Patienten umzusetzen, galt es unabhängige Prädiktoren für eine aICH zu identifizieren. Neben klinischen und radiologischen Parametern, stellte sich ein schwacher CS als stärkster Prädiktor heraus. Insbesondere der überlegene prognostische Wert des CS im Vergleich zu ASPECTS, stützt die Auffassung, dass der CS als robuster, früher Parameter zur Determinierung der Infarktschwere und des klinischen *outcome* unabdingbar ist <sup>44,45,116</sup>.

### **3.2 Qualitative und quantitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall**

Das aktuell größte und vielversprechendste Potential zur Verbesserung des klinischen *outcome* beim hämorrhagischen Schlaganfall stellt die potentielle, therapeutische Modifikation der HE dar. Neben dem bereits klinisch etablierten *Spot Sign*, wurde insbesondere über NCCT Marker, die ebenfalls die Größenzunahme einer ICH voraussagen, über die letzten fünf Jahre berichtet. Dennoch bleiben wichtige Fragen zu den NCCT Markern und auch dem *Spot Sign* ungeklärt. Dem Bedarf einer Standardisierung wurde durch eine Konsensusempfehlung zur Detektion und technischen Bildakquirierung bereits erfolgreich nachgegangen <sup>65</sup>. Zum anderen bleibt die Assoziation zwischen den NCCT Markern und dem *Spot Sign* der CTA sowie deren Mehrwert gegenüber anderen Prädiktoren der HE unzureichend geklärt <sup>60</sup>. Übergreifend gilt dies auch für die pathophysiologischen Mechanismen, die den NCCT Markern zugrunde liegen.

#### **3.2.1 Reliabilität der NCCT Marker und des *Spot Sign***

Um die Generalisierbarkeit der Bildgebungsmarker weiter zu entwickeln, wurde in der *Originalarbeit 5* in einem großen multizentrischen Ansatz die Inter- und Intra-Klassenkorrelation bei der Detektion von vier NCCT Markern und dem *Spot Sign* der CTA untersucht, die für sämtliche Zeichen gut bis exzellent war. Bisherige klinische Studien hatten diese multimodalen Marker nicht in ihrer Kombination untersucht <sup>66,85</sup>. Hieraus ergeben sich direkte, klinische Implikationen, denn insbesondere eine zusätzliche CTA zur Bestimmung des *Spot Sign* ist zum Teil nicht flächendeckend verfügbar<sup>72</sup> und stützen in solch einem Falle die Anwendung von Vorhersagemodellen, wie den BAT Score, die nur NCCT Marker einbeziehen <sup>117</sup>.



### **3.2.2 Einfluss der NCCT Marker und *Spot Sign* auf das klinische *outcome***

Wie eingangs beschrieben, sind die pathophysiologischen Mechanismen, die den NCCT Markern zugrunde liegen, weiterhin nicht in Gänze verstanden. Die *Originalarbeit 6* hat daher erstmals die Verteilung der Marker bei einem gemeinsamen Auftreten beschrieben. So kam es bei der Detektion von mehr als drei Zeichen zu einem erhöhten gemeinsamen Auftreten von *Blend Sign*, *Spot Sign* und *Hypodensities*. Lagen im Vergleich maximal drei Zeichen gemeinsam vor, so dominierten das *Black Hole Sign* und *Island Sign*. Hierbei trafen interessanter Weise, bei den gemeinsam auftretenden Zeichen keine überlappenden Definitionen in Form und Dichte zu<sup>65</sup>. Basierend auf den Ergebnissen der *Originalarbeit 6*, wurde zusätzlich der Grad der Interaktion zwischen den verschiedenen Zeichen untersucht. Ergebnisse dieser Studie fanden nachfolgend Einzug in die internationalen Konsensusempfehlungen von Morotti *et al.*<sup>65</sup>. Hierbei hatte das *Blend Sign* eine hohe Korrelation mit dem etablierten *Spot Sign* aufgewiesen. Der individuell additive Wert für die Vorhersage des neurologischen *outcome* war insbesondere durch eine höhere Sensitivität des *Spot Sign* für das klinische *outcome* der NCCT Marker gekennzeichnet. So liegt es nahe, dass das *Spot Sign* bereits in prospektiven RCTs, wie zum Beispiel der STOP-IT und Spotlight Studie zur Identifizierung einer Subgruppe herangezogen wurde, die von einer hämostatischen Therapie mit rFVIIa profitieren könnte<sup>118</sup>. Das *Spot-Sign* wird damit weiterhin in Zukunft ein wichtiger Parameter sein, um Patienten in Therapiestudien bezüglich ihrer Prognose zu stratifizieren. Angesichts der breiten Verfügbarkeit von NCCT Markern erscheint dennoch die Stratifizierung des HE-Risikos mit NCCT-Markern als eine vielversprechende, alternative Strategie, um das Kollektiv der für klinische Studien in Frage kommenden Patienten zu erweitern und die Entdeckung von Behandlungsstrategien zur Begrenzung aktiver ICH zu beschleunigen.

### **3.2.3 NCCT Marker und *Spot Sign* bei Patienten mit oraler Antikoagulation**

Ein Großteil der dichtemorphologischen Charakteristika der NCCT Marker beruht auf verschiedenen Stadien der Koagulation des Blutes, doch Unterschiede bei Patienten unter OAC sind bisher nicht untersucht worden<sup>65</sup>. Da dieses Patientenkollektiv oftmals an ausgedehnteren Formen der HE leidet, galt es aus klinischer Sicht potentielle Unterschiede in der Verteilung der NCCT Marker aufzudecken und zum anderen bei

etwaigen Unterschieden auf mögliche Konsequenzen für zukünftige, prospektive RCTs hinzuweisen, die anhand von NCCT Markern Patienten stratifizieren (*Originalarbeit 7*).

### **3.3 Limitationen**

Neben den bereits vorgestellten individuellen Stärken und Schwächen der Originalarbeiten, stellt das retrospektive Studiendesign eine globale Limitation aller in dieser Habilitationsschrift zusammengeführten Originalarbeiten dar. Für die retrospektive Analyse wurden *a priori* konsekutiv angewandte strenge Einschlusskriterien definiert, so dass eine homogene Population von Schlaganfallpatienten mit isolierten proximalen Gefäßverschlüssen in der anterioren Zirkulation und erfolgreicher Rekanalisation untersucht werden konnte. Folglich limitierte die relativ kleine Studiengröße weitere multivariate Analysen und die Stratifizierung nach Rekanalisationsstatus oder Thrombektomie-Device im Falle der sICH. Ferner müssen potentielle Selektionsverzerrungen (*selection bias*) durch die Einschlusskriterien, der Bildgebungstechnik und -qualität angeführt werden. Im Vergleich hierzu, erlaubte die in den *Originalarbeit 5-7* relativ große und multizentrische Patientenkohorte eine höhere Reliabilität der Ergebnisse. In den Originalarbeiten zum hämorrhagischen Schlaganfall, erfolgte jedoch wiederum die Stratifizierung nach klinischen Endpunkten bei Entlassung der Patienten (im Vergleich zu *Originalarbeit 1-4* mit einem mRS nach 90 Tagen). Ein Großteil des Patientenkollektives unterlag neurochirurgischer Behandlung mit limitierter klinischer Langzeitdokumentation. Außerdem lagen in den Studienkohorten zum hämorrhagischen Schlaganfall bei einigen Patienten keine Daten zur Verlaufsbildgebung vor, so dass unzureichende Rückschlüsse auf die Häufigkeit der akuten HE erlaubt waren. Weitere Studien sollten deshalb Endpunkte des langfristigen funktionellen *outcome* und der Verlaufsbildgebung (z.B. nach einer Rehabilitation) einschließen. Schließlich ist eine Validierung der Ergebnisse in einem prospektiven Studiendesign erforderlich, um eine finale Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen.

## 4. Zusammenfassung

### 4.1 Quantitative Bildgebungsmarker beim ischämischen Schlaganfall

Patienten mit einem akuten, ischämischen Schlaganfall haben durch den Durchbruch und Paradigmenwechsel hin zur endovaskulären Therapie eine deutliche Verringerung von Morbidität und Mortalität entwickelt. Dennoch unterliegen viele Patienten, trotz erfolgreicher Rekanalisation durch eine MT, einer hohen interindividuellen Variabilität im klinischen *outcome*. Ziel ist es daher weitere Subgruppen zu identifizieren, um die Therapieeffekte einer MT einer möglichst großen Patientenpopulation zugänglich zu machen, z.B. bei Patienten im Alter von über 80 Jahren oder geringem ASPECTS.

Mit der Einführung des Biomarkers NWU gelang erstmals eine zuverlässige Messung des ischämischen Hirnödems durch eine Quantifizierung des prozentualen Wassereinstromes in das Infarktgewebe<sup>24,78</sup>. Ziel der *Originalarbeit 1 und 2* war es daher NWU als potentiellen Prädiktionsmarker für klinische Endpunkte des ischämischen Schlaganfalls, in einer Subgruppe von Patienten mit erfolgreicher MT, näher zu evaluieren. Neben klinischen Parametern, wurden neben NWU ebenfalls weitere qualitative und quantitative, etablierte Bildgebungsmarker erhoben (z.B. ASPECTS, Kollateralstatus). Für das frühe NWU in der initialen Bildgebung wurde in uni- und multivariaten Modellen gezeigt, dass es sowohl etablierten Marker der CT Bildgebung (ASPECTS) als auch der Klinik (NIHSS) in der diagnostischen Aussagekraft für ein schlechtes *outcome* überlegen ist. Zudem könnte der frühe Nettoeinstrom von zytotoxischem Ödem die hohe Intervariabilität des klinischen *outcome*, trotz ähnlicher Infarktausdehnung und -volumina sowie Zeitfenster, erklären (*accelerated "tissue clock" desynchronized with the real "time clock"*).

Trotz der kontinuierlichen Erfolge des Therapieeffektes der MT aus der HERMES<sup>35</sup>, sowie zuletzt der DAWN<sup>18</sup> und DEFUSE-3<sup>19</sup> Studie, bleibt die ICH die gefürchtetste Komplikation jeder MT und bleibt ein wichtiger Endpunkt großer RCTs. So haben die Ergebnisse der *Originalarbeit 3* eine überlegene prognostische Aussagekraft von NWU gegenüber etablierten Bildgebungsmarkern (ASPECTS und Kollateralstatus) sowie klinischen Markern (NIHSS) gezeigt. Die Klassifikation der Blutungsereignisse nach den jüngsten, internationalen Konsensusempfehlungen der Heidelberger Blutungsklassifikation<sup>38</sup>, weisen zusätzlich auf die methodische Stärke der vorliegenden *Originalarbeit 3 und 4* hin.

Im direkten Vergleich mit vorherigen Klassifikationen (z.B. ECASS III<sup>108</sup>) zeigte die Heidelberger Blutungsklassifikation eine höhere Sensitivität für die Bestimmung einer sICH. Der genaue prognostische Wert der aICH auf das klinische *outcome* bleibt dennoch aktuell unzureichend geklärt. Die Ergebnisse in *Originalarbeit 4* stellen zudem eindeutig die Langzeitauswirkungen einer aICH nach erfolgreicher MT auf das funktionelle *outcome* dar und untersucht deren Risikofaktoren. Ferner wurden anhand der Ergebnisse klinisch-anwendbare, prognostische Modelle etabliert und evaluiert. Denn insbesondere beim ischämischen Schlaganfall gilt es den therapierelevanten Nutzen von prognostischen Modellen durch eine stetige Verbesserung von Behandlungsstandards und Fortentwicklung therapeutischer Interventionen voranzutreiben <sup>119</sup>.

## **4.2 Qualitative und quantitative Bildgebungsmarker beim hämorrhagischen Schlaganfall**

Beim hämorrhagischen Schlaganfall hat sich, anders als beim ischämischen Schlaganfall, bisher kein therapeutischer Durchbruch ergeben, weshalb dieses Patientenkollektiv weiterhin hohe Mortalitäten und Morbiditäten aufweist. Neben der Erforschung neuer medikamentöser und therapeutischer Angriffspunkte der sekundären Hirnschädigung nach einer ICH, liegt unverändert der wissenschaftliche Fokus auf einer frühen Detektion der potentiell therapeutisch-reversiblen Expansion einer ICH. Hierbei haben insbesondere Marker der multimodalen CT an Bedeutung in der Detektion der HE gewonnen. So wird das *Spot Sign* der CTA bereits in großen prospektiven RCTs zur Patientenstratifizierung eingesetzt. Angesichts der breiten Verfügbarkeit von NCCT Markern erscheint dennoch die Stratifizierung des Expansionsrisikos mit NCCT-Markern als eine vielversprechende, alternative Strategie.

Ziel der Habilitationsschrift war es daher den prognostischen Nutzen und den Grad der Interaktion der Marker näher zu untersuchen, um zukünftig auch akkurate und universell gültige Modelle erstellen und deren Einsetzbarkeit in künftigen RCTs bahnen zu können. Hierfür wurden in einem großen multizentrischen Studiendesign (*Originalarbeit 5*) fünf etablierte NCCT Marker und das *Spot Sign* für ihre Verteilung (1) in der Gesamtkohorte, (2) in Abhängigkeit von einem guten bzw. schlechten *outcome*, (3) in Abhängigkeit vom Auftreten mehrerer Zeichen, sowie (4) für ihre Inter- und Intraraterreliabilität untersucht. Die *Originalarbeit 6* hat erstmals die Verteilung der Marker bei einem gemeinsamen Auftreten und deren jeweiligen individuellen Einfluss auf das klinische

*outcome* beschrieben. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse zeigt der Einzug der Ergebnisse in die internationalen Konsensempfehlungen von Morotti *et al.* <sup>65</sup>. Die pathophysiologischen Mechanismen, die den NCCT Markern zugrunde liegen, bleiben unzureichend geklärt. Dennoch gilt es weitgehend gesichert, dass ein Großteil der dichtemorphologischen Charakteristika der NCCT Marker auf verschiedenen Stadien der Koagulation des Blutes beruhen. Doch Unterschiede in der Distribution der NCCT Marker und deren potentiell unterschiedlichen Einfluss auf das klinische *outcome*, sind bei Patienten unter oraler Antikoagulation erstmals in der *Originalarbeit 7* untersucht worden.

Prognostische Modelle der Schlaganfalltherapie werden auch zukünftig unverändert eine hohe Relevanz behalten. Die vorgestellten Originalarbeiten dieser Habilitationsschrift evaluieren hierfür quantitative und qualitative Prädiktoren für das klinische *outcome* nach akutem ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall während der Hospitalisierungs- und Verlaufsphase. Sie definieren somit Studien-Subpopulationen und potentielle, neue Therapieziele, die anschließend prospektiv untersucht werden können.

## 5. Liste der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Veröffentlichungen

1) **Nawabi J**, Flottmann F, Kemmling A, Kniep H, Leischner H, Sporns P, Schoen G, Hanning U, Thomalla G, Fiehler J, Broocks G. Elevated Early Lesion Water Uptake in Acute Stroke Predicts Poor Outcome Despite Successful Recanalization - When “Tissue Clock” and “Time Clock” are desynchronized. *International Journal of Stroke*. 2019 October. doi: 10.1177/1747493019884522.

2) **Nawabi J**, Flottmann F, Hanning U, Bechstein M, Schön G, Kemmling A, Fiehler J, Broocks G. Futile Recanalization With Poor Clinical Outcome Is Associated With Increased Edema Volume After Ischemic Stroke. *Investigative Radiology*. 2019 May; 54: 282-287. doi: 10.1097/RLI.0000000000000539.

3) **Nawabi J**, Kniep H, Schön G, Flottmann F, Leischner H, Kabiri R, Sporns P, Kemmling A, Thomalla G, Fiehler J, Broocks G, Hanning U. Hemorrhage After Endovascular Recanalization in Acute Stroke: Lesion Extent, Collaterals and Degree of Ischemic Water Uptake Mediate Tissue Vulnerability. *Frontiers in Neurology*. 2019 Jun; 10: 569. doi: 10.3389/fneur.2019.00569.

4) **Nawabi J**, Kniep H, Broocks G, Faizy TD, Schön G, Thomalla G, Fiehler J, Hanning U. Clinical relevance of asymptomatic intracerebral hemorrhage post thrombectomy depends on angiographic collateral score. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2020 Aug; 40: 1599-1607. doi: 10.1177/0271678X19871253.

5) **Nawabi J**, Elsayed S, Kniep H, Sporns PB, Schlunk F, McDonough R, Broocks G, Dührsen L, Schön G, Götz T, Fiehler J, Hanning U. Inter- and Intrarater Agreement of Spot Sign and Noncontrast CT Markers for Early Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Apr; 9: 1020. doi: 10.3390/jcm9041020.

6) Sporns PB, Kemmling A, Schwake M, Minnerup J, **Nawabi J**, Broocks G, Wildgruber M, Fiehler J, Heindel W, Hanning U. Triage of 5 Noncontrast Computed Tomography Markers and Spot Sign for Outcome Prediction After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2018 Oct; 49: 2317-2322. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021625.

7) Zimmer S, Meier J, Minnerup J, Wildgruber M, Broocks G, **Nawabi J**, Morotti A, Kemmling A, Psychogios M, Hanning U, Sporns PB. Prognostic Value of Non-Contrast CT Markers and Spot Sign for Outcome Prediction in Patients with Intracerebral Hemorrhage under Oral Anticoagulation. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Apr; 9: 1077. doi: 10.3390/jcm9041077.

## 6. Literaturangaben

1. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet. Neurol.* 2003;2:43–53.
2. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9:167–176.
3. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke Res. Treat.* 2012;2012:436125.
4. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur. Stroke J.* 2020;5:17–25.
5. Kohler M, Deutschbein J, Peschke D, Schenk L. Schlaganfallgeschehen in Deutschland - Zur Vergleichbarkeit von Krankenkassen-, Register- und DRG-Daten: Ergebnisse der Analyse von Daten der Deutschen BKK. *Fortschritte der Neurol. Psychiatr.* 2014;82:627–633.
6. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU. Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschritte der Neurol. Psychiatr.* 2002;70:657–662.
7. Luker JA, Bernhardt J, Grimmer-Somers KA. Demographic and stroke-related factors as predictors of quality of acute stroke care provided by allied health professionals. *J. Multidiscip. Healthc.* 2011;4:247–259.
8. Foerch C, Misselwitz B, Sitzler M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. The Projected Burden of Stroke in the German Federal State of Hesse up to the Year 2050. *Dtsch. Aerzteblatt Online* 2008;105:467–473.
9. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: Speed is critical CMAJ. 2015;187:887–893.
10. Sahni R, Weinberger J. Management of intracerebral hemorrhage. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007;3:701–9.
11. Mokli Y, Pfaff J, dos Santos DP, Herweh C, Nagel S. Computer-aided imaging analysis in acute ischemic stroke – background and clinical applications. *Neurol. Res. Pract.* 2019;1:1–13.
12. Goldstein M, Barnett H, Orgogozo JM, Sartorius N, Symon L, Vereshchagin N V., et al. Stroke—1989 recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. *Stroke* 1989;20:1407–1408.
13. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull. World Health Organ.* 1976;54:541–553.
14. Kerl HU, Groden C. Schlaganfall: Paradigmenwechsel hin zur endovaskulären Therapie. *Dtsch. Aerzteblatt Online.* 2015;112:33-34.
15. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra Stroke. 1981;12:723–725.
16. Goyal M, Menon BK, Demchuk AM, van Zwam WH, Beumer D, van Oostenbrugge RJ, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387:1723–1731.
17. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke.* 2017;48:2007–2012.
18. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and



- Infarct. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:11–21.
19. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:708–718.
  20. Kaesmacher J, Dobrocky T, Heldner MR, Bellwald S, Mosimann PJ, Mordasini P, et al. Systematic review and meta-analysis on outcome differences among patients with TICI2b versus TICI3 reperfusions: Success revisited. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018;89:910–917.
  21. Broocks G, Faizy TD, Flottmann F, Schön G, Langner S, Fiehler J, 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;53:472–476.
  22. Broocks G, Flottmann F, Scheibel A, Aigner A, Faizy T, Hanning U et al. Quantitative lesion water uptake in acute stroke computed tomography is a predictor of malignant infarction. *Stroke.* 2018;49:1906-1912.
  23. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov K V., Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications *Lancet Neurol.* 2007;6:258–268.
  24. Minnerup J, Broocks G, Kalkoffen J, Langner S, Knauth M, Psychogios MN, 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;80:924–934.
  25. Broocks G, Flottmann F, Ernst M, Faizy TD, Minnerup J, Siemonsen S, et al. Computed Tomography–Based Imaging of Voxel-Wise Lesion Water Uptake in Ischemic Brain. *Invest. Radiol.* 2018;53:207–213.
  26. Kalender WA. X-ray computed tomography *Phys. Med. Biol.* 2006;51:R29-43.
  27. Dzialowski I, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, Von Kummer R. Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats. *Radiology.* 2007;243:720–726.
  28. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, Kummer R. Brain Tissue Water Uptake after Middle Cerebral Artery Occlusion Assessed with CT. *J. Neuroimaging* 2004;14:42–48.
  29. Unger E, Littlefield J, Gado M. Water content and water structure in CT and MR signal changes: possible influence in detection of early stroke. *Am. J. Neuroradiol.* 1988;9:687-91.
  30. Jansen IGH, Mulder MJHL, Goldhoorn R-JB, MR CLEAN Registry investigators. Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: prospective, observational cohort study (MR CLEAN Registry). *BMJ* 2018;360:k949.
  31. Kamada H, Yu F, Nito C, Chan PH. Influence of Hyperglycemia on Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinase-9 Activation After Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion in Rats. *Stroke* 2007;38:1044–1049.
  32. Mourand I, Abergel E, Mantilla D, Ayrignac X, Sacagiu T, Eker OF, et al. Favorable revascularization therapy in patients with ASPECTS = 5 on DWI in anterior circulation stroke. *J. Neurointerv. Surg.* 2018;10:5–9.
  33. Kimberly WT, Dutra BG, Boers AMM, Alves HCBR, Berkhemer OA, Van Den Berg L, et al. Association of reperfusion with brain edema in patients with acute ischemic stroke: A secondary analysis of the MR CLEAN Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:453–461.
  34. Sheth KN, Elm JJ, Molyneaux BJ, Hinson H, Beslow LA, Sze GK, et al. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric

- infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1160–1169.
35. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387:1723–1731.
  36. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke.* 2001;32:1330–5.
  37. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9–Positive Neutrophil Infiltration Is Associated to Blood–Brain Barrier Breakdown and Basal Lamina Type IV Collagen Degradation During Hemorrhagic Transformation After Human Ischemic Stroke. *Stroke.* 2008;39:1121–1126.
  38. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The Heidelberg Bleeding Classification. *Stroke* 2015;46:2981–2986.
  39. Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, Zimmer C, Gersing AS, Wunderlich S, et al. Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *Cerebrovasc. Dis.* 2017;43:294–304.
  40. Hao Y, Yang D, Wang H, Zi W, Zhang M, Geng Y, et al. Predictors for Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017;48:1203–1209.
  41. Broocks G, Hanning U, Flottmann F, Schönfeld M, Faizy TD, Sporns P, et al. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction. *Brain.* 2019;142:1299-1407.
  42. Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Front. Neurol.* 2016;7:245.
  43. Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, Yeatts SD, Carrozzella J, Demchuk AM, et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke* 2014;45:759–64.
  44. Menon BK, D’Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT angiography: A new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Radiology* 2015;275:510–520.
  45. Ospel JM, Volny O, Qiu W, Najm M, Kashani N, Goyal M, et al. Displaying multiphase CT angiography using a time-variant color map: Practical considerations and potential applications in patients with acute stroke *Am. J. Neuroradiol.* 2020;41:200–205.
  46. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim G-M, Chung C-S, Ovbiagele B, et al. Collateral Flow Averts Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2011;42:2235–2239.
  47. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1009–1018.
  48. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2285–2295.
  49. Zhang J, Yang Y, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann. Transl. Med.* 2014;2:81.
  50. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC, German Stroke Study Collaboration. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours After Onset Are Accurate Predictors of Outcome After Cerebral Ischemia:

- Development and External Validation of Prognostic Models. *Stroke* 2003;35:158–162.
51. Rangaraju S, Haussen D, Nogueira RG, Nahab F, Frankel M. Comparison of 3-Month Stroke Disability and Quality of Life across Modified Rankin Scale Categories. *Interv. Neurol.* 2017;6:36–41.
  52. Jiang F, Zhao W, Wu C, Zhang Z, Li C, Che R, et al. Asymptomatic Intracerebral Hemorrhage May Worsen Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Thrombectomy. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019; 2019;142:1299-1407.
  53. Hao Y, Liu W, Wang H, Zi W, Yang D, Wang W, et al. Prognosis of asymptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment. *J. Neurointerv. Surg.* 2018. 11:123-126
  54. Qureshi AI, Palesch YY, Foster LD, Barsan WG, Goldstein JN, Hanley DF, et al. Blood pressure-attained analysis of ATACH 2 trial. *Stroke* 2018;49:1412–1418.
  55. Selim M, Hanley D, Steiner T, Christensen HK, Lafuente J, Rodriguez D, et al. Recommendations for Clinical Trials in ICH. *Stroke* 2020. 1333-1338.
  56. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987–993.
  57. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH Score. *Stroke* 2001;32:891–897.
  58. Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2013;35:195–201.
  59. Delcourt C, Huang Y, Arima H, Chalmers J, Davis SM, Heeley EL, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology* 2012;79:314–319.
  60. Al-Shahi Salman R, Frantziar J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet. Neurol.* 2018;17:885–894.
  61. Chartrain AG, Kellner CP, Fargen KM, Spiotta AM, Chesler DA, Fiorella D, et al. A review and comparison of three neuronavigation systems for minimally invasive intracerebral hemorrhage evacuation. *J. Neurointerv. Surg.* 2018;10:66–74.
  62. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke* 2013;44:627–634.
  63. Spiotta AM, Fiorella D, Vargas J, Khalessi A, Hoit D, Arthur A, et al. Initial multicenter technical experience with the apollo device for minimally invasive intracerebral hematoma evacuation. *Oper. Neurosurg.* 2015;11:243–251.
  64. Selim M, Norton C. Perihematomal edema: Implications for intracerebral hemorrhage research and therapeutic advances. *J. Neurosci. Res.* 2020;98:212–218.
  65. Morotti A, Boulouis G, Dowlatshahi D, Li Q, Barras CD, Delcourt C, et al. Standards for Detecting, Interpreting, and Reporting Noncontrast Computed Tomographic Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Ann. Neurol.* 2019;86:480–492.
  66. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, et al. CT angiography “spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2007;38:1257–1262.
  67. Thompson AL, Kosior JC, Gladstone DJ, Hopyan JJ, Symons SP, Romero F, et al. Defining the CT angiography “spot sign” in primary intracerebral hemorrhage. *Can. J. Neurol. Sci.* 2009;36:456–461.

68. Boulouis G, Morotti A, Charidimou A, Dowlatshahi D, Goldstein JN. Noncontrast Computed Tomography Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion Stroke. *2017*;48:1120–1125.
69. Phan TG, Krishnadas N, Lai VWY, Batt M, Slater L-A, Chandra R V., et al. Meta-Analysis of Accuracy of the Spot Sign for Predicting Hematoma Growth and Clinical Outcomes. *Stroke* 2019;50:2030–2036.
70. Du F-Z, Jiang R, Gu M, He C, Guan J. The accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e115777.
71. Dowlatshahi D, Brouwers HB, Demchuk AM, Hill MD, Aviv RI, Ufholz LA, et al. Predicting Intracerebral Hemorrhage Growth with the Spot Sign: The Effect of Onset-to-Scan Time. *Stroke* 2016;47:695–700.
72. Soun JE, Montes D, Yu F, Morotti A, Qureshi AI, Barnaure I, et al. Spot Sign in Secondary Intraventricular Hemorrhage Predicts Early Neurological Decline. *Clin. Neuroradiol.* 2020;30:162-768.
73. Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, Charidimou A, Jessel MJ, Auriel E, et al. Association Between Hypodensities Detected by Computed Tomography and Hematoma Expansion in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol.* 2016;73:961-968.
74. Selariu E, Zia E, Brizzi M, Abul-Kasim K. Swirl sign in intracerebral haemorrhage: definition, prevalence, reliability and prognostic value. *BMC Neurol.* 2012;12:109.
75. Xiong X, Li Q, Yang W-S, Wei X, Hu X, Wang X-C, et al. Comparison of Swirl Sign and Black Hole Sign in Predicting Early Hematoma Growth in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:567–573.
76. Li Q, Zhang G, Xiong X, Wang XC, Yang WS, Li KW, et al. Black hole sign: Novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2016;47:1777–1781.
77. Li R, Yang M. A comparative study of the blend sign and the black hole sign on CT as a predictor of hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Biosci. Trends* 2017;11:682–687.
78. Sporns PB, Schwake M, Schmidt R, Kemmling A, Minnerup J, Schwindt W, et al. Computed Tomographic Blend Sign Is Associated With Computed Tomographic Angiography Spot Sign and Predicts Secondary Neurological Deterioration After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2017;48:131–135.
79. Almarzouki A, Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Cohen H, Yousry T, et al. Sensitivity and specificity of blood-fluid levels for oral anticoagulant-associated intracerebral haemorrhage. *Sci. Rep.* 2020;10:15529.
80. Barras CD, Tress BM, Christensen S, MacGregor L, Collins M, Desmond PM, et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke* 2009;40:1325–1331.
81. Li Q, Liu Q-J, Yang W-S, Wang X-C, Zhao L-B, Xiong X, et al. Island Sign. *Stroke* 2017;48:3019–3025.
82. Yu Z, Zheng J, Ali H, Guo R, Li M, Wang X, et al. Significance of satellite sign and spot sign in predicting hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017;162:67–71.
83. Farzin B, Gentric JC, Pham M, Tremblay-Paquet S, Brosseau L, Roy C, et al. Agreement studies in Radiology research. *Diagn. Interv. Imaging.* 2017;98:227–233.
84. McHugh ML. Interrater reliability: The kappa statistic. *Biochem. Medica.* 2012;22:276–282.

85. Dowlatshahi D, Morotti A, Al-Ajlan FS, Boulouis G, Warren AD, Petrcich W, et al. Interrater and Intrarater Measurement Reliability of Noncontrast Computed Tomography Predictors of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke* 2019;50:1260–1262.
86. Sporns PB, Schwake M, Kemmling A, Minnerup J, Schwindt W, Niederstadt T, et al. Comparison of Spot Sign, Blend Sign and Black Hole Sign for Outcome Prediction in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J. stroke* 2017;19:333–339.
87. Morotti A, Goldstein JN. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Brain Hemorrhages*. 2020;1:89–94.
88. Morotti A, Goldstein JN. New Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents Curr. Treat. Options Neurol. 2016 [cited 2020 Oct 14];18:47.
89. Rau C-S, Kuo P-J, Chien P-C, Huang C-Y, Hsieh H-Y, Hsieh C-H. Mortality prediction in patients with isolated moderate and severe traumatic brain injury using machine learning models. *PLoS One* 2018;13:e0207192.
90. Delcourt C, Zhang S, Arima H, Sato S, Salman RAS, Wang X, et al. Significance of Hematoma Shape and Density in Intracerebral Hemorrhage: The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Intracerebral Hemorrhage Trial Study. *Stroke* 2016;47:1227–1232.
91. Cervera Á, Amaro S, Chamorro Á. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage J. Neurol. 2012;259:212–224.
92. Kuramatsu JB, Sembill JA, Huttner HB. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Crit. Care*. 2019;23:206.
93. Broocks G, Hanning U, Faizy TD, Scheinel A, Nawabi J, Schoen G, et al. Ischemic lesion growth in acute stroke: Water uptake quantification distinguishes between edema and tissue infarct. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40:823-832.
94. Alexander LD, Pettersen JA, Hopyan JJ, Sahlas DJ, Black SE. Long-Term Prediction of Functional Outcome After Stroke Using the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score in the Subacute Stage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2012;21:737–744.
95. Heiss W-D, Kidwell CS. Imaging for prediction of functional outcome and assessment of recovery in ischemic stroke. *Stroke* 2014;45:1195–201.
96. Irvine HJ, Ostwaldt AC, Bevers MB, Dixon S, Battey TWK, Campbell BCV, et al. Reperfusion after ischemic stroke is associated with reduced brain edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2018;38:1807–1817.
97. Vorasayan P, Bevers MB, Beslow L, Sze G, Molyneaux BJ, Hinson H, et al. Abstract TP400: Intravenous Glibenclamide Reduces Water Uptake and Mass Effect in Large Hemispheric Infarction (GAMES-RP Study). *Stroke* 2019;50.
98. Kunte H, Schmidt S, Eliasziw M, Del Zoppo GJ, Simard JM, Masuhr F, et al. Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2526–2530.
99. Simard JM, Chen M, Tarasov K V., Bhatta S, Ivanova S, Melnitchenko L, et al. Newly expressed SUR1-regulated NCCa-ATP channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat. Med*. 2006;12:433–440.
100. Sheth KN, Taylor Kimberly W, Elm JJ, Kent TA, Yoo AJ, Thomalla G, et al. Exploratory analysis of glyburide as a novel therapy for preventing brain swelling. *Neurocrit. Care* 2014;21:43–51.
101. Galego O, Jesus-Ribeiro J, Baptista M, Sargento-Freitas J, Martins AI, Silva F, et al. Collateral pial circulation relates to the degree of brain edema on CT 24 hours after ischemic stroke. *Neuroradiol. J*. 2018;31:456–463.
102. Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, Zaidat OO, Saver JL. Impact of Collaterals on

- Successful Revascularization in Solitaire FR With the Intention for Thrombectomy. *Stroke* 2014;45:2036–2040.
103. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke* 2017;48:2621–2627.
  104. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2296–2306.
  105. Sajobi TT, Menon BK, Wang M, Lawal O, Shuaib A, Williams D, et al. Early Trajectory of Stroke Severity Predicts Long-Term Functional Outcomes in Ischemic Stroke Subjects. *Stroke* 2017;48:105–110.
  106. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1317–1329.
  107. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245–1251.
  108. Neuberger U, Möhlenbruch MA, Herweh C, Ulfert C, Bendszus M, Pfaff J. Classification of Bleeding Events: Comparison of ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study) and the New Heidelberg Bleeding Classification. *Stroke* 2017;48:1983–1985.
  109. Yilmaz U, Walter S, Körner H, Papanagiotou P, Roth C, Simgen A, et al. Peri-interventional Subarachnoid Hemorrhage During Mechanical Thrombectomy with stent retrievers in Acute Stroke: A Retrospective Case-Control Study. *Clin. Neuroradiol.* 2015;25:173–176.
  110. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the MERCI trial. *Stroke.* 2005;36:1432–1438.
  111. Shi ZS, Liebeskind DS, Loh Y, Saver JL, Starkman S, Vespa PM, et al. Predictors of subarachnoid hemorrhage in acute ischemic stroke with endovascular therapy. *Stroke* 2010;41:2775–2781.
  112. Molina CA, Alvarez-Sabín J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002;33:1551–6.
  113. Hao Y, Zhang Z, Zhang H, Xu L, Ye Z, Dai Q, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Interv. Neurol.* 2017;6:57–64.
  114. Maier B, Desilles JP, Mazighi M, et al. Intracranial Hemorrhage After Reperfusion Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients. *Front. Neurol.* 2020;11:599908.
  115. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1019–1030.
  116. Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, Yeatts SD, Carrozzella J, Demchuk AM, et al. Collaterals at Angiography and Outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III Trial. *Stroke* 2014;45:759–764.
  117. Morotti A, Dowlatshahi D, Boulouis G, Al-Ajlan F, Demchuk AM, Aviv RI, et al. Predicting intracerebral hemorrhage expansion with noncontrast computed tomography: The BAT score. *Stroke* 2018;49:1163–1169.
  118. Gladstone DJ, Aviv RI, Demchuk AM, Hill MD, Thorpe KE, Khoury JC, et al. Effect of Recombinant Activated Coagulation Factor VII on Hemorrhage Expansion among

- Patients with Spot Sign-Positive Acute Intracerebral Hemorrhage: The SPOTLIGHT and STOP-IT Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2019;76:1493–1501.
119. Counsell C, Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2001;12:159–170.

## 7. Danksagung

Zuerst gebührt mein besonderer Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm, ärztlicher Direktor der Klinik für Radiologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin, für seine Unterstützung meiner klinischen Ausbildung und wissenschaftlichen Arbeit.

In gleichem Maße möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jens Fiehler bedanken, ärztlicher Direktor der Klinik für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, für die ersten Jahre meiner klinischen Ausbildung und insbesondere Unterstützung in meinen ersten Forschungsbemühungen.

Mein größter Dank gilt Frau PD Dr. med. Uta Hanning, am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, die mich in meiner wissenschaftlichen Ausbildung entscheidend geprägt und stets unterstützt hat. Ich danke ihr für die ununterbrochene Inspiration und für die exzellenten Ratschläge. Des Weiteren möchte ich mich bei meinem wissenschaftlichen Mentor Herrn PD Dr. med. Tobias Penzkofer, an der Charité Universitätsmedizin Berlin, bedanken. Er hat mir das nötige Vertrauen und die Unterstützung in meinen Forschungsvorhaben an der Charité entgegengebracht und bin auch ihm zu großem Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt an dieser Stelle auch Herrn Jun. Prof. Dr. med. Dr. nat. med. Miguel A. Alejandr  Alcazar, am Universitätsklinikum Köln, welcher mich als wissenschaftlicher Mentor während meiner Inauguraldissertation begleitet und die Grundpfeiler meiner wissenschaftlichen Arbeit gesetzt hat.

Ich bedanke mich auch bei allen Mitarbeitern der Klinik für Radiologie an der Charité Berlin sowie allen Mitgliedern meiner aktuellen sowie ehemaligen Forschungsgruppe der Charité Universitätsmedizin Berlin und am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Stellvertretend seien hier Sarah El-Sayed, Helge Kniep, Gabriel Broocks, Michael Scheel und Frieder Schlunk genannt.



Schließlich geht mein Dank an das *Berlin Institute of Health* für die Förderung mittels des *Digital Clinician Scientist* Programmes, welches mir ein selbständiges wissenschaftliches Arbeiten und die Fertigstellung dieser Habilitationsarbeit ermöglichte.

Mein abschließender und besonderer Dank gebührt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Verlobten, die mir alle stets Rückhalt über die Dauer meiner gesamten klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit gaben.

## 8. Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 17.02.2021

Dr. med. Jawed Nawabi