Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Ein neuer Algorithmus zur automatisierten Erfassung irreversibel geschädigten ischämischen Hirnparenchyms

Prädiktiver Wert der Änderung des Quotienten aus Tmax und CBV

zwischen benachbarten Regionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Henrik Alexander Sliwka

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker Erstgutachter: Herr Prof. Dr. med. Bernd Turowski Zweitgutachter: Herr PD Dr. med. Kerim Beseoglu

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

H. Sliwka, B. Kraus, W. Kaisers, A. Beck, B. Turowski

"A new algorithm for the detection of irreversibly damaged ischemic brain parenchyma as an alternative to classical visual threshold analysis. Predictive value of the gradient of Tmax/ CBV between neighbouring regions." [1].

in: Clin Neuroradiol (submitted for publication in March 2018; not published yet)

1 Zusammenfassung

Deutsch

Zur Nutzen-Risiko-Abschätzung der individuellen Thrombektomie ist eine Vorhersage der Grenzen des irreversibel geschädigten Hirnparenchyms notwendig. Die in der Literatur genannten Grenzdefinitionen für irreversibel geschädigtes Gewebe in der CT-Perfusion sind überwiegend absolute Schwellenwerte. Der Prozess der Infarktentstehung ist jedoch ein dynamischer, lokal stattfindender und von individuellen Faktoren abhängiger Prozess. Ideal wäre deshalb eine individualisierte flexible Infarktgrenzendefinition, die auch die in der Nachbarschaft gemessenen Perfusionsparameterwerte berücksichtigt. In dieser Pilotstudie wird deshalb der prädiktive Wert einer individualisierten und flexiblen Definition für Infarktgrenzen untersucht. Bei 97 Patienten erfolgt retrospektiv eine automatische ROI-Analyse entlang eines kortikal/subkortikalen Bandes in den präinterventionellen Tmax- und CBV-Parameterkarten bzw. im postinterventionellen Nativbild. Die Lokalisationen der größten Änderung der auf den Messort bezogenen Tmax/CBV- bzw. Graustufenwerte werden als vorhergesagte bzw. tatsächliche Infarktgrenzen definiert. Die Infarktgröße wird (eindimensional) definiert als Größe ihres Ringsegmentes entlang des ROI-Bandes zwischen den beiden Infarktgrenzen. Als Interferenzstatistik der 97 Wertepaare wird die Loess-Regression, die auch nichtlineare Zusammenhänge modellieren kann, berechnet. Die Loess-Regression modelliert für Vorhersagen bis 47,5 ROIs keinen signifikanten Unterschied zwischen vorhergesagter Infarktgröße und tatsächlicher Infarktgröße. Oberhalb von 47,5 ROIs unterscheiden sich die vorhergesagten Infarktgrößen von der tatsächlichen Infarktgröße hingegen signifikant (p < 0.05). Dieser nichtlineare Vorhersagefehler ist hauptsächlich auf drei große Infarkte mit untypischer Verschlusslokalisation bei sehr guter Kollateralisierung zurückzuführen. Eine automatisierte Perfusionsanalyse erlaubt somit eine Vorhersage der Grenzen des irreversibel geschädigten Parenchyms auf Basis der Änderung des Quotienten Tmax/CBV für Infarkte, die ein Gefäßterritorium betreffen. Unsere mathematischen Infarktgrenzendefinitionen sind objektiv und weitgehen d unabhängig von numerischen Beträgen der Perfusionsparameter. Durch die Berücksichtigung von Kollateralisierungsstatus und Verschlusslokalisation im Vorhersagemodell könnte der nichtlineare Vorhersagefehler möglicherweise eliminiert werden. Die Fragestellung und das Format der Datenausgabe eignen sich ideal zur Anwendung maschinellen Lernens.

Englisch

For the benefit-risk assessment of the individual thrombectomy, a prediction of the borders of the irreversibly damaged brain parenchyma is necessary. The threshold definitions found in the literature for irreversibly damaged tissue in CT-perfusion are almost exceptionally absolute thresholds values. The process of brain infarction, however, is a dynamic, locally occurring process that depends on many individual factors. An individualized threshold definition which also takes account of the perfusion parameters measured in the neighborhood would be ideal. In this pilot study, the predictive value of an individualized and flexible definition of infarct borders is investigated.

In 97 patients, an automatic ROI analysis is performed retrospectively along a cortical / subcortical band in the preinterventional Tmax and CBV parameter maps and in the postinterventional native image. The localizations of the largest change in the Tmax / CBV and gray scale values related to the measurement location are defined as predicted or actual infarction limits, respectively. The infarct size is defined (one-dimensional) as the size of its ring segment along the ROI band between the two infarct limits. The Loess regression, which can also model nonlinear relationships, is calculated as the interference statistics of the 97 pairs of values. The Loess regression model predicts no significant difference between predicted infarct size and actual infarct size for predictions of infarcts up to a size of 47,5 ROIs. Above 47,5 ROIs, however, the predicted infarct sizes differ significantly from the actual infarct size (p < 0.05). This nonlinear prediction error is mainly due to three large infarcts with untypical occlusion location and very good collateralization. Thus, an automated perfusion analysis allows a prediction of the limits of the irreversibly damaged parenchyma based on the change in the quotas Tmax / CBV for infarcts that are not larger than one vascular territory. By considering collateralization status and closure localization in the prediction model, the nonlinear prediction error could possibly be eliminated. The questionnaire and the format of the data output are ideal for the application of machine learning.

1	ZUSAMMENFASSUNGI					
2	EINLEITUNG 1					
2.1	Schlaganfall: Definition, Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung1					
2.2	Path	ophysiologie und therapeutische Strategien	3			
23	Hint	ergrund: Mangel an reproduzierbaren Schwellenwerten	7			
2.0						
2.4	Find	lung der Fragestellung	11			
3	ZIE	LE DER ARBEIT	12			
3.1	Zusa	ammenfassung der Problemstellung	12			
3.2	Frag	gestellungen	13			
3.	2.1	Primäre Fragestellung	13			
3.	2.2	Primärer Zielparameter	13			
3.	2.3	Sekundäre Fragestellung	13			
4	MA		14			
4.1	Abfo	olge der Arbeitsschritte (Flussdiagramm)	14			
4.2	Verv	vendete Patientendaten	16			
4.	2.1	Ethikvotum	16			
4.	2.2	Studienpopulation	16			
4.	2.3	Einschlusskriterien	16			
4.	2.4	Ausschlusskriterien	17			
4.	2.5	Datenakquisition	17			
4.	2.6	Perfusionsdatensatz	17			
4.	2.7	Verlaufsbilddatensatz	18			
4.3	Extr	ahierte Variablen	18			
4.4	Extr	aktion der Variablen aus den Rohdaten	19			
4.	4.1	Auswahlkriterien und Export der Rohdaten	20			
4.	4.2	Bearbeitung im Programm <i>StrokeTool-CT</i>	20			
4.	4.3	Bearbeitung im Programm ECCET Angiotux 2D	22			
4.	4.4	Bearbeitung im Programm Excel	25			
4.	4.5	Definition der Maßeinheiten Winkelgrade und ROI	27			
4.	4.6	Verwendete Grenz- und Größendefinitionen	28			
4.	4.7	Fallbeispiel	30			
4.	4.8	Umgang mit Ödemen und Einblutungen	33			
4.5	Stat	istische Auswertung	34			

4.5.1	Begründung der Fallzahl	34				
4.5.2	4.5.2 Statistische Auswertung					
4.5.3	Deskriptive Statistik	34				
4.5.4	Interferenzstatistik	35				
4.6 Bes	chreibung des Studienkollektives	36				
4.6.1	Patientenbezogene Messergebnisse	36				
4.6.2	Altersverteilung	36				
4.6.3	Geschlechterverhältnis	37				
4.6.4	Flussdiagramm mit Patientenanzahlen in den jeweiligen Arbeitsschritten	37				
5 ER	GEBNISSE	39				
5.1 Erg	ebnisse der deskriptiven statistischen Analyse	39				
5.1.1	Vorhergesagte und tatsächliche Infarktgröße	39				
5.1.2	Streudiagramm der Vorhersageergebnisse	41				
5.1.3	Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte	42				
5.1.4	Vorhersagen von Infarkten bis 47,5 ROIs	43				
5.1.5	Vorhersagen von Infarkten größer als 47,5 ROIs	44				
5.1.6	Häufigkeitsverteilung der Abweichungen	45				
5.1.7	Bland-Altman Analyse	46				
5.2 Erg	ebnis der Loess-Regressionsanalyse	48				
6 DIS	KUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG	50				
6.1 Disl	kussion der Ergebnisse	50				
6.2 Disl	kussion der Methoden	54				
6.3 Schlussfolgerung						
7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 61						
9 ANHANG						
10 DANKSAGUNG						

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Flussdiagramm der Arbeitsschritte	15
Abb. 2:	Vollautomatisierte Analyse einer CBV-Parameterkarte im Programm ECCET	24
Abb. 3:	Veranschaulichung der Einheit ROI	27
Abb. 4:	Fallbeispiel	31
Abb. 5:	Altersverteilung der Studienteilnehmer	36
Abb. 6:	Geschlechterverhältnis der Studienteilnehmer	37
Abb. 7:	Flussdiagramm mit Anzahlen der Studienteilnehmer	38
Abb. 8:	Boxplots der tatsächlichen und vorhergesagten Infarktgrößen	40
Abb. 9:	Streudiagramm der Vorhersageergebnisse	41
Abb.10:	Histogramm der Vorhersagefehler klassiert nach Größe und Vorzeichen	45
Abb.11:	Bland-Altman Plot der Vorhersageergebnisse.	47
Abb.12:	Ergebnis der Loess-Regression.	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle	1: In der Literatur gefundene Schwellenwerte für irreversibel geschädigtes Gewebe in der CT- Perfusion.	7
Tabelle	2: In drei kommerziellen Softwarepaketen verwendete Schwellenwertdefinitionen	8
Tabelle	3 Aus den Patientendaten extrahierte Variablen mit deren Datenquellen	18
Tabelle	4: Schema der Excel-Tabelle	25
Tabelle	5: Deskriptive Statistiken zur vorhergesagten und tatsächlichen Infarktgröße	40
Tabelle	6: Kreuztabelle für Vorhersagen von Infarkten bis 47,5 ROIs	43
Tabelle	7: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert von Vorhersagen	
	eines Infarktes mit einer Größe von bis zu 47,5 ROIs	43
Tabelle	8: Kreuztabelle für Vorhersagen von Infarkten größer als 47,5 ROIs	44
Tabelle	9: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der Vorhersagen vor	n
	Infarkten mit einer Größe von über 47,5 ROIs	44
Tabelle	10: Patientenbezogene Ergebnisdaten	74

2 Einleitung

2.1 Schlaganfall: Definition, Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Von der Weltgesundheitsorganisation wird der Schlaganfall als "schnell sich entwickelnde klinische Zeichen fokaler oder globaler zerebraler Funktionsstörung, die länger als 24 Stunden bestehen oder zum Tode führen und für deren Ursprung ausschließlich vaskuläre Ursachen identifiziert werden können" definiert [2]. Der Ausdruck "Schlaganfall" (stroke) beschreibt den zeitlichen Ablauf des Geschehens, bei dem sich abrupt neurologische Ausfälle manifestieren. 80 % der Schlaganfälle sind fokale zerebrale Ischämien infolge eines Gefäßverschlusses. Seltener sind intrazerebrale Blutungen (15 bis 20 %) und Subarachnoidalblutungen (bis 5 %) ursächlich [3]. In der Gruppe der ischämischen Infarkte wird weiter zwischen embolischen Infarkten und hämodynamischen Infarkten unterschieden. Bei den mit 80 % wesentlich häufiger vorkommenden embolisch ischämischen Infarkten wird eine funktionelle Endarterie durch ein Blutgerinnsel oder durch verschleppte Partikel einer atheromatösen Gefäßveränderung verlegt. Bei den selteneren hämodynamisch ischämischen Infarkten ist hingegen eine Gefäßlumenverengung durch eine Stenose ursächlich, distal derer der Perfusionsdruck unter ein kritisches Level abfällt [3]. Unspezifische initiale Symptome des akuten Schlaganfalls umfassen Cephalgie, Vertigo und Gangstörungen. In der klinisch-neurologischen Untersuchung werden Funktionsverluste des Gehirns und der Retina festgestellt. Häufigste Befunde sind bein- oder armbetonte Hemiparesen, halbseitige Sensibilitätsstörungen sowie homonyme Hemianopsie und Diplopie [4].

In Deutschland erleiden jährlich 196.000 Patienten erstmalig einen Schlaganfall. Hinzu kommen 66.000 Patienten, die zum wiederholten Male einen Schlaganfall erleiden. Somit ist hierzulande von einer jährlichen Schlaganfallinzidenz von

262.000 auszugehen [5]. Der Schlaganfall ist eine Erkrankung des höheren Alters. 50 % der Schlaganfälle treten bei Patienten, die älter als 73 Jahre sind, auf [6]. Die altersstandardisierte Inzidenz der Männer ist höher als die der Frauen. Absolut erleiden Frauen jedoch mehr Schlaganfälle. Dies kann mit der höheren Lebenserwartung von Frauen erklärt werden [7]. Hochrechnungen zufolge ist in Deutschland im Lebensalter zwischen 40 und 79 Jahren von einer Prävalenz des Schlaganfalls von 2,5 % bei Frauen und 3,3 % bei Männern auszugehen [8]. Für die führenden Industrienationen wird im Jahr 2022 eine Schlaganfallinzidenz von 1,5 Millionen erwartet. Diese prognostizierte Entwicklung ist eine Folge des erwarteten demographischen Wandels. Der Schlaganfall macht im Jahr 2008 mit 63.000 Fällen 8 % aller Todesursachen in Deutschland aus. Er ist damit die dritthäufigste Todesursache nach Herz- und Krebserkrankungen. Weltweit ist er die zweithäufigste Todesursache [5, 6]. 75 % der Schlaganfälle werden überlebt. Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache für eine erworbene Behinderung im Erwachsenenalter. Drei Monate nach dem Ereignis zeigt ein Viertel der Überlebenden schwere Beeinträchtigungen im Alltag (definiert als Barthel-Index kleiner 60 Punkte). Weitere 17 % der Patienten weisen schwere oder mittelschwere Funktionsstörungen auf [5]. Bei einem Drittel aller Schlaganfallpatienten entwickelt sich zudem im ersten Jahr nach dem Ereignis eine behandlungswürdige Depression (*Post-Stroke-Depression*, *PSD*) [9]. Sie ist sowohl psychische als auch biologische Folge des Schlaganfalls. Die Depression verringert den Erfolg von Rehabilitationsmaßnahmen und setzt somit einen *circulus vitiosus* in Gang [10]. Darüber hinaus hat der Schlaganfall als häufige und schwere Erkrankung auch nicht zu unterschätzende sozioökonomische Auswirkungen [11]. Patienten, die Akut- und Therapiephase überlebt haben, müssen rehabilitativ und pflegerisch versorgt werden. Zusätzlich sind sekundärpräventiv fast immer lebenslange medikamentöse Therapien notwendig. Im Rahmen der Sekundärprävention können auch darüber hinausgehende interventionelle Therapien (z. B. Gefäßoperationen) erforderlich werden [5]. Für die Gesundheitssysteme aller Industrienationen wird geschätzt, dass 3 % aller Ausgaben auf Schlaganfälle zurückzuführen sind [12]. In absoluten Zahlen sind dies im Jahr 2010 26,6 Milliarden Euro für die Gruppe der EU-Mitgliedsstaaten zuzüglich Island, Norwegen und der Schweiz [13]. Bereits 2004 betragen die

direkten Versorgungskosten für das erste Jahr nach stattgefundenem Schlaganfall 7,1 Milliarden Euro [11]. Hinzu kommen jedoch noch indirekte Kosten. Diese setzen sich im Wesentlichen aus der Pflege durch Angehörige sowie dem Einkommensverlust des Patienten zusammen. Auch wenn diese Kosten schwieriger zu beziffern sind, wird angenommen, dass die indirekten Kosten bis zu 71 % der Gesamtkosten betragen [14].

2.2 Pathophysiologie und therapeutische Strategien

Die Vitalität des Hirnparenchyms ist abhängig von dem zerebralen Blutfluss. Dieser wird autoregulatorisch bei etwa 50 ml pro 100 g pro Minute konstant gehalten [15]. Die Zellfunktion von hypoxischem Gewebe ist bei im PET gemessenen Flussraten von über 20 ml / 100 g / Minute noch reversibel beeinträchtigt. Fällt die Perfusion jedoch unter einen kritischen Wert von 10 ml / 100 g / Minute (im PET gemessen), kommt es in weniger als sechs Minuten zu einer irreversiblen Schädigung mit Infarzierung [16]. Auf zellulärer Ebene kommt es dabei zum Verlust von ATP in der Zytoplasmamembran. Dies führt zu einem Ausfall der ATP-abhängigen Natrium-Kalium-Pumpen. Folge ist eine Depolarisation der Zellmembran mit verstärktem Na⁺-Einstrom. Durch die gleichzeitige Aufnahme von H₂O bewirkt dies eine Osmolyse der Zellen [16]. Es entsteht ein zytotoxisches Ödem [17]. Dieses dominiert für 10- 14 Tage [18]. Vor allem die hohen Kalzium-, Natrium- und Adenosindiphosphate-Level führen in den ischämischen Zellen zu einer starken Bildung von Sauerstoffradikalen in den Mitochondrien [19]. Diese Sauerstoffradikale schädigen Lipide, Proteine und Nukleinsäuren [20]. Darüber hinaus wird die Expression verschiedener junktionaler Proteine verändert. Dies führt zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke [19]. Es entsteht nachfolgend ein vasogenes Ödem [17].

In der CT zeigt sich der Infarkt in den ersten 7 Tagen als hypodenser Bereich mit Masseneffekt. Nach 7- 14 Tagen führt die massive Einwanderung von Fresszellen zur relativen Dichteangleichung in der CT. Dieses Phänomen wird *fogging* genannt. Nekrose und Resorption dauern insgesamt etwa sechs

Wochen. Es verbleiben Defekte als Kolliquationszysten mit angrenzenden bindegewebigen Glianarben [21]. Die zeitliche Entwicklung der zerebralen Ischämie wird durch das Penumbra-Konzept modelliert [22]. Der Kern des Versorgungsgebiets der versorgenden Arterie ist so reduziert durchblutet, dass das Gewebe irreversibel geschädigt ist. In der diesen Kern umgebenden Penumbra wird durch Kollateralfluss der Strukturstoffwechsel der Neuronen jedoch noch aufrechterhalten. Ziel der modernen Schlaganfalltherapien ist der strukturelle Erhalt der Penumbra und ihre funktionelle Wiederherstellung. Rekanalisierende Therapien verbessern den Blutfluss in der Penumbra. Hierdurch soll die endgültige Infarzierung verhindert werden [23].

Die alleinige intravenöse Thrombolyse war lange Zeit die einzige reperfundierende Therapie bei akutem ischämischen Schlaganfall, für die eine Verbesserung des Outcomes nachweisbar war [24, 25]. Während hiermit distal gelegene Thrombi gut behandelbar sind, liegt die Erfolgsrate dieser Therapie bei größeren, proximal gelegenen Thrombi bei nur 15–25 % [26, 27]. Bei der intraarteriel-Ien Thrombektomie wird mit einem Katheter unter angiographischer Kontrolle versucht, durch mechanische Entfernung des Thrombus die verstopfte Arterie zu rekanalisieren [24]. Bis in das Jahr 2013 kann in keiner großen randomisierten Studie (IMS-III, SYNTHESIS, MC RESCUE) ein Vorteil einer zusätzlich zur i. v. Lyse durchgeführten Thrombektomie nachgewiesen werden [24, 28-30]. Dies ändert sich in den Jahren 2014 und 2015 mit dem Einsatz technischer moderner Stentretriever. In fünf großen klinischen Studien (MR CLEAN [31], ESCAPE [32], EXTEND I A [33], SWIFT-Prime [34] und REVASCAT [35]) wird für Patienten mit anteriorer Zirkulationsstörung die Überlegenheit der zusätzlichen mechanischen Thrombektomie gegenüber der alleinigen i. v. Thrombolyse gezeigt [31-33]. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht nur auf eine neuere Generation von Stentretrievern zurückzuführen [31-33] Ein grundlegender Unterschied zu früheren Studien besteht in der Selektion der Studienteilnehmer. Zum einen werden nur solche Patienten randomisiert, die in der DSA einen großen, proximal gelegenen Thrombus zeigen [24]. Darüber hinaus werden in einigen der zitierten Studien nur Patienten einbezogen, die radiologisch einen kleinen Infarktkern zeigen und zudem entweder angiographisch eine gute

Kollateralisierung (ESCAPE-Studie [32]) oder noch viel rettbares Gewebe aufweisen (EXTEND I A [33], SWIFT-Prime [34]). Diese Selektionsstrategie ist Ausdruck einer Nutzen-Risiko-Abwägung. Im Falle des ischämischen Schlaganfalls sind Chancen und Risiken unmittelbar voneinander abhängig. Die Risiken einer Thrombektomie sind gering, wenn die Chancen für eine Rettung von noch nicht irreversibel geschädigtem Hirnparenchym groß sind. Die Risiken der Thrombektomie steigen überproportional an, wenn die Chancen für eine Rettung aufgrund der Irreversibilität der ischämischen Schädigung gegen null gehen [36]. Die Ergebnisse der erwähnten Studien sind so bahnbrechend, dass die Empfehlung zur mechanischen Thrombektomie für die Behandlung von Schlaganfallpatienten mit großem Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn in die deutschen Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie umgehend aufgenommen wird [37]. Dort heißt es außerdem: "Die mechanische Thrombektomie kann bei selektierten Patienten auch später als 6 Stunden nach Symptombeginn noch wirksam sein. Erweiterte Bildgebungsparameter (z. B. *Mismatch*-Bildgebung, Kollateraldarstellung) sollten herangezogen werden, um Patienten mit Risikogewebe zu identifizieren" [37]. Dies ist ein Paradigmenwechsel in der Schlaganfalltherapie: Anstatt einheitliche Zeitkriterien auf eine heterogene Patientengruppe anzuwenden, sollen basierend auf radiologisch-physiologischen Kriterien zukünftig wesentlich individuellere Therapieentscheidungen getroffen werden [38]. Unter vielen Expertengruppen und angesehenen Autoren besteht deshalb folgender Konsens über die Ziele der zukünftigen neuroradiologischen Forschung: Durch Nutzen-Risiken-Abwägung auf Basis radiologischer Kriterien sollen präinterventionell jene Patienten identifizierbar werden, die von der endovaskulären Therapie profitieren [39-43].

Die Thrombektomie kann aufgrund der erheblichen Reduktion der Invalidisierungsrate zu einer deutlichen Reduktion der prospektiven gesellschaftlichen Kosten des Schlaganfalls führen. Der maximale Nutzen ist jedoch nur zu erzielen, wenn die Rate denkbarer Komplikationen den bekannten Nutzen nicht übersteigt. Der Einsatz der Thrombektomie bei bereits fortgeschrittenen, irreversiblen ischämischen Schädigungen ohne jede Chance auf einen Nutzen erhöht

das Risiko akuter oder sekundärer therapiebedingter Komplikationen. Diese umfassen Gefäßschädigungen, akute Einblutungen und Reperfusionsblutungen [44]. Neben der dadurch für den Patienten im Vergleich zum konservativen Verlauf vorhandenen Risikoerhöhung käme es auch zu einem erfolglosen bzw. sogar kontraproduktiven Einsatz beschränkter interventioneller Ressourcen. Hierbei geht es nicht nur um den Einsatz finanzieller Mittel. Hochspezialisierte Neurointerventionalisten sind bei langer Ausbildungszeit nur begrenzt verfügbar [45, 46]. Ein zentraler Teil der geforderten radiologischen Kriterien zur präinterventionellen Nutzen-Risiko-Analyse kann ein reproduzierbarer Schwellenwert sein, der irreversibel geschädigtes Gewebe von rettbarem Parenchym abgrenzen kann. MR-Perfusionsanalysen eignen sich hierfür nicht optimal, da die Grundlage der MR-Perfusion (MRP) eine nichtlineare (logarithmische) Beziehung zwischen Kontrastmittelkonzentration und Änderung der Signalintensität ist. In der CT-Perfusion ist die Beziehung zwischen Kontrastmittelkonzentration und gemessener Dichte linear und damit das Ergebnis jeder Berechnung unabhängig von den Ausgangsbedingungen der Messung [47]. Darüber hinaus hat die CT-Perfusion als die breiter verfügbare Technologie zusätzliche Vorteile gegenüber der MRT. Erstens ist in der CT-Perfusion das Risiko einer zerebralen Hämorrhragie anhand des Parameters CBV sehr gut abschätzbar [48]. Zweitens wird gezeigt, dass die weiterentwickelte, computerbasierte Auswertung auch in unterschiedlichen Hardwareumgebungen zu schnelleren Therapieentscheidungen führt als die MRT [40]. Drittens kann mittlerweile aus CT-Perfusionsdatensätzen eine dynamische CTA computerbasiert erstellt werden. Dies erlaubt eine Einschätzung des Kollateralisierungsgrades sowie der Thrombuslage und -art [49, 50]. Schließlich gestattet die CT-Perfusion mit hoher Spezifität auch den Ausschluss vieler Differentialdiagnosen des ischämischen Schlaganfalls: Zustand nach epileptischem Anfall [51], posteriores reversibles Ischämiesyndrom und Metastasen von Hirntumoren [52] können über lokale Veränderung einzelner CT-Perfusionsparameter erkannt werden.

2.3 Hintergrund: Mangel an reproduzierbaren Schwellenwerten

Reproduzierbare Schwellenwerte lassen sich nur aus reproduzierbaren und von weiteren Begleitfaktoren unabhängigen Perfusionsdaten ermitteln. Dies setzt ein kalibriertes Messinstrument voraus. Ein solches ist die CT-Perfusion, zumindest bezogen auf Angaben des Flussvolumens und des Hirngewichtes, jedoch nicht. Unterschiedliche Geräte bzw. Softwareeinstellungen machen eine Kalibrierung derzeit unmöglich. Folge sind uneinheitliche Schwellenwertdefinitionen der Perfusionsparameter für irreversibel geschädigtes Gewebe [47].

Tabelle 1 stellt in Anlehnung an [54] die in der Literatur verwendeten Schwellenwerte für irreversibel geschädigtes Gewebe in der CT-Perfusion zusammen. In einem systematischen *Review* suchen die Autoren in 135 Publikationen Schwellenwerte zur Segmentierung von Infarktkern, Penumbra und Normalgewebe in der CT-Perfusion. Sie schlussfolgern, dass aufgrund unterschiedlicher CT-Perfusionsalgorithmen und einer unterschiedlichen Erfassung der Infarktgrenzen im Verlaufsbild kein allgemeingültiger Schwellenwert festlegbar sei [54].

Parameter	Irreversibel geschädigtes Gewebe		
	Median (IQA)		
MTT	15.6 (15.3 – 17.7)		
[s]			
CBV	1.0 (0.68 – 1.88)		
[a.u.]			
CBF	8.64 (7.94 – 13.92)		
[a.u]	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		
rCBF	29 (22.5 – 35.5)		
[%]	(, • • • • • • • • • • • • • • • • • •		

Tabelle 1: In der Literatur gefundene Schwellenwerte für irreversibel geschädigtes Gewebe in der CT- Perfusion.

In Anlehnung an [54]. IQA = Interquartilsabstand. Die Angabe in *arbitrary units* (a.u.) drückt aus, dass CBV und CBF in der CT-Perfusion nicht kalibrierbar sind. Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass im Falle von nicht durchblutetem Gewebe der Nenner des Algorithmus zur Indikatorverdünnungstheorie den Wert null annimmt. Daher sind die angegebenen Perfusionsparameterschwellenwerte bei irreversibel geschädigtem Gewebe mit Vorbehalt zu interpretieren. Auch Softwarepakete, die zur Nutzen-Risiko-Abwägung Gewebsvolumina für irreversibel geschädigtes Gewebe berechnen, verwenden sehr heterogene Schwellenwertdefinitionen zur Segmentierung. Austein [55] vergleicht 2016 drei kommerziell erhältliche Softwarepakete nach ihrer Fähigkeit, mit statischen Schwellenwerten die finale Infarktgröße vorherzusagen. In jeder Software findet sie andere Schwellenwertdefinitionen für irreversibel geschädigtes Gewebe (Tabelle 2). Austein beobachtet außerdem sehr unterschiedliche Vorhersagegenauigkeiten zwischen den Softwarepaketen. Sie führt dies auf unterschiedliche Schwellenwertdefinitionen in Kombination mit unterschiedlichen Berechnungsalgorithmen zurück. Austein kommt zu dem Ergebnis, dass eine Standardisierung der CT-Perfusion notwendig ist, um das volle Potential dieser Technologie entfalten zu können. Mehrere Autoren teilen diese Meinung [43, 47].

Software	Schwellenwertdefinition für irreversibel geschädigtes Gewebe
Brain CT Perfusion Package (Philips Healthcare, The Nether- lands)	CBV < 2 ml / 100 g; MTT < 145 %
Syngo Volume Perfusion CT Neuro (Siemens Healthcare, Erlangen,	CBV < 1,2 ml / 100 ml / min
RAPID (iSchemaView Inc., Menlo Park, CA)	rCBF von < 30 %

Tabelle 2: In drei kommerziellen Softwarepaketen verwendete SchwellenwertdefinitionenIn Anlehnung an [55]

Absolute Schwellenwerte müssen interindividuelle Gültigkeit besitzen. Interindividuelle Variationen der zerebralen Perfusion machen es unmöglich, diese Anforderung zu erfüllen. Obwohl die Autoregulation versucht, die zerebrale Perfusion innerhalb physiologischer Grenzen zu halten, kann die zerebrale Perfusion bei verschiedenen Menschen absolut gesehen sehr unterschiedlich sein. Ein Patient mit multiplen Stenosen und damit einer chronischen Unterversorgung kann mit der verminderten Perfusion chronisch gut leben, da es neben der Perfusionsregulation auch den Effekt der ischämischen Konditionierung für das Gehirn (wie auch für Muskeln) gibt. Das heißt, der Stoffwechsel wird so verändert, dass chronisch unterversorgte Zellen mit weniger Sauerstoff auskommen [56]. Zwischen Patienten mit chronischer Ischämie und gesunden Patienten besteht also ein erheblicher Unterschied in der Perfusion nicht akut infarzierter Hirnanteile. Deshalb kann nicht bei beiden die gleiche absolute Schwelle angelegt werden. Was bei chronisch Unterversorgten lange nicht zum Infarkt führt, erzeugt beim Normalperfundierten sofort eine irreversible Ischämie [57, 58]. Diese Unterschiede in der Empfindlichkeit des Hirnparenchyms werden durch eine flexible, dynamische Infarktgrenzendefinition berücksichtigt. Solche flexiblen Infarktgrenzendefinitionen beziehen die Ergebnisse einer lokalen Umgebungsanalyse mit ein und geben für jeden Bildbereich einen lokalen Schwellenwert aus. Sie sind damit weniger anfällig gegenüber lokalen Veränderungen [59] und interindividuellen Variationen der zerebralen Perfusion. Die in der Literatur genannten Grenzdefinitionen und in vielen Analyseprogrammen verwendeten Grenzdefinitionen für irreversibel geschädigtes Gewebe in der CT-Perfusion sind jedoch überwiegend statisch-absolute Schwellenwerte.

Der Prozess der Infarktentstehung ist aber ein dynamischer, lokal stattfindender und von individuellen Faktoren abhängiger Prozess [60]. Wir postulieren deshalb, dass eine individualisierte flexible Infarktgrenzendefinition, die auch die in der Nachbarschaft gemessenen Perfusionsparameterwerte berücksichtigt, die endgültigen Infarktgrenzen im Verlaufsbild besser vorhersagen kann als ein klassischer (absoluter) Schwellenwert, der nur einen einzelnen Wert beurteilt. Eine individualisierte flexible Infarktgrenzendefinition könnte einen bedeutenden Beitrag zur Standardisierung der CT-Perfusion leisten. Dies würde die präinterventionelle Nutzen-Risiko-Abwägung grundlegend verbessern und damit Schlaganfallpatienten individuellere Therapien ermöglichen. Angehörige und Gesellschaft würden entlastet.

2.4 Findung der Fragestellung

Der prädiktive Wert von Tmax und CBV ist für die Endinfarktgröße bekannt. Eine hohe Tmax und ein kleines oder nicht mehr messbares CBV definieren den endgültigen Infarkt [61, 62]. Die Tmax nimmt aufgrund des längeren Weges durch die Kollateralgefäße vom gesunden über das ischämische hin zum infarzierten Gewebe immer weiter zu [63]. Beim errechneten CBV hingegen wird ein biphasisches Verhalten mit einem Anstieg im ischämischen Bereich und einem gegen null gehenden CBV im Infarktkern beschrieben [39]. Ursächlich für diesen CBV-Gradienten sind physiologische Regulationsmechanismen. Durch die Ischämie wird ein Signal gesetzt, dass mehr Blut benötigt wird. Dies geschieht über systemische Blutdruckerhöhung, Anhebung der Herzfrequenz und Senkung des zerebralen Perfusionswiderstandes [64]. Die Widerstandssenkung erfolgt physiologisch über eine Gefäßweitstellung, deren unmittelbare Konsequenz notwendigerweise eine Zunahme des zerebralen Blutvolumens ist. Auch Effekte der computergestützten Berechnungen tragen zur Entstehung des CBV-Gradienten bei. Wir gehen hierauf an anderer Stelle genauer ein. Entscheidend ist, dass die Grenze des irreversibel geschädigten Gewebes durch die gegensinnige Auslenkung zweier Perfusionsparameter charakterisiert ist. Wir wollen diesen Effekt für unsere Zwecke bestmöglich ausnutzen. Ein Surrogatparameter, der Tmax und CBV über Quotientenbildung verknüpft, muss deshalb an der zu definierenden Grenze eine besonders starke Änderung aufweisen. Aus dem kalibrierten (da zeitbasierten) CT-Perfusionsparameter Tmax und der relativen Anderung des CBV könnte so ein brauchbarer Surrogatparameter gebildet werden, der nicht auf kalibrierte Parameterwerte zurückgreifen muss. Darüber hinaus fehlen objektive Definitionen der Demarkierungsgrenzen der Verlaufsbilder [65]. Diese sind jedoch zur Validierung der Genauigkeit eines Vorhersagemodells zwingend notwendig. Visuelle Bewertungen von CT-Schnittbildern sind subjektiv und ungenau. Mathematische Infarktgrenzendefinitionen wären objektiver und genauer.

3 Ziele der Arbeit

3.1 Zusammenfassung der Problemstellung

Seit jüngster Zeit ist der für den ischämischen Schlaganfall meist unmittelbar ursächliche Gefäßverschluss mit modernen endovaskulären Methoden schnell und zuverlässig behandelbar. Die Frage der Indikationsstellung für den Einsatz dieser den Blutfluss wiederherstellenden Techniken spielt daher eine entscheidende Rolle. Die Gefäßeröffnung bietet für den Patienten nur dann einen Nutzen, wenn reperfundierbares vitales Hirnparenchym vorhanden ist. Die Kenntnis der Grenzen des irreversibel geschädigten Gewebes würde eine wichtige Information zum Nutzen-Risiko-Verhältnis der individuellen Thrombektomie liefern. Die in der Literatur genannten Grenzdefinitionen für irreversibel geschädigtes Gewebe in der CT-Perfusion sind überwiegend statische Schwellenwerte. Der Prozess der Infarktentstehung ist aber ein dynamischer, lokal stattfindender und von individuellen Faktoren abhängiger Prozess [55]. Auf Grundlage objektiver Kriterien individualisierte und flexible Grenzdefinitionen für irreversibel geschädigtes Gewebe könnten einen wichtigen Beitrag zur Standardisierung der CT-Perfusion leisten. Ideal wäre eine individualisierte flexible Infarktgrenzendefinition, die auch die in der Nachbarschaft gemessenen Perfusionsparameterwerte berücksichtigt. Darüber hinaus fehlen objektive Definitionen der Demarkierungsgrenzen der Verlaufsbilder. Diese sind jedoch zur Validierung der Genauigkeit eines Vorhersagemodells zwingend notwendig. Rein visuelle Bewertungen von CT-Schnittbildern sind subjektiv und ungenau.

In dieser Pilotstudie wird deshalb der prädiktive Wert einer individualisierten und flexiblen Definition für Infarktgrenzen untersucht. Diese mathematische Infarktgrenzendefinition basiert auf der Änderung des Quotienten aus Tmax und CBV zwischen benachbarten ROIs. Die Vorhersagegenauigkeit dieser mathematischen Infarktgrenzendefinition in der Perfusionsbildgebung wird anhand einer mathematischen und damit objektiven Definition der Demarkierungsgrenzen im Verlaufsbild evaluiert.

3.2 Fragestellungen

3.2.1 Primäre Fragestellung

- Können die Grenzen des irreversibel geschädigten Gewebes präinterventionell anhand einer mathematischen Infarktgrenzendefinition definiert werden?

3.2.2 Primärer Zielparameter

Primärer Zielparameter ist der Zusammenhang zwischen vorhergesagter Infarktgröße aus der präinterventionellen CT-Perfusionsanalyse und der tatsächlichen Infarktgröße im CT-Verlaufsbild.

3.2.3 Sekundäre Fragestellung

- Ist der in dieser Arbeit vorgestellte Algorithmus zur Bestimmung der Infarktgrenzen benutzerunabhängig einsetzbar?

4 Material und Methoden

4.1 Abfolge der Arbeitsschritte (Flussdiagramm)

Zur Übersicht ist die Abfolge aller Arbeitsschritte in dem Flussdiagramm in Abb. 1 skizziert.



Abb. 1: Flussdiagramm der Arbeitsschritte

4.2 Verwendete Patientendaten

4.2.1 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wird ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Düsseldorf zur anonymisierten Auswertung der Patientendaten eingeholt. Die Studiennummer lautet 3884 mit positivem Ethikvotum vom 02.06.2012.

4.2.2 Studienpopulation

Für unsere Studie werden alle Datensätze von Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen 11/2007 und 11/2013 eine mechanische Thrombektomie bei akutem, ischämischen Schlaganfall in der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben. Aus dieser Gruppe werden wiederum nur diejenigen Patienten in die Studie einbezogen, die alle der folgenden Einschlusskriterien und keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen:

4.2.3 Einschlusskriterien

- Vorliegen einer unmittelbar vor Thrombektomie durchgeführten CT-Perfusionsbildgebung
- Vorliegen einer postinterventionellen, nativen CT-Verlaufsbildgebung mindestens 1 Tag und höchstens 7 Tage nach mechanischer Thrombektomie

4.2.4 Ausschlusskriterien

- Patienten, die zwischen dem Zeitpunkt der Perfusionsbildgebung und dem Zeitpunkt der CT-Verlaufsbildgebung einen weiteren Schlaganfall erlitten und/oder eine weitere Thrombektomie erhalten haben
- Patienten, bei denen der Zeitpunkt der Thrombektomie nicht sicher nachvollzogen werden kann
- Datensätze, die nicht aus dem PACS auf den externen Datenträger exportiert werden können
- Datensätze, die beschädigt und/oder unvollständig sind
- Datensätze, die nicht in das Programm StrokeTool-CT importierbar sind

4.2.5 Datenakquisition

Die analysierten Rohdatensätze wurden routinemäßig im Rahmen der Schlaganfallbehandlung bzw. im Rahmen der Nachuntersuchung am Universitätsklinikum Düsseldorf akquiriert. Die Studie ist retrospektiv und die Bildaufnahmen stellen keine studienspezifischen Maßnahmen dar.

4.2.6 Perfusionsdatensatz

Die verwendeten Bildserien sind Datensätze, die von einem Mehrzeilen-Computertomographen (*Volume Zoom*, Siemens Erlangen) aufgenommen worden sind. Die Schnittebenen liegen dabei parallel und kranial zu einer Ebene, die den Orbitalboden und den äußeren Gehörgang enthalten (sogenannte "Deutsche Horizontale"). Die Schnittführung ist somit etwas anders anguliert als die bei der CT-Verlaufsbildgebung. Durch die Schnittebenen werden die Territorien der supratentoriellen hirnversorgenden Arterien und deren Grenzzonen erfasst [66].

4.2.7 Verlaufsbilddatensatz

Die Rohdaten sind Nativ-CT-Aufnahmen, die mit einem Mehrzeilen-Computertomographen (*Volume Zoom,* Siemens Erlangen) zwischen 24 Stunden und 7 Tagen nach der Intervention aufgenommen worden sind. Die Schichtneigung erfolgt hier parallel zur Orbitomeatallinie. Die Schichtdicke beträgt zwischen 5 und 10 mm.

4.3 Extrahierte Variablen

Variable	Kategorien/Einheiten	Variablentyp	Datenquelle	
Alter	in Jahren	metrisch	PACS	
Geschlecht	weiblich/männlich	kategorial	PACS	
Vorhergesagte Größe	ROI	metrisch	Winkelplot	
Tatsächliche Größe	ROI	metrisch	Winkelplot	
Abweichung	ROI	metrisch	Winkelplot	

Tabelle 3: Aus den Patientendaten extrahierte Variablen mit deren DatenquellenPACS = Picture Archiving and Communication System

Alter und Geschlecht werden als Variablen zur Beschreibung des Patientenkollektives verwendet. Als Prädiktorvariable wird die vorhergesagte Infarktgröße gewählt. Der Begriff "vorhergesagte Infarktgröße" ist in der vorliegenden Arbeit als Abstand der Grenzen des präinterventionell irreversibel geschädigten Gewebes definiert. Die Größe wird in der Maßeinheit ROI angegeben. Die Maßeinheit ROI wird in Kapitel 4.4.5 definiert und illustriert. Als Zielvariable (abhängige Variable) wird die tatsächliche Infarktgröße gewählt. Der Begriff "tatsächliche Infarktgröße" ist in der vorliegenden Arbeit definiert als Abstand der Infarktgrenzen in der Verlaufsbildanalyse nach vollständiger Demarkierung des Infarktes. Diese Größe wird in ROIs angegeben. Der Vorhersagefehler ist die Differenz zwischen tatsächlicher und vorhergesagter Infarktgröße und wird ebenfalls in ROIs angegeben.

4.4 Extraktion der Variablen aus den Rohdaten

Um einen Überblick über alle im Folgenden beschriebenen Arbeitsschritte zu gewinnen, wird auf das Flussdiagramm in Abb. 1 verwiesen.

Die Bearbeitung von Perfusionsdatensatz und Verlaufsbild erfolgt getrennt. Aus diesem Grund wird das Durchlaufen dieser Bearbeitungsschritte in jedem Abschnitt nacheinander beschrieben. Für jeden Bearbeitungsschritt wird zunächst die Bearbeitung des Perfusionsdatensatzes und anschließend die Bearbeitung des Verlaufsbilddatensatzes erläutert. Gemäß Forschungsdaten-Richtlinie der Heinrich- Heine Universität Düsseldorf (2015) werden die Daten im Forschungsdatenmanagementsystem des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie aufbewahrt.

4.4.1 Auswahlkriterien und Export der Rohdaten

Auswahl des Perfusionsdatensatzes

Zunächst wird der genaue Zeitpunkt der Thrombektomie nach Einlieferung bestimmt. Diese Information wird aus dem Programm "MEDICO" des UKD Düsseldorf eingeholt. Anschließend wird der Perfusionsdatensatz aus dem *PACS* des UKD ausgewählt, der zeitlich unmittelbar vor dieser Thrombektomie aufgenommen worden ist. Es werden immer Perfusionsdatensätze mit einer Schichtdicke zwischen 6 und 12 mm ausgewählt. Dieser Perfusionsdatensatz wird anschließend in einen Ordner auf einem externen Datenträger exportiert.

Auswahl des Verlaufsbildes

Es wird ein Datensatz ausgewählt, der mindestens einen Tag und maximal sieben Tage nach Durchführung der Thrombektomie aufgenommen worden ist. Aus dieser Bildserie wird wiederum jenes Bild auf Höhe der Cella Media der Seitenventrikel ausgewählt, das das größte Schnittbild der Demarkierung des Infarktes zeigt. Die hiermit getätigte Schichtauswahl legt bereits fest, welche Schicht des Perfusionsdatensatzes in einem späteren Arbeitsschritt ausgewählt werden muss. Das Einzelbild wird anschließend in einen Ordner auf einem externen Datenträger exportiert. In diesem Ordner müssen sich nun das Einzelbild im DICOM-Format und eine weitere Nicht-DICOM-Datei befinden. Die Nicht-DICOM-Datei wird gelöscht.

4.4.2 Bearbeitung im Programm StrokeTool-CT

Perfusionsdatensatz

Ziel dieses Bearbeitungsschrittes ist es, aus dem exportierten Perfusionsdatensatz Perfusionsparameterkarten zu berechnen. Die Berechnung der Parameterkarten erfolgt mit dem Programm *StrokeTool-CT* (Version 2.0, H.-J. Wittsack, http://www.digitalimagesolutions.de). Eine solche Perfusionsparameterkarte wird durch das Computerprogramm für jeden der Perfusionsparameter MTT, CBV, CBF und Tmax erstellt. Zunächst wird der Perfusionsdatensatz aus dem oben angegebenen Ordner in StrokeTool-CT importiert. Wenn starke Bewegungsartefakte vorliegen, wird zunächst über das Tool "Motion Correction" eine vollautomatische Bewegungskorrektur durchgeführt. Dies ist nur in 5 der 97 Perfusionsscans nötig. Anschließend wird eine vollautomatische Glättungskorrektur mit dem Tool "Automatic Threshold" durchgeführt. Als Nächstes wird die Arterial Input Function (AIF) berechnet. Hierfür wird das Tool "AIF" genutzt. Es werden manuell 8–10 Äste der Arteria cerebri media und der Arteria cerebri anterior per Mausklick markiert. Anhand einer Zeit-Intensitäts-Kurve und Kenntnis der anatomischen Lage der Gefäße kann sichergestellt werden, dass ausschließlich arterielle Gefäße markiert werden. Anschließend werden mit dem Tool "Calculate Perfusion" unter Verwendung der zuvor generierten AIF die vier Perfusionsparametekarten für jede Schicht berechnet. Der Berechnung zerebraler Perfusionsparameter liegt die Indikatorverdünnungstheorie zugrunde [47]. StrokeTool-CT-CT verwendet einen Dekonvolutionsalgorithmus zur Berechnung der Perfusionsparameter aus dem Rohdatensatz. Mathematische Grundlage ist die Singulärwertzerlegung (Singular Value Decomposition, SVD) [66]. Die pixelbasierten Zeit-Intensitätskurven werden mit der arteriellen Input-Funktion entfaltet. Hieraus lassen sich die Perfusionsparameter CBV, CBF und MTT berechnen. Der Zusammenhang zwischen diesen Parametern ist MTT = CBV/CBF. Es gibt im Programm StrokeTool-CT die Option, zwischen zwei Subtypen der SVD auszuwählen. In den Standardeinstellungen wird die von uns verwendete sSVD verwendet. Diese ist delaysensitiv. Alternativ kann auch die bSVD (block-circulant Singular Value Decomposition; Auswahl durch anklicken der Option: "use optimized SVD") verwendet werden. Diese Form der SVD ist delay-insensitiv. Zusätzlich zu CBV, CBF und MTT wird die Tmax berechnet. Die Tmax ist weitgehend unabhängig von kardiovaskulären Faktoren. Grund dafür ist, dass - im Gegensatz zur TTP – nur der Weg des Kontrastmittels zwischen zerebralen Arterien und Venen in die Berechnung miteinfließt [66]. Die Tmax ist – anschaulich gesprochen – "die auf die AIF bezogene TTP" [66]. Die nun als vier

DICOM-Dateien vorliegenden Perfusionsparameterkarten werden zwischengespeichert, um sie im nachfolgenden Arbeitschritt analysieren zu können.

Verlaufsbilddatensatz

Die Datei wird aus dem Ordner in das Programm *StrokeTool-CT* importiert. Anders als bei den Perfusionsdateien hat die Bearbeitung im Programm *Stroke-Tool-CT* lediglich die Funktion, eine benutzerunabhängige Bearbeitung im nachfolgenden Arbeitsschritt zu gewährleisten. Beim Verlaufsbild werden in diesem Schritt keine neuen Parameter errechnet. Eine vollautomatische Markierung des Messbereiches im nachfolgenden Arbeitsschritt im Programm *ECCET Angiotux 2-D* ist bei CT-Nativ-Bildern jedoch nur dann möglich, wenn zuvor im *StrokeTool-CT* eine automatische Glättungskorrektur mit dem *Tool "Automatic Preprocessing"* durchgeführt wird. Der für diese Studie relevante Informationsgehalt des Verlaufsbildes, der Abfall der Graustufenwerte im kortikalen Infarktbereich, wird durch die Glättung nicht verändert. Hierdurch werden zudem zufallsbedingte Streuungen gemindert. Das geglättete Bild wird als DICOM-Datei im Ordner des Patienten zwischengespeichert.

4.4.3 Bearbeitung im Programm ECCET Angiotux 2D

Ziel dieses Arbeitsschrittes

Ziel dieses Arbeitsschrittes ist es, jedes kortikale Kreisringsegment der Perfusionsparameterkarten mit dem zugehörigen anatomischen Bild aller, auch eventuell anders angulierter, Verlaufsuntersuchungen in Übereinstimmung zu bringen. Dieser Bearbeitungsschritt wird mit dem Programm *ECCET Angiotux CT 2 D* (*ECCET*/AngioTux2D: Beck A., Aurich V Institut für Informatik / anatomische Universität Düsseldorf) durchgeführt. Vollautomatisiert und damit benutzerunabhängig wird ein Analyseband aus 180 *R*OIs in Form von Kreisringsegmenten durch das Programm entlang der Kortexzirkumferenz positioniert. Dies kann anschließend tabellarisch und durch Kurven, sogenannte *Winkelplots*, in Abhängigkeit von der Lokalisation dargestellt werden.

Perfusionsdatensatz

Die Auswahl der Analyseebene richtet sich nach der Schnittebene des Verlaufsbildes. Dessen Auswahl findet bereits im ersten Bearbeitungsschritt statt (vgl.4.4.1). Die nun zu wählende Perfusionsschicht sollte möglichst das identische Gewebe wie das bereits ausgewählte Verlaufsbild enthalten. Zur Orientierung dienen stets Form und Lage der Seitenventrikelabschnitte und der Basalganglien. Analysiert wird nur die Kortexzirkumferenz. Die Markierung des zu analysierenden Bereiches geschieht vollautomatisiert und damit benutzerunabhängig. Dabei wird ein ROI-Band von 1 cm Breite mit einem Abstand von ca. 2 mm zur Schädelkalotte entlang des Kortex positioniert (Abb. 2). Durch diesen Sicherheitsabstand von 2 mm wird vermieden, dass der äußere Liguorraum in die Analyse miteinbezogen wird. Das ROI-Band schließt zudem den Sinus sagittales superior und den rostralen Anteil der Falx cerebri aus. Das ROI-Band wird dann rechts okzipital beginnend gemäß dem Uhrzeigersinn bis nach links okzipital ausgelesen. Über einen Sektor von 10 Grad wird alle 2 Grad der berechnete Perfusionsparameterwert gemittelt. Durch diese Mittelung werden Ausreißer entfernt und Rauscheffekte vermindert [66]. Durch das beschriebene Messprinzip ergeben sich nun 90 Messwerte pro Hemisphäre. Die ROIS 1 bis 90 befinden sich entsprechend im Kortexbereich der rechten Hemisphäre, die ROIS 91 bis 180 im Kortexbereich der linken Hemisphäre.

In Form eines sogenannten *Winkelplots* werden die berechneten Werte gegen die Messwertposition (auf der Abszisse) graphisch dargestellt (vgl. auch Fallbeispiel in Abb. 4). Zur weiteren Bearbeitung stellt das Programm diesen *Winkelplot* auch als *Excel*-Datei in einem Ordner zur Verfügung. Es liegt nach diesem Arbeitsschritt für den Perfusionsdatensatz je eine *Excel*-Tabelle für die Parameter CBV, CBF, MTT und Tmax vor. Insgesamt werden also vier Excel-Dateien in diesem Arbeitsschritt generiert.



Abb. 2 : Vollautomatisierte Analyse einer CBV-Parameterkarte im Programm ECCET. Die hellgrüne Markierung ist das vom Programm positionierte, entlang der Kortexzirkumferenz verlaufende Analyseband. Der dünne hellblaue Graph stellt die ausgelesenen Werte des Perfusionsparameters CBV dar. Diese werden anschließend durch das Programm als Winkelplot ausgegeben und in Tabellenform zur weiteren Analyse zur Verfügung gestellt. Die grünen Ringe und die grünen Zahlenangaben sowie das blaue Kreuz dienen der Positionierung des Analysebandes. Die roten und lila Markierungen sind Messpunkte in den Basalganglien, deren Messergebnisse jedoch in dieser Arbeit nicht weiter ausgewertet werden

Verlaufsbilddatensatz

Auch das Verlaufsbild wird im Programm *ECCET* analysiert. Die Auswahl der Analyseschicht erfolgt bereits initial beim Export aus dem *PACS*. Ansonsten wird analog zur Bearbeitung der Perfusionskarten vorgegangen. Als Messergebnis wird auch hier eine Excel-Tabelle ausgegeben. Diese gibt für jeden Zwei-Grad-Abschnitt der Kortexzirkumferenz einen gemittelten Graustufenwert an.

4.4.4 Bearbeitung im Programm Excel

Durch Kopieren werden nun alle fünf Excel-Tabellen (vier Perfusionsparameter plus die Ergebnisse der Verlaufsbildanalyse) in eine Excel-Tabelle zusammengeführt. Dies erfolgt durch die Funktion *copy and paste*. Als Nächstes wird der Surrogatparameter Tmax/CBV gebildet. Dies geschieht durch Eingabe der Division in die Funktionsleiste. Es entsteht die neue Spalte. Die nun vorliegende Tabelle besteht aus sechs Spalten à 180 Zeilen. Sie ist in

	СТ	MTT	CBF	CBV	Tmax	Tmax/CBV .
	[HU]	[s]	[a.u.]	[a.u.]	[s]	[a.u.]
ROI 1						
ROI 2						
ROI 180						

Tabelle 4 schematisch dargestellt.

Tabelle 4: Schema der Excel-Tabelle.

In einer Tabelle nach diesem Schema werden die Messwertergebnisse aller 180 ROIS der Verlaufsbildanalyse und der Perfusionsanalyse für jeden Patienten zusammengeführt und gespeichert. Anschließend können die Messwertergebnisse des Parameters "CT-Verlauf" und "Tmax/CBV" in einem gemeinsamen Winkelplot dargestellt werden.

Jede Zeile repräsentiert die Messergebnisse in einem ROI. Die je 180 Zeilenwerte der Spalten "CT" und "Tmax/CBV" werden nun als je ein Graph in einem gemeinsamen Diagramm dargestellt. Auf der Abszisse dieses Diagramms wird die Lokalisation jedes ROIs als dessen Winkelposition im Kreisring aufgetragen. Jeder der beiden Graphen wird durch eine eigene Ordinate (rechts und links im Diagramm) skaliert. Die Messwerte aus dem Verlaufsbild haben die Einheit *Hounsfieldunits (HU).* Der Surrogatparameter Tmax/CBV ist einheitslos. Die Exceltabellen mit Diagramm wird im Ordner des Patienten abgespeichert. Die Auslesung des kreisringförmigen ROI-Bandes im Programm *ECCET* erfolgt beginnend rechts okzipital im Uhrzeigersinn. Die Messergebnisse sind in der Reihenfolge ihrer Auslesung im Diagramm von links nach rechts aufgetragen, beginnend mit der rechten Hemisphäre von okzipital nach frontal und anschließend mit der linken Hemisphäre von frontal nach okzipital. Zur Veranschaulichung dieser Darstellung wird auf das Fallbeispiel in Abb. 4 verwiesen.

4.4.5 Definition der Maßeinheiten Winkelgrade und ROI

Ein ROI hat eine Größe von 10 Winkelgraden. Über einen Sektor von 10 Grad wird alle 2 Grad der berechnete Perfusionsparameterwert gemittelt (vgl. 4.4.3). Aufgrund der Überschneidung definiert ein ROI somit zwei Winkelgrade. Wenn der Begriff "ROI" als Maßeinheit für Größenangaben in der vorliegenden Arbeit verwendet wird, ist damit immer die Größe von zwei Winkelgraden gemeint. Die Maßeinheit ROI wird in Abb. 3 veranschaulicht.



Abb. 3: Veranschaulichung der Größeneinheit "ROI".

Dargestellt ist eine axiales CT-Schnittbild auf Höhe der Cella Media der Seitenventrikel. Die dünnen schwarzen Linien sind als Hilfslinien eingezeichnet worden. Farbig eingezeichnet sind zwei Kreisringsegmente. Die Größe des gelben Kreisringsegmentes beträgt ca. 1 ROI. Die Größe des roten Kreisringsegmentes beträgt ca. 47,5 ROIs. Letzteres entspricht in etwa der Größe eines nahezu vollständigen Mediainfarktes.

4.4.6 Verwendete Grenz- und Größendefinitionen

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Grenz- und Größendefinitionen verwendet:

Definition 1:

"Präinterventionelle Grenzen des irreversibel geschädigten Gewebes = Positionen der Änderungsmaxima im Winkelplot des Surrogatparameters Tmax/CBV"

Definition 2:

"Vorhergesagte Infarktgröße = Abstand der präinterventionellen Grenzen des irreversibel geschädigten Gewebes"

Definition 3:

"Grenzen des irreversibel geschädigten Gewebes in der Verlaufsbildgebung = Positionen der Änderungsmaxima im Winkelplot des CT-Verlaufsbildes"

Definition 4:

"Tatsächliche Infarktgröße = Abstand der Grenzen des irreversibel geschädigten Gewebes in der Verlaufsbildgebung"
Herleitung und Erläuterung von Definition 1

Die von uns verwendete mathematische Infarktgrenzendefinition für präinterventionell irreversibel geschädigtes Gewebe (Definition 1) berücksichtigt sowohl pathophysiologische Prozesse der Infarktentstehung als auch algorithmusbedingte Effekte im Grenzbereich zwischen Kern und Penumbra. Die im Ischämie-Bereich einsetzenden Regulationsmechanismen lassen sich durch das Ohm'sche Gesetz mit den Parametern "Druck, Fluss, Widerstand" beschreiben. Der lokale Blutdruck ist hinter dem Gefäßverschluss erniedrigt. Das CBF wird durch eine Senkung des peripheren Widerstandes (Vasodilatation) konstant gehalten. Das Blutvolumen steigt an. Wenn der lokale Blutdruck jedoch gegen null geht, kann dieser nicht mehr durch weitere Vasodilatation kompensiert werden. An dieser Stelle versagt die Autoregulation, spätestens zu diesem Zeitpunkt infarziert das Gewebe. Die berechneten CBV-Werte spiegeln nicht das tatsächliche zerebrale Blutvolumen wider, sondern sind mathematische Konstrukte. Das CBV ist ein Surrogatparameter, der einiges über die Infarktentwicklung sagt, der aber vermutlich nicht viel mit dem realen Blutvolumen zu tun hat, zumal, da es sich ohnehin um eine nicht kalibrierte Größe handelt.

Das errechnete CBV verhält sich biphasisch: Im zentralen Infarktkern ist es sehr niedrig und geht gegen null. Peripher, an der Grenze zwischen Kern und Penumbra, wird jedoch häufig ein zum Normalgewebe erhöhtes CBV beobachtet [67]. Somit liegen hier für das errechnete CBV ein lokaler Hoch- und Tiefpunkt sehr nah beieinander. Daraus resultiert eine starke Änderung seines Wertes im Übergangsbereich zwischen Infarktkern und Penumbra. Die Tmax (Einheit: Sekunden) nimmt proportional zur Weglänge durch die Kollateralen zu. Daraus resultiert eine Steigung von der Penumbra bis zum Infarktkern. Die Mechanismen der Autoregulation bzw. ihres Versagens werden also gegenläufig in den Werten von Tmax und CBV gespiegelt. Durch die Quotientenbildung werden diese komplementären Informationen so verknüpft, dass das die Spannweite des resultierenden Surrogatparameters im Bereich des Autoregulationsversagens starkt vergrößert wird: Durch die Tatsache, dass der Zähler (Tmax) im irreversiblen Infarkt sehr groß wird, das CBV im Nenner aber nicht mehr messbar, also unendlich klein wird, wird der Quotient schnell sehr groß. Dies steigert die Sensitivität. Der Surrogatparameter ist besonders empfindlich/sensitiv für Areale mit sehr hoher Tmax kombiniert mit einem nicht mehr berechenbaren CBV. Die Kombination der beiden Werte unterscheidet ihren Quotienten von dem wegen interindividueller Unterschiede kaum nutzbaren Wert von Tmax und CBV allein. Der Punkt der maximalen Änderung ist deshalb unsere präinterventionelle mathematische Grenzendefinition für präinterventionell irreversibel geschädigtes Gewebe.

4.4.7 Fallbeispiel

Die praktische Anwendung der vorgestellten mathematischen Grenzdefinitionen wird auf den nachfolgenden Seiten anhand eines Beispielfalls illustriert. Hierfür wird Abb. 4 betrachtet, in der Verlaufsbild und Winkelplots eines Patienten mit Zustand nach akutem ischämischem Schlaganfall und Thrombektomie aufgeführt sind.



Abb. 4 Fallbeispiel Oberer Teil der Abbildung:

Dargestellt ist ein axiales CT-Schnittbild auf Höhe der Cella Media aus einem Verlaufsbilddatensatz eines Patienten mit Zustand nach akuten ischämischen Schlaganfall und Thrombektomie. Die Demarkierung im rechten vorderen Mediastromgebiet ist gut sichtbar. Die manuell eingezeichneten, orangen Linien entsprechen den rein visuell bestimmten Demarkierungsgrenzen. Die gelben Pfeile zeigen die Ausleserichtung des entlang der Kortexzirkumferenz verlaufenden Analysebandes an. Dieses wird beginnend rechts okzipital im Uhrzeigersinn ausgelesen. Die ROIS 1 bis 90 befinden sich entsprechend im Kortexbereich der rechten Hemisphäre, die ROIS 91 bis 180 im Kortexbereich der linken Hemisphäre.

Unterer Teil der Abbildung:

Darstellung der Messwertergebnisse aus präinterventioneller Perfusions- und postinterventioneller Verlaufsbildanalyse desselben Patienten in einem gemeinsamen *Winkelplot*.

Auf der Abszisse sind die Messwertpositionen 1 bis 180 von links nach rechts aufgetragen. Schwarz gestrichelter Graph = Graustufenwerte aus dem obigen CT-Verlaufsbild in Hounsfield Units. Aus Gründen der Darstellung wurde jeweils der Wert 1000 subtrahiert.

Blauer Graph = Messergebnisse des Surrogatparameters Tmax/CBV aus der präinterventionellen Perfusionsbildgebung, angegeben in arbitrary units [a.u.]. Die orangefarbenen Geraden tangieren den blauen Graphen an dessen Wendepunkten. Der Abstand der beiden Wendepunkte zueinander entspricht der vorhergesagten Infarktgröße. Die orangefarbenen "!"-Zeichen weisen auf kleinere Demarkierungen im Verlaufsbild hin, die nicht über die mathematische Grenzdefinition im Graphen des Verlaufsbildes erfasst worden sind. Dennoch findet sich an dieser Position eine Auslenkung des Graphen von Tmax/CBV.

Bestimmung der tatsächlichen Infarktgröße

Zunächst wird das CT-Schnittbild im oberen Teil von Abb. 4 betrachtet. Man erkennt im rechten Mediastromgebiet einen größeren Demarkierungsherd und weitere kleinere, hypodense Herde. Die kleineren Demarkierungen weiter okzipital im rechten Mediastromgebiet werden nicht in die folgenden Betrachtungen miteinbezogen. Die rein visuell erkennbaren Grenzen der hypodensen Infarktdemarkierungen sind durch die orangefarbenen Linien im Nativbild im oberen Teil von Abb. 4 markiert. Um diesen Bereich im Winkelplot wiederzufinden, werden im schwarz gestrichelten Graphen zunächst Bereiche betrachtet, die einen deutlichen, muldenförmigen Graustufenabfall zeigen. Im Verlauf des schwarz gestrichelten Graphen entspricht dies ungefähr dem Bereich zwischen den ROI-Positionen 50 und 70. Mit der Maus wird nun im Diagramm über die beiden äußersten steilen Abschnitte des Nativplots gefahren. Die Punkte, die visuell als Änderungsmaxima erkannt werden, sind die Positionen der tatsächlichen Infarktgrenzen. Die Anzahl der kleinsten Kreissegmente auf der Auslesebahn zwischen diesen beiden Grenzen entspricht der Zielgröße "tatsächliche Infarktgröße". Im vorliegenden Fall beträgt diese 15 ROIs.

Bestimmung der vorhergesagten Infarktgröße

Die präinterventionell vorhergesagte Infarktgröße entspricht dem Abstand der Änderungsmaxima in dem Bereich, in dem Tmax/CBV zunächst sprunghaft ansteigt, über einen Bereich von mehreren Winkelgraden hohe Werte annimmt und dann ebenso steil wieder abfällt. Dieser Bereich fällt häufig direkt ins Auge, wie hier im Bereich zwischen 55 und 80. Die beiden äußeren Anstiegsmaxima werden wieder visuell lokalisiert, sie befinden sich an den ROI-Positionen an denen die orangenen Geraden den Tmax/CBV Graphen tangieren. Mit der Maus wird über diese Punkte gefahren und Excel zeigt die Positionen als Koordinaten auf der x-Achse an. Der Abstand der Positionen auf der x-Achse beider Punkte entspricht der Zielgröße "vorhergesagte Infarktgröße". In diesem Falle wird eine Infarktgröße von 13 ROIs vorhergesagt. Die Differenz zwischen dem Wert der tatsächlichen Infarktgröße (hier: 15 ROIs) und der vorhergesagten Infarktgröße (hier: 13 ROIs) ist der Vorhersagefehler, der bei diesem Patienten 2 ROIs beträgt.

4.4.8 Umgang mit Ödemen und Einblutungen

Die oben beschriebene Anwendung der Methode setzt voraus, dass sich die Geometrie des Kortex zwischen der präinterventionellen CT-Perfusionsbildgebung und der späteren Verlaufsaufnahme nicht ändert. Das Anpassen der Schnittbilder aus CT-Perfusion und anatomischer Bildgebung kann durch raumfordernde Ödembildung erschwert bzw. beeinträchtigt werden. Da die automatisierte Analyse nicht zwischen breiten Sulci und Infarkten unterscheiden kann, erfolgt im Anschluss eine visuelle Plausibilitätskontrolle. Dies geschieht durch die Betrachtung eines zusätzlichen Nativbildes, das zum Zeitpunkt der Perfusionsbildgebung (also präinterventionell) aufgenommen wurde, im PACS. Zwischen diesem präinterventionellen Nativbild und dem postinterventionellen Verlaufsbild wird die Position von "Landmarken" wie Hirnfurchen und Ventrikel verglichen, um nachzuvollziehen, welche Fläche und Position das infarzierte Gewebe vor der Ödembildung eingenommen hat.

4.5 Statistische Auswertung

4.5.1 Begründung der Fallzahl

Die Größe des Patientenkollektives wird mit n = 97 so groß gewählt, dass es eine für Schlaganfallpatienten typische Population repräsentiert. So werden auch größere Infarkte mit mehr als einem betroffenen Gefäß bzw. Gefäßterritorium eingeschlossen und der prädiktive Wert unseres Vorhersagemodells kann auch für Fällen mit gegebenenfalls komplexer Versorgungssituation überprüft werden.

4.5.2 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse für jeden der 97 Patienten werden in einer Tabelle zusammengefasst. Diese Tabelle dient allen statistischen Analysen als Grundlage. Die Tabelle befindet sich im Anhang (vgl. Tabelle 10). Die statistische Auswertung erfolgt mit Unterstützung durch den Zentralbereich Bioinformatik und Biostatistik (CBiBs) des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ). Für die statistische Auswertung werden die Computerprogramme R+ (r.project, Version 3.1.1; <u>www.r-project.com</u>) und Origin, Version 8.0 (<u>http://www.originlab.de</u>), verwendet.

4.5.3 Deskriptive Statistik

Die relativen Häufigkeiten männlicher und weiblicher Studienteilnehmer werden berechnet. Für die Variable "Alter" werden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Die Altersverteilung wird als Histogramm dargestellt.

Für vorhergesagte und tatsächliche Infarktgröße wird der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Zur Darstellung der Verteilung von vorhergesagter und tatsächlicher Infarktgröße werden *Boxplots* erstellt und Median, oberes und unteres Quartil und Quartilsabstand, Mittelwert sowie Standardabweichung berechnet und tabellarisch ausgegeben.

Um einen initialen Eindruck der Wertepaarverteilung zu erhalten und möglicherweise bereits rein visuell erkennbare Zusammenhänge identifizieren zu können, wird ein exploratives Streudiagramm für die Wertepaare aus vorhergesagter und tatsächlicher Infarktgröße generiert.

Falsch positive Werte und falsch negative Werte werden ausgezählt. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert für die Entstehung einer Demarkierung werden als Tabelle inklusive Konfidenzintervall ausgegeben. Die Berechnung erfolgt getrennt für Infarkte mit einer Größe von bis zu und über 47,5 ROIs. Die Grenze bei 47,5 ROIs ergibt sich hierbei aus dem Ergebnis der im folgenden Absatz 4.5.4 beschriebenen Loess-Regression. Die Häufigkeit von Über- und Unterschätzungen, klassifiziert nach Größengruppen, werden im Histogramm dargestellt. Um die Grenzen der Übereinstimmung zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Infarktgröße zu bestimmen, wird ein Blant-Altmann-Plot erstellt.

4.5.4 Interferenzstatistik

Primärer Zielparameter ist der Zusammenhang zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Infarktgröße im CT-Verlaufsbild. Dieser wird durch die Loess-Regression modelliert. Die Loess-Regression ist ein lokal polynomiales Regressionsmodell. Sie wird als initiales Regressionsmodell gewählt, weil sie den Zusammenhang zwischen vorhergesagter Größe und tatsächlicher Größe für Teilbereiche und damit ggf. auch nichtlineare Beziehungen modellieren kann.

4.6 Beschreibung des Studienkollektives

4.6.1 Patientenbezogene Messergebnisse

Tabelle 10 (siehe Anhang; Seite 71) listet die für jeden Patienten gemessenen Variablenwerte auf. Diese Tabelle dient als Grundlage für alle weiteren statistischen Analysen.

4.6.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung der Studienteilnehmer ist in Abb. 5 dargestellt.



Abb. 5: Altersverteilung der Studienteilnehmer. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (engl. *standard deviation; SD)*

4.6.3 Geschlechterverhältnis



Das Geschlechterverhältnis der Studienteilnehmer ist in Abb. 6 dargestellt.

Abb. 6: Geschlechterverhältnis der Studienteilnehmer

4.6.4 Flussdiagramm mit Patientenanzahlen in den jeweiligen Arbeitsschritten

Abb. 7 auf der nachfolgenden Seite gibt die Anzahl der Patienten in den einzelnen Analyseschritten an.



Abb. 7 Flussdiagramm mit Anzahlen der Studienteilnehmer

Die Anzahl der Studienteilnehmer n in den jeweiligen Arbeitsschritten sind in Klammern angegeben.

5 Ergebnisse

Primäre Fragestellung dieser Arbeit ist, ob die Grenzen des irreversibel geschädigten Gewebes präinterventionell anhand mathematischer Infarktgrenzendefinition bestimmt werden können. Als primärer Zielparameter wird deshalb der Zusammenhang zwischen vorhergesagter Infarktgröße im Perfusionsbild und realer Infarktgröße im CT-Verlaufsbild gewählt. Dieser wird durch das Ergebnis der Loess-Regressionsanalyse in Kapitel 5.2 modelliert.

5.1 Ergebnisse der deskriptiven statistischen Analyse

5.1.1 Vorhergesagte und tatsächliche Infarktgröße

Der Shapiro-Wilk-Test ergibt, dass vorhergesagte und tatsächliche Infarktgröße nicht normalverteilt sind. Die Verteilung der vorhergesagten und tatsächlichen Größen ist in Abb. 8 als *Boxplots* dargestellt.

Tabelle 5 fasst weitere deskriptive Statistiken zur vorhergesagten und tatsächlichen Infarktgröße zusammen.





	Tatsächliche Größe	Vorhergesagte Größe	
	[ROIS]	[ROIS]	
Mittelwert	16,01	17,30	
Standardabwei- chung	19,40	18,97	
Median	8	10	
Minimum	0	0	
Maximum	68	90	
Unteres Quartil	0	5	
Oberes Quartil 30		27	
Quartilsabstand	30	22	



5.1.2 Streudiagramm der Vorhersageergebnisse

Das Streudiagramm in Abb. 9 visualisiert die Streuung der Datenpunkte. Auffällig viele Datenpunkte liegen auf Abszisse (24 Datenpunkte), Ordinate (5 Datenpunkte) und Ursprung (18 Datenpunkte). Aus dem Streudiagramm ist rein visuell kein funktioneller Zusammenhang zwischen vorhergesagter Infarktgröße und tatsächlicher Infarktgröße ableitbar.



Abb. 9 Streudiagramm der Vorhersageergebnisse.

Jeder Punkt repräsentiert einen der 97 Patienten des Patientenkollektives. Überlagerungen von Datenpunkten sind durch höhere Farbintensität dargestellt. Die x-Koordinate eines Punktes gibt die vorhergesagte Infarktgröße, die y-Koordinate die tatsächliche Infarktgröße für diesen Patienten an. Punkte im Bereich einer gedachten, diagonalen und durch den Ursprung verlaufenden Übereinstimmungslinie repräsentieren einen geringen Unterschied zwischen Vorhersage und realer Infarktgröße.

5.1.3 Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte

Für die Datenpunkte auf der Abszisse in Abb. 9 ist ein Infarkt vorhergesagt, obwohl kein Infarkt im Verlaufsbild gefunden wird. Diese Vorhersagen werden im Folgenden als "falsch positiv" bezeichnet. Für die Punkte auf der Ordinate ist kein Infarkt vorhergesagt, dennoch wird eine Demarkierung im Verlaufsbild gefunden. Diese Vorhersagen werden im Folgenden als "falsch negativ" bezeichnet. Als "richtig positiv" werden im Folgenden Vorhersagen bezeichnet, die richtigerweise eine Demarkierung im Verlaufsbild prognostizieren. Als "richtig negativ" werden im Folgenden Vorhersagen bezeichnet, die richtigerweise keine Demarkierung im Verlaufsbild prognostizieren. Die Häufigkeiten der so eingeteilten Vorhersagen werden getrennt für Vorhersagen von Infarkten kleiner als 47,5 ROIs und von Infarkten größer als 47,5 ROIs in Kreuztabellen (siehe 5.1.4 und 5.1.5) eingetragen. Die Grenze bei 47,5 ROIs ergibt sich hierbei aus dem Ergebnis der Loess-Regression in Kapitel 5.2. Aus den zahlenmäßigen Verhältnissen der Punkte zueinander werden Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer Vorhersagewert berechnet. Diese Kennzahlen erlauben eine Beurteilung unserer Methode als binären Klassifikator, ob richtig vorhergesagt wird, dass überhaupt ein Infarkt entstehen wird oder nicht.

5.1.4 Vorhersagen von Infarkten bis 47,5 ROIs

Merkmalsausprägung	Tatsächliche Größe > 0 ROIs	Tatsächliche Größe = 0 ROIs
Vorhergesagte Größe > 0 ROIs	44 (richtig positiv)	21 (falsch positiv)
Vorhergesagte Größe = 0 ROIs	5 (falsch negativ)	18 (richtig negativ)

Tabelle 6: Kreuztabelle für Vorhersagen von Infarkten bis 47,5 ROIs.

Maß	Wert [%]	95% Konfidenzintervall [%]
Sensitivität	89,79	77,7 – 96,6
Spezifität	46,15	30,09 - 62,81
Positiver Vorhersagewert	67,69	54,94 – 78,76
Negativer Vorhersagewert	78,26	56,29 – 92,54

Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert von Vorhersagen eines Infarktes mit einer Größe von bis zu 47,5 ROIs

5.1.5 Vorhersagen von Infarkten größer als 47,5 ROIs

Merkmalsausprägung	Tatsächliche Größe > 0 ROIs	Tatsächliche Größe = 0 ROIs
Vorhergesagte Größe > 0 ROIs	6 (richtig positiv)	3 (falsch positiv)
Vorhergesagte Größe = 0 ROIs	0 (falsch negativ)	0 (richtig negativ)

Tabelle 8: Kreuztabelle für Vorhersagen von Infarkten größer als 47,5 ROIs

Maß	Wert	95% Konfidenzintervall [%]
Sensitivität	92,85	42,12 – 99,6
Spezifität	1,40	0,07 - 64,62
Positiver Vorhersagewert	65,0	26,2 - 87,84
Negativer Vorhersagewert	9,09	4,49 – 99.87

Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der Vorhersagen von Infarkten mit einer Größe von über 47,5 ROIs

5.1.6 Häufigkeitsverteilung der Abweichungen

Der Vorhersagefehler ist definiert als Differenz zwischen tatsächlicher und vorhergesagter Infarktgröße. Überschätzungen sind definiert als Vorhersagen mit einem Vorhersagefehler von kleiner 0 ROIs. Unterschätzungen sind definiert als Vorhersagen mit einem Vorhersagefehler größer 0 ROIS. Exakte Vorhersagen sind definiert als Vorhersagen mit einem Vorhersagefehler von genau 0 ROIs. Es gibt 43 Überschätzungen, 36 Unterschätzungen und 18 exakte Vorhersagen. Abb. 10 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Vorhersagefehler, klassiert nach Größe und Vorzeichen. Am häufigsten sind Vorhersagen, die den Infarkt höchstens 10 ROIs über- oder höchstens 10 ROIs unterschätzen. Sehr starke Überschätzungen treten sehr selten auf. Der Shapiro-Wilk-Test ergibt, dass der Vorhersagefehler nicht normalverteilt ist.





5.1.7 Bland-Altman Analyse

Das Bland-Altman-Diagramm in Abb. 11 zeigt die Auftragung des Mittelwertes aus vorhergesagter und tatsächlicher Infarktgröße (vorhergesagte Größe + tatsächliche Größe/2) eines Patienten gegen die Differenz aus vorhergesagter und tatsächlicher Infarktgröße (vorhergesagte Infarktgröße – tatsächliche Infarktgröße). Die horizontale Linie zeigt den Mittelwert aller Differenzen an. Der Mittelwert der Differenzen liegt bei 1,29. Dies entspricht einer sehr geringen systematischen Überschätzung. Außerdem sind als gestrichelte Linien die Grenzen der Übereinstimmung eingezeichnet. Diese liegen bei 1,29 \pm 1,96 \times Standardabweichung des Mittelwertes des Vorhersagefehlers aller Vorhersagen. Unter der Annahme einer Normalverteilung liegen schätzungsweise 5 % der Differenzen aus der Gesamtpopulation außerhalb des Übereinstimmungsbereiches. Die beiden verglichenen Größen sind jedoch nicht normalverteilt.

Die falsch positiven und falsch negativen Vorhersagen, die im Streudiagramm auf den Achsen liegen, sind hier als diagonal nach oben verlaufende bzw. diagonal nach unten verlaufende Punktereihen sichtbar.



Abb. 11 Bland-Altman Plot der Vorhersageergebnisse.

Die horizontale, schwarz durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert aller Differenzen an. Gestrichelt eingezeichnet sind die "Grenzen der Übereinstimmung", zwischen denen 95 % der Datenpunkte liegen, wenn von einer Normalverteilung der verglichenen Größen ausgegangen wird. Die verglichenen Größen sind in diesem Fall <u>nicht</u> normalverteilt.

5.2 Ergebnis der Loess-Regressionsanalyse

Die Loess-Regression ist ein lokal polynomiales Regressionsmodell. Sie wird zur Modellierung des primären Zielparameters gewählt, weil sie auch Zusammenhänge für Teilbereiche modelliert und somit auch nichtlineare Beziehungen zwischen vorhergesagter Infarktgröße und tatsächlicher Infarktgröße darstellen kann. Das Ergebnis der Loess-Regressionsanalyse ist in Abb. 12 dargestellt.



Abb. 12 Ergebnis der Loess-Regression.

Jeder Punkt repräsentiert einen der 97 Patienten des Patientenkollektives. Die x-Koordinate eines Punktes gibt die vorhergesagte Infarktgröße, die y-Koordinate die tatsächliche Infarktgröße für diesen Patienten an. Überlagerungen von Datenpunkten sind durch höhere Farbintensität dargestellt. Die durch den Ursprung verlaufende schwarz gestrichelte Diagonale ist die Übereinstimmungslinie – auf dieser Linie liegende Punkte entsprechen den perfekten Vorhersagen, bei denen tatsächliche Infarktgröße und Vorhersage übereinstimmen. Das Ergebnis der Loess-Regression ist als blau gefärbte Regressionslinie eingezeichnet. Der lila-grau gefärbte Bereich, der die Regressionslinie in ihrem Verlauf umgibt, ist das zum Regressionsergebnis gehörige 95 % Konfidenzintervall. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt das Regressionsergebnis im lilagrau schraffierten Bereich des Diagramms. Die Regressionslinie steigt bis zu einer vorhergesagten Größe von ca. 40 ROIs monoton an. Der Verlauf ist annähernd identisch mit der Übereinstimmungslinie (diagonal gestrichelt verlaufend in Abb. 12). Es wird ein annähernd linearer Zusammenhang modelliert. Bei ca. 42,5 ROI hat die Regressionslinie einen Wendepunkt. Das 95 % Konfidenzintervall ist im Bereich von Vorhersagen zwischen 10 und 20 ROIs am schmalsten und ist in Richtung Überschätzung und Unterschätzung je ca. 5 ROIs breit. Ab einer vorhergesagten Größe von 40 ROIs hat es in beide Richtungen eine Größe von ca. 10 ROIs und steigt in Richtung größer werdender Vorhersagen weiter an. Der Vorhersagefehler ist insgesamt nichtlinear. Die Übereinstimmungslinie (diagonal gestrichelt verlaufend in Abb. 12) liegt für Vorhersagen bis ca. 47,5 ROIs innerhalb des 95 % Konfidenzintervalls. Damit unterscheidet sich das Loess Regressionsergebnis bis zu dieser Größe nicht signifikant (p=0,05) von dem Verlauf der Übereinstimmungslinie. Die Loess-Regression modelliert hingegen für Vorhersagen über 47,5 ROIs einen signifikanten Unterschied zwischen vorhergesagter Infarktgröße und tatsächlicher Infarktgröße.

Eine Residualanalyse ergibt, dass die Datenpunkte 75, 83 und 87 das Loess-Regressionsergebnis besonders stark beeinflusst haben.

Loess- Vorhersagedatei

Das komplexe Ergebnis der Loess-Regression lässt sich nicht als Formel angeben. Deshalb ist durch Herrn Dr. Wolfgang Kaysers vom Zentralbereich Bioinformatik und Biostatistik (CBiBs) des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eine Datei geschrieben worden, die das Ergebnis der Loess-Regressionsanalyse beinhaltet. Die Datei gibt für jeden vorhergesagten Wert einen Bereich an, in der die tatsächliche Demarkierungsgröße – basierend auf den Ergebnissen dieser Studie – liegen wird. Sie liegt auf einem externen Datenträger im CSV-Format dieser Arbeit bei und kann somit einfach eingespeist und für weitere wissenschaftliche Zwecke verwendet werden.

6 Diskussion und Schlussfolgerung

6.1 Diskussion der Ergebnisse

Primäre Fragestellung dieser Arbeit ist, ob die Grenzen des irreversibel geschädigten Gewebes präinterventionell anhand einer individualisierten Infarktgrenzendefinition definierbar sind. Um dem Leser die im Folgenden beschriebenen Größenangaben in ROIs zu veranschaulichen, wird an dieser Stelle noch einmal auf Abb. 3 verwiesen.

Unsere mathematische Infarktgrenzendefinition sagt die beiden Grenzpositionen eines Infarktes so genau vorher, dass sich das Loess-Regressionsergebnis für Infarktgrößen bis 47,5 ROIs nicht signifikant von der Übereinstimmungslinie unterscheidet. Oberhalb von 47,5 ROIS unterscheidet sich das Ergebnis der Loess-Regression signifikant von der Übereinstimmungslinie (p=0,05). Bei der Interpretation der klinischen Relevanz dieses Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass 47,5 ROIs der Größe eines vollständigen Mediainfarktes entsprechen. Den Großteil aller Schlaganfälle machen jedoch Infarkte unterhalb dieser Größe aus [68]. Deshalb liefert unsere Methode für die klinische Praxis einen bedeutsamen Beitrag zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung einer Thrombektomie. Infarktgrößen oberhalb der Größe von 47,5 ROIs betreffen immer mehr als ein Territorium bzw. mehr als ein Gefäß und kommen auch außerhalb unseres Kollektives deutlich seltener vor als kleinere Infarkte. Die Kollateralversorgung und der möglicherweise zweiseitige Infarktablauf machen das Infarktgeschehen in diesen Fällen wesentlich komplexer. Hierdurch wird offensichtlich auch die Vorhersage des irreversibel geschädigten Gewebes schwieriger. Das Loess-Regressionsergebnis im Bereich großer Infarkte und damit der insgesamt nichtlineare Vorhersagefehler werden hauptsächlich durch drei große Vorhersagen (Patienten 87, 83 und 75) verursacht. Für diese drei Patienten wird ein großer Infarkt vorhergesagt, in der Verlaufsuntersuchung findet sich aber überhaupt kein Infarkt. Gerade aber solche Fälle hätten in der klinischen Praxis erhebliche negative Konsequenzen. Das fälschlicherweise als ungünstig angenommene

Nutzen-Risiko-Verhältnisses würde dazu führen, dass diese Patienten nicht der Thrombektomie zugeführt würden, obwohl diese Patienten tatsächlich sogar besonders stark von der Therapie profitieren könnten. Zwar könnte in diesen Fälle die gerade noch rechtzeitig durchgeführte Thrombektomie eine Infarzierung verhindert haben. Doch Ziel unserer Methode ist es, definitiv unrettbares Parenchym zu erkennen. Allen drei Fällen ist eine jeweils untypische Verschlusslokalisation mit sehr guter Kollateralisierung gemein. Bei Patient 83 besteht ein M2/M3-Verschluss mit erheblichem Perfusionsdefizit. Möglicherweise liegt aber eine bessere Kollateralsituation als bei einem M1-Verschluss vor. Bei Patient 75 liegt ungewöhnlicher Weise nur ein ACI-Verschluss und kein Carotis-T-Verschluss vor. Die in diesen Fällen vorlie-

gende, akut veränderte arterielle Versorgungssituation könnte zu einer Änderung der zeitlichen Verteilung und Ausbreitung (Dispersion) des Kontrastmittelbolus geführt haben. Dies könnte die Form der Restfunktion geändert haben [63]. Der Nenner unseres Surrogatparameters, die Tmax, wird durch den Zeitpunkt des Maximums der Restfunktion bestimmt [66]. Es ist somit denkbar, dass der Tmax Anstieg und damit der Anstieg des Surrogatparameters in den 3 Fällen nicht nur durch die verzögerte Blutzufuhr durch die Kollateralen bedingt ist. Bei dem dritten Pa-

tienten mit starkem Einfluss auf das Regressionsergebnis (Patient 87), besteht zudem ein alter Infarkt mit nur wenig neuer Perfusionsstörung. Der alte Infarkt wird jedoch in der vorliegenden Arbeit fälschlicherweise ebenfalls als Risikobereich für akut irreversibel geschädigtes Gewebe ermittelt, obgleich in diesem Gebiet natürlich kein neuer Infarkt zu erwarten ist.

Falsch positive Vorhersagen kleinerer Infarkte kamen ebenfalls in einigen Fällen vor. Dies ist möglicherweise damit erklärbar, dass in diesen Fällen kleinste leptomeningeale Kollateralen für die Rettung von kritisch perfundiertem Parenchym verantwortlich sind. Der Einfluss dieser falsch positiven Vorhersagen kleiner Infarkte auf das Regressionsergebnis ist jedoch gering. Auch die Konsequenzen solcher falsch positiver Vorhersagen kleiner Infarkte für die klinische Praxis sind weniger dramatisch.

Der umgekehrte Fall, falsch negative Vorhersagen, könnte durch peripher verschleppte Thromben in der Thrombektomie erklärt werden. Falsch negative Vorhersagen haben das Loess-Regressionsergebnis ebenfalls nicht stark beeinflusst.

Eine weitere theoretisch denkbare Erklärung fehlerhafter Vorhersagen ist prinzipiell, dass eine ungenaue anatomische Zuordnung nur zu scheinbar fehlerhaften Vorhersagen geführt hat. Bei den Vorhersagen, die das Gesamtergebnis stark beeinflusst haben, ist dieser Faktor jedoch ebenfalls nicht ausschlaggebend. Somit liegt das Verbesserungspotential unserer Methodik vor allem in der Vermeidung falsch-positiver Vorhersagen großer Infarkte.

Vergleich mit anderen Vorhersagemodellen

Da Autoren anderer Publikationen volumetrische Größeneinheiten verwenden und es keine Umrechnungsformel zu unserer Einheit gibt, ist die Betrachtung der Häufigkeiten von Unter- und Überschätzung die einzige Möglichkeit, ihre Ergebnisse mit unseren objektiv zu vergleichen. Austein [55] vergleicht 2016 drei kommerziell erhältliche Softwarepakete bezüglich ihrer Fähigkeit, mit statischen Schwellenwerten die finale Infarktgröße vorherzusagen. In jeder Software findet sie andere Schwellenwertdefinitionen für irreversibel geschädigtes Gewebe (Tabelle 2). Albers [53] untersucht in seiner Studie retrospektiv, ob aus den präinterventionell gemachten Perfusionsaufnahmen der Swift-Prime-Studie [34] die Endinfarktgröße vorhersagbar gewesen wäre. Bei allen Vorhersagemodellen in Austeins [55] und Albers [53] Studien gibt es eine je nach Software mehr oder weniger stark ausgeprägte Tendenz zur Unterschätzung.

Flottmann [70] wandelt CT-Perfusionsparameterkarten über logistische Regression in statistische Infarktwahrscheinlichkeiten um. Mit Hilfe dieser Wahrscheinlichkeitskarten sagt er die Infarktgröße im Verlaufsbild vorher.

Die Vorhersagegenauigkeit dies probalistischen Ansatzes vergleicht er mit Infarktgrenzdefinitionen klassischer Schwellenwertverfahren.

Der probalistische (schwellenwertfreie) Ansatz sagte das Infarktvolumen mit einer wesentlich höheren Genauigkeit vorher. In Flottmanns Studie neigten sowohl die Methode mit dem klassischen Schwellenwert als auch die probalistische Methode dazu, kleine Infarkte zu überschätzen und große Infarkte zu unterschätzen. Bei unserer Methode kommen Über- und Unterschätzungen etwa gleich häufig vor, mit minimal mehr Überschätzungen. Die klinische Relevanz der beschriebene Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten zu unserer Studie ist kaum zu beurteilen, da das Ausmaß der Über- oder Unterschätzung klinisch wesentlich relevanter ist als die Häufigkeit einer oft marginalen und damit klinisch irrelevanten Über- oder Unterschätzung.

6.2 Diskussion der Methoden

Die sekundäre Fragestellung dieser Arbeit ist es, zu beurteilen, ob der automatische Algorithmus zur Bestimmung der Infarktgrenze benutzerunabhängig einsetzbar ist.

Das zur automatisierten Analyse der kortikalen Perfusionswerte genutzte Programm ECCET Angiotux-CT 2D (ECCET/AngioTux2D: Beck A., Aurich V Institut für Informatik / Universität Düsseldorf) segmentiert aus dem CT-Bild den kortikalen und subkortikalen Analysebereich in allen Fällen korrekt. Es kann dieses Gewebe gegenüber Schädelknochen und Lufteinschlüssen automatisch, das heißt benutzerunabhängig, abgrenzen. Da Marklagerläsionen und Änderungen der Ventrikelweite automatisierte Bildanalysen erschweren könnten, wird die Analyse auf ein 1 cm breites kortikales/subkortikales ROI-Band beschränkt [66]. Die Reduktion der Analyse auf die Kortexzirkumferenz und die Darstellung der Messergebnisse im Winkelplot ermöglichen außerdem eine hohe Ortsauflösung und damit eine hohe Genauigkeit bei der Positionsbestimmung der Infarktgrenzen. Eine methodische Erkenntnis ist, dass die automatisierte Positionierung des ROI-Bandes im nativen CT-Verlaufsbild nur dann möglich ist, wenn vorher im StrokeTool-CT das Tool "Automatic preprocessing" verwendet worden ist. Ohne diesen Schritt wäre es notwendig, das Analyseband im Verlaufsbild manuell einzuzeichnen. Auch das Auslesen des Analysebandes erfolgt in allen Fällen vollautomatisch und damit benutzerunabhängig. Die Beschränkung der Analyse auf die graue Substanz und die unmittelbare Subkortikalregion lässt sich damit rechtfertigen, dass sie für den Energieverbrauch am relevantesten ist. Durch die Ausgabe als Winkelplot können nachfolgend mathematische Infarktgrenzendefinitionen verwendet werden. Unsere automatisierte Methode ist wesentlich benutzerunabhängiger als die rein visuelle Auswertung von CT-Schnittbildern. Die richtige Anwendung der Grenzdefinitionen hängt nur davon ab, die Übertragung des subkortikalen ROI-Bandes auf die Abszisse des Diagramms nachvollziehen und den Punkt der stärksten Steigung im Graphen erkennen zu können. Die Ausgabeform der Messergebnisse von ECCET ist die

optimale Datengrundlage, um mathematische Infarktgrenzendefinitionen zu entwickeln, anzuwenden und zu überprüfen.

StrokeTool-CT verwendet einen Dekonvolutionsalgorithmus [69]. Wir betrachten die Dekonvolution bei unserer Fragestellung gegenüber dem *Max.-Slope*-Algorithmus als überlegen. Es ist bekannt, dass die Annahmen, die Dekonvolutionsalgorithmen über die zerebrale Blutzirkulation haben, eher den tatsächlichen Gegebenheiten beim Krankheitsbild des ischämischen Schlaganfalls entsprechen als jene, die *Max.-Slope*-Algorithmen treffen. Der Berechnung zerebraler Perfusionsparameter liegt die Indikatorverdünnungstheorie zugrunde [47]. Die Annahmen der Indikatorverdünnungstheorie entsprechen nur in grober Näherung den tatsächlichen Bedingungen, unter denen eine CT-

Perfusionsuntersuchung stattfindet. Ein optimaler Kontrastmittelbolus hätte demnach die zeitliche Ausdehnung null und eine maximale Höhe. Die intravenöse Kontrastmittelinjektion selbst, der Weg des Bolus durch das venöse System und der kardiopulmonale Apparat führen jedoch sowohl zu einer zeitlichen Dehnung als auch Abflachung des Bolus. Nur wenn der durch das Kontrastmittel hervorgerufene Kontrastanstieg das basale Rauschen übersteigt, kann eine verlässliche Berechnung der Perfusionsparameter stattfinden [47]. Um dennoch die Perfusionsparameter errechnen zu können, nähern sich die beiden gängigen Algorithmus Klassen der Realität durch unterschiedliche Prämissen. Dekonvolutionsalgorithmen gehen davon aus, dass dieselbe Menge Blut, die in das Gehirn arteriell eintritt, dieses auch wieder über die Venen verlasse. Max.-Slope-Algorithmen nehmen gar keinen venösen Ausfluss an. Für das Krankheitsbild des ischämischen Schlaganfalls scheint eine vollkommen intakte Blut-Hirn-Schranke jedoch näher an der Wirklichkeit zu liegen als ein Modell ohne venösen Ausfluss. Dennoch wird fälschlicherweise eine zu 100 % intakte Blut-Hirn-Schranke angenommen. Und somit führt der Dekonvolutionsalgorithmus durch die unzutreffende Annahme einer zu 100 % intakten Blut-Hirn-Schranke zu Berechnungsfehlern. Der ischämische Schlaganfall geht im Bereich des irreversiblen Gewebes mit einem Funktionsverlust der Blut-Hirn-Schranke einher. Allerdings ist das irreversibel geschädigte Parenchym wegen des Gefäßverschlusses auch nicht perfundiert, weswegen die Perfusion überhaupt nicht (und damit auch nicht falsch) berechnet werden kann. Im relevanten Bereich der Penumbra sollte die Blut-Hirn-Schranke noch weitgehend intakt sein – und die möglicherweise bereits bestehende Schädigung dürfte in ihrem Ausmaß die Gesamtberechnung nicht relevant beeinträchtigen.

Unterschiedliche Geräte bzw. Softwareeinstellungen machen eine Kalibrierung der CT-Perfusion bezüglich der Angaben des Flussvolumens und des Hirngewichtes unmöglich. Gerade diese Parameter beinhalten jedoch für klinische Entscheidungen zentrale Informationen. Bei den CT-Perfusionsparametern besteht lediglich eine Kalibrierung bezüglich der Zeit. Aus der relativen Änderung des CBV wird mit dem Quotienten aus Tmax und CBV ein brauchbarer Surrogatparameter gebildet, der nicht auf die nichtkalibrierten Werte zurückgreifen muss.Unsere mathematische Infarktgrenzendefinition ist nicht von der individuellen Variationsbreite der Perfusionsparameter beeinträchtigt. Mit unserer mathematischen Infarktgrenzendefinition wird das Problem uneinheitlicher Schwellenwerte dadurch umgangen, dass die relative Änderung innerhalb eines als normal definierten Umfeldes das Kriterium für die Infarktgrenze ist – und nicht das Erreichen eines individuell unterschiedlichen Schwellenwertes.

Unsere mathematische Infarktgrenzendefinition wird auf Basis pathophysiologischer Überlegungen definiert. In der Definition werden außerdem Kalkulationsphänomene der softwaregestützten Berechnung berücksichtigt. Die Angabe eines allgemeingültigen numerischen Schwellenwertes für ischämisches Gewebe lässt hingegen die individuelle Hämodynamik im Rahmen chronischer Gefäßerkrankungen außer Acht. Obwohl die Autoregulation versucht, die zerebrale Perfusion innerhalb physiologischer Grenzen zu halten, kann sie bei verschiedenen Menschen absolut gesehen sehr unterschiedlich sein. Zwischen dem chronischen Ischämiekranken und gesunden Personen besteht ein erheblicher Unterschied in der Perfusion nicht akut infarzierter Hirnanteile. Was bei chronisch Unterversorgten lange nicht zum Infarkt führt, erzeugt beim Normalperfundierten sofort eine irreversible Ischämie. Dies können statische Schwellenwerte nicht berücksichtigen. Unsere Definition ist jedoch unabhängig von der Vorgeschichte der Ischämie. Diese Unterschiede in der Empfindlichkeit des Hirnparenchyms werden durch unsere flexible, dynamische Grenzdefinition berücksichtigt. Diese ist Spiegel des Versagens autoregulatorischer Kompensationsmechanismen und erfasst damit die unmittelbare Ursache der Infarzierung. Die Idee unserer mathematischen Infarktgrenzendefinitionen sollte weiterverfolgt werden.

Das von uns verwendete Verfahren liefert nicht nur einen sehr hohen Informationsgehalt, sondern die visuelle Darstellung erlaubt gleichzeitig ein intuitives Verständnis, was in der Praxis sehr nützlich sein könnte. Eine zusätzliche Stärke ist die Ergebnisausgabe in Form einer Datei. Anhand der Datei kann das Ergebnis dieser Studie prospektiv überprüft und so eine praktische Arbeitsgrundlage für mögliche weitere Studien geschaffen werden.

Limitationen der Anwendbarkeit

Eine Limitation unserer Methode liegt im Vorhersagefehler, der durch drei falsch positive Vorhersagen maßgeblich beeinflusst wird. Möglicherweise hat die bei allen drei Ausreißern ungewöhnliche arterielle Versorgungssituation auf diese Weise zu einer Veränderung der Tmax geführt, die die falsch positive Vorhersage zur Folge hat. In solchen Fällen sollte unser Vorhersage-Algorithmus zukünftig entweder nicht eingesetzt oder adaptiert werden. Praktisch vorstellbar wäre deshalb am ehesten, dass eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein müsste, bevor die in dieser Arbeit vorgeschlagene Methode zur Anwendung käme. Denkbar ist auch, dass neben einer erhöhten MTT auch angiographische Parameter berücksichtigt werden. Alternativ wäre es möglich, in Abhängigkeit vom Vorliegen verschiedener Parameter verschiedene mathematische Infarktgrenzendefinitionen zu verwenden. Die letztgenannte Option könnte dadurch erschwert werden, dass eine nichtlineare Beziehung zwischen Grad der Dispersion und ihrem Einfluss auf die Tmax besteht [63]. Auch die Betrachtung nur einer Schicht kann theoretisch zu scheinbar ungenauen Vorhersagen führen, auch wenn in dieser Arbeit kein starker Einfluss dieses Faktors auf das Gesamtergebnis nachgewiesen wird. Durch die Analyse von dreidimensionalen Datensätzen könnte zukünftig eine Beeinträchtigung durch diesen Faktor jedoch ausgeschlossen werden. Selten auftretende Bewegungsartefakte machen die Anwendbarkeit nicht generell, sondern nur im seltenen Einzelfall unmöglich. Generell ist die Beeinträchtigung durch Bewegungsartefakte eher als gering zu bezeichnen.

Die Anwendbarkeit der Grenzdefinition im CT-Verlaufsbild ist bei Ödemen und Kraniektomien im Infarktgrenzbereich eingeschränkt. Im Falle eines starken Ödems ist eine zusätzliche Betrachtung eines präinterventionellen Nativ-CTs im PACS notwendig, um die ödembedingte Positionsänderung des Kortexgewebes nachvollziehen zu können. Hyperdense Einblutungen im Grenzbereich erlauben keine Anwendbarkeit unserer Grenzdefinitionen im CT-Verlaufsbild. Aus pragmatischen Gründen werden die kortikalen Infarktgrenzen als Repräsentation des Infarktes gewählt. Diese Vereinfachung impliziert naturgemäß eine gewisse Irrtumswahrscheinlichkeit.

Vergleich mit anderen Vorhersagemodellen

Auch Vorhersagemodelle anderer Autoren umgehen die Verwendung von klassischen Schwellenwerten von präinterventionellen CT-Perfusionsparametern, indem sie die in der Nachbarschaft gemessenen Perfusionsparameterwerte zur Vorhersage der Infarzierung einer Region berücksichtigen. Flottmann [70] wandelt CT-Perfusionsparameterkarten über logistische Regression in statistische Infarktwahrscheinlichkeiten um. Er verwendet diese Wahrscheinlichkeiten anschließend, um die Infarktvolumina vorherzusagen, ohne dabei einen Schwellenwert zu verwenden. Die Vorhersagegenauigkeit dieses schwellenwertfreien Ansatzes vergleicht er mit der Vorhersagegenauigkeit klassischer, absoluter Schwellenwerte. Scalzo [67] entwickelt ein künstliches neuronales Netzwerk, um aus präinterventionellen perfusions- und diffusionsgewichteten MR-Bildern die Infarzierung im Verlaufsbild auf Voxelebene vorherzusagen. Hierbei verbessern Informationen aus benachbarten Voxeln den prädiktiven Wert seines Modells. Anders als wir arbeitet er jedoch mit MR-Bildern und kombiniert nicht zwei Parameter zu einem neuen Surrogatparameter. Ein solches künstliches neuronales Netzwerk kann den Einfluss verschiedener Faktoren analysieren und in das Vorhersagemodell miteinbringen. Auch unser Modell könnte hierdurch optimiert werden, indem Informationen zur Kollateralisierung und zur Thrombuslage in einem solchen künstlichen neuronalen Netzwerk berücksichtigt werden. Anders als bei unserem Verfahren erfolgt die Markierung der Infarktgrenze in allen anderen gefundenen Studien manuell. Friedrich [71] verwendet zur Objektivierung bei der Detektion ischämischer Hypodensitäten den Alberta Stroke

Program Early CT Score (ASPECTS). Zur Steigerung der Reliabilität erfassen zwei Neuroradiologen die Infarktgröße je dreimal unabhängig voneinander. Das Mittel aus diesen sechs Messungen wird dann als die tatsächliche Endinfarktgröße verwendet. Dennoch bleibt eine solche Vorgehensweise weniger objektiv als unser Verfahren, in dem eine mathematische, eventuell auch automatisiert zu erfassende, Grenzdefinition verwendet wird. Wie in unserer Studie schreibt Albers [53] Blutungsgebiete im Grenzbereich dem Gebiet des Infarktes zu. Austein [55] schließt nur sekundäre Blutungen (ECASS-Klassifikation) mit ein. Anders als in unserer Studie wird der Umgang mit Ödemen und Kraniektomien in keiner der Publikationen explizit diskutiert bzw. beschrieben. Da diese jedoch die Größenmessung massiv beeinflussen und im Sinne eines sehr starken Störfaktors wirken können, ist dies ein klarer Vorteil unserer Methodik. In der vorliegenden Arbeit werden CT-Perfusionsschnittbilder und CT-Verlaufsschnittbilder durch die Verwendung von Kreisringsegmenten in anatomische Übereinstimmung gebracht. Friedrich [71] geht hier anders vor. Er fusioniert mit der Software "iPlaan Cranial 3.0" zusätzlich ein natives präinterventionelles CT-Bild mit dem Verlaufsbild. Somit bringt er die unterschiedlichen Kippebenen von CT-Perfusion und CT-Verlaufsbildgebung in Übereinstimmung. Hierdurch kann er kontrollieren, dass nur die Bereiche im Verlaufs-CT in die Größenmessung miteinbezogen werden, die in der Perfusionsbildgebung analysiert werden.

6.3 Schlussfolgerung

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode erlaubt für Infarkte, die die Größe eines Gefäßterritoriums nicht überschreiten, eine benutzerunabhängige Vorhersage der Grenzen des infarzierten Parenchyms. Da Infarkte dieser Größe den Großteil aller Schlaganfälle ausmachen, liefert unsere Methode für die klinische Praxis eine wertvolle Information für die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung einer Thrombektomie.

Der geringe prädiktive Wert unserer Methode für Infarkte die die Größe des Mediaterritoriums übersteigen ist möglicherweise auf das komplexere Infarktgeschehen dieser Infarkte mit ungewöhnlicher Verschlusslokalisation, komplexer Kollateralversorgung und dem potentiell zweiseitigen Infarktablauf zurückzuführen. Durch die Mitberücksichtigung angiographischer Faktoren könnte der prädiktive Wert für größere Infarkte gesteigert und der gefundene nichtlineare Vorhersagefehler eliminiert werden. Die Betrachtung nur einer Schicht beeinträchtigt die Vorhersagegenauigkeit nicht stark. Durch die Aufnahme von 3D-Datensätzen könnte unser Vorhersagemodell jedoch noch weiter verfeinert werden. Unsere Methode ist benutzerunabhängig einsetzbar. Die mathematischen Infarktgrenzendefinitionen sind zudem genauer als eine rein visuelle Analyse von CT-Schnittbildern. Der Vorteil unserer Methode im Vergleich zu absoluten Schwellenwerten liegt in ihrer Robustheit gegenüber lokalen Veränderungen und interindividuellen Variationen der zerebralen Perfusion. Unsere Vorhersagemethode kann deshalb zur Standardisierung der CT-Perfusion beitragen.

Aus diesem Grund sollten unsere mathematischen Infarktgrenzendefinitionen weiterentwickelt werden. Dabei könnte der Einfluss von Verschlusslokalisation, Kollateralversorgung und Infarktgröße analysiert und im Vorhersagemodell berücksichtigt werden. Die Art der Fragestellung und der Datenausgabe von *ECCET* eignet sich ideal für die Optimierung durch maschinelles Lernen.

7 Abkürzungsverzeichnis

[a.u.]	Arbitrary Units	Loess	(Regression) locally weighted scatterplot smoothing
ACI	Arteria carotis Interna	M1	M1 Segment der Arteria cerebri media=Sphenoidales Segment
ACM	Arteria cerebri media	M2	M2 Segment der Arteria cerebri media=Inselsegment
ADP	Adenosindiphosphat	М3	M3 Segment der Arteria cerebri media, Verlauf entlang des Operculums
AIF	Arterielle Inputfunktion	MEDICO	Das im UKD verwendete Krankenhausinformations- und kommunikationssystem
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score	[min]	Minuten
АТР	Adenosintriphosphat	[ml]	Milliliter
Carotis-T-	arotis-T- erschluss Verschluß der A. carotis interna am Übergang zur A. cerebri media und A. cerebri anterior	MRT	Magnetresonanztomographie
Verschluss		MRP	MR-Perfusion
CBF	Cerebral blood flow [a.u]	МТТ	Mean transit time [s]
CBV	Cerebral blood volume [a.u]	PACS	Picture Archiving and Communication System
ст	Computertomographie	PET	Positronen-Emissions- Tomographie

СТА	CT-Angiographie (computertomographische Angiographie)	PSD	Post Stroke Depression
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie	rCBF	relative CBF [%]
ECASS Klassifikation	CT-based classification of Postthrombolysis brain haemorrhagic transformations of the European Cooperative Acute Stroke Study	ROI	Region of Interest (für die Auswertung besonders relevante Bildbereiche)
[HU]	Hounsfield units	[s]	Sekunden
i.v.	intravenös	Tmax	Zeitpunkt des Maximums der Restfunktion [s]
IQA	Interquartilsabstand	UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

[1] H. Sliwka, B. Kraus, W. Kaisers, A. Beck, B. Turowski

A new algorithm for the detection of irreversibly damaged ischemic brain parenchyma as an alternative to classical visual threshold analysis. Predictive value of the gradient of Tmax/ CBV between neighbouring regions . in: Clin Neuroradiol (submitted for publication in march 2018, not published yet)

[2] R.L. Sacco, et al., (2013); An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, in: *Stroke*, 44 S. 2064-2089.

[3] M.F. Bähr, Michael (2003); Duus' neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Funktion, Klinik S. 447-470.

[4] S.S. Rathore, et al., (2002); Characterization of Incident Stroke Signs and Symptoms: Findings From the Atherosclerosis Risk in Communities Study, in: *Stroke*, 33 S. 2718-2721.

[5] P. Heuschmann, et al., (2010); Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland, in: *Aktuelle Neurologie*, 37 S. 333-340.

[6] I. European Registers of Stroke, et al., (2009); Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century, in: *Stroke*, 40 S. 1557-1563.

[7] C. Yu, et al., (2015); Sex Differences in Stroke Subtypes, Severity, Risk Factors, and Outcomes among Elderly Patients with Acute Ischemic Stroke, in: *Front Aging Neurosci*, 7 S. 174.

[8] M.A. Busch, et al., (2013); [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination

Survey for Adults (DEGS1)], in: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56 S. 656-660.

[9] M. Schulte-Altedorneburg, D. Bereczki, (2014); [Post-stroke depression], in: *Orv Hetil*, 155 S. 1335-1343.

[10] S. Matsuzaki, et al., (2015); The relationship between post-stroke depression and physical recovery, in: *J Affect Disord*, 176 S. 56-60.

[11] P. Verpillat, et al., (2015); A chart review of management of ischemic stroke patients in Germany, in: *J Mark Access Health Policy*, 3 S.

[12] S. Evers, (2001); Predicting the cost of hospital stay for stroke patients: the use of diagnosis related groups, in: *Health Policy 61 (2002)* S. 21–42.

[13] A. Gustavsson, et al., (2011); Cost of disorders of the brain in Europe 2010, in: *Eur Neuropsychopharmacol*, 21 S. 718-779.

[14] P. Heesoo Joo, Mary G. George, MD, MSPH, Jing Fang, MD, and Guijing Wang, PhD, (2014); A literature review of indirect costs associated with stroke, in: *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, S. 1753–1763.

[15] C. MJ., (2010); The Cerebral Circulation - Control of Cerebral Blood Flow., in: *San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences*, S. Chapter 5.

[16] D. Liang, et al., (2007); Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling, in: *Neurosurg Focus*, 22 S. E2.

[17] J.M. Simard, et al., (2007); Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications, in: *The Lancet Neurology*, 6 S. 258-268.
[18] K. Sleiman, et al., (2013); Acute cerebrovascular incident in a young woman: Venous or arterial stroke? - Comparative analysis based on two case reports, in: *Pol J Radiol*, 78 S. 70-78.

[19] C. Xing, et al., (2012); Pathophysiologic cascades in ischemic stroke, in: *Int J Stroke*, 7 S. 378-385.

[20] E.H. Lo, et al., (2003); Mechanisms, challenges and opportunities in stroke, in: *Nat Rev Neurosci*, 4 S. 399-415.

[21] H.D. H. Becker, H. Hacker and A. Pencz (1979); CT- Fogging Effect with Ischemic Cerebral Infarcts, in: *Neuroradiology* 18 S. 185-192

[22] B.K.S.a.L.S. J Astrup, (1981); Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra p. 723- 725, in: *Stroke A Journal of Cerebral Circulation*, S.

[23] M. Paciaroni, et al., (2009); The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities, in: *Eur Neurol*, 61 S. 321-330.

[24] B.K. Menon, et al., (2015); Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy, in: *Stroke*, 46 S. 1453-1461.

[25] J. Emberson, et al., (2014); Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials, in: *The Lancet*, 384 S. 1929-1935.

[26] R. Bhatia, et al., (2010); Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action, in: *Stroke*, 41 S. 2254-2258.

[27] S.M. Mishra, et al., (2014); Early reperfusion rates with IV tPA are determined by CTA clot characteristics, in: *AJNR Am J Neuroradiol*, 35 S. 2265-2272.

[28] J.P. Broderick, et al., (2013); Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke, in: *N Engl J Med*, 368 S. 893-903.

[29] C.S. Kidwell, et al., (2013); A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke, in: *N Engl J Med*, 368 S. 914-923.

[30] A. Ciccone, et al., (2013); Endovascular treatment for acute ischemic stroke, in: *N Engl J Med*, 368 S. 904-913.

[31] O.A. Berkhemer, et al., (2015); A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke, in: *N Engl J Med*, 372 S. 11-20.

[32] M. Goyal, et al., (2015); Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke, in: *N Engl J Med*, 372 S. 1019-1030.

[33] B.C. Campbell, et al., (2015); Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection, in: *N Engl J Med*, 372 S. 1009-1018.

[34] J.L. Saver, et al., (2015); Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke, in: *N Engl J Med*, 372 S. 2285-2295.

[35] T.G. Jovin, et al., (2015); Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke, in: *N Engl J Med*, 372 S. 2296-2306.

[36] A.J. Yoo, et al., (2012); Infarct volume is a pivotal biomarker after intraarterial stroke therapy, in: *Stroke*, 43 S. 1323-1330.

[37] Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, (2015); Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 S. 8-9.

[38] K.M. FARGEN, (2016); A review of the evidence supporting physiologic imaging versus strict time criteria in managing acute ischemic stroke, in: *ENDOVASCULAR TODAY* 15 S. 72-74.

[39] F. Scalzo, et al., (2015); Data science of stroke imaging and enlightenment of the penumbra, in: *Front Neurol*, 6 S. 8.

[40] B.C. Campbell, et al., (2015); Imaging selection in ischemic stroke: feasibility of automated CT-perfusion analysis, in: *Int J Stroke*, 10 S. 51-54.

[41] J. Sobesky, (2015); Leaving the black box approach: individualized prediction of recanalization benefit by advanced imaging in acute stroke, in: *J Cereb Blood Flow Metab*, 35 S. 1396.

[42] W.J. Powers, et al., (2015); 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, in: *Stroke*, 46 S. 3020-3035.

[43] S.J. Warach, et al., (2016); Acute Stroke Imaging Research Roadmap III
Imaging Selection and Outcomes in Acute Stroke Reperfusion Clinical Trials:
Consensus Recommendations and Further Research Priorities, in: *Stroke*, 47
S. 1389-1398.

[44] H.L. Gill, et al., (2014); Complications of the endovascular management of acute ischemic stroke, in: *Vasc Health Risk Manag*, 10 S. 675-681.

[45] G. Stotts, et al., (2017); Defining the Role of the Stroke Physician During Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke, in: *Stroke*, 48 S. 805-807.

[46] S.D. Lavine, et al., (2016); Training guidelines for endovascular stroke intervention: an international multi-society consensus document, in: *Neuroradiology*, 58 S. 537-541.

[47] B. Turowski, P. Schramm, (2015); An Appeal to Standardize CT- and MR-Perfusion, in: *Clin Neuroradiol*, 25 Suppl 2 S. 205-210. [48] N. Yassi, et al., (2013); Prediction of poststroke hemorrhagic transformation using computed tomography perfusion, in: *Stroke*, 44 S. 3039-3043.

[49] B.K. Menon, et al., (2013); Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke, in: *J Cereb Blood Flow Metab*, 33 S. 365-371.

[50] D.S. Liebeskind, A.V. Alexandrov, (2012); Advanced multimodal CT/MRI approaches to hyperacute stroke diagnosis, treatment, and monitoring, in: *Ann N Y Acad Sci*, 1268 S. 1-7.

[51] Y.W. Lui, et al., (2010); Evaluation of CT perfusion in the setting of cerebral ischemia: patterns and pitfalls, in: *AJNR Am J Neuroradiol*, 31 S. 1552-1563.

[52] Q. Qi, et al., (2016); Evaluation of CT Perfusion Biomarkers of Tumor Hypoxia, in: *PLoS One*, 11 S. e0153569.

[53] G.W. Albers, et al., (2016); Ischemic core and hypoperfusion volumes predict infarct size in SWIFT PRIME, in: *Ann Neurol*, 79 S. 76-89.

[54] J.D. Christopher d'Esterre, et al. (2015); Quality of CT Perfusion Imaging Thresholds for Infarct and Penumbra in the Acute Ischemic Stroke Setting: An Updated Systematic Reviewin: *Stroke. 2015*, 46 S.

[55] F. Austein, et al., (2016); Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy, in: *Stroke*, 47 S. 2311-2317.

[56] J.M. Gidday, (2006); Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance, in: *Nat Rev Neurosci*, 7 S. 437-448.

[57] K. Kitagawa, et al., (1990); 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain, in: *Brain Research*, 528 S. 21-24.

[58] K. Pong, (2004); Ischaemic preconditioning: therapeutic implications for stroke?, in: *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 8 S. 125-139.

[59] A.K. Chaubey, (2016); Comparison of The Local and Global Thresholding

Methods in Image Segmentation, in: *World Journal of Research and Review* (*WJRR*), 2 S. 1-4.

[60] J.W. Krakauer, (2007); The complex dynamics of stroke onset and progression, in: *Curr Opin Neurol* 20 S. 47-50.

[61] B.C. Campbell, et al., (2011); Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core, in: *Stroke*, 42 S. 3435-3440.

[62] J.M. Olivot, et al., (2009); Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke, in: *Stroke*, 40 S. 469-475.

[63] F. Calamante, et al., (2010); The physiological significance of the time-tomaximum (Tmax) parameter in perfusion MRI, in: *Stroke*, 41 S. 1169-1174.

[64] E. Feldmann, B.E. Skolnick, Cerebral hemodynamics, autoregulation, and blood pressure management, in: *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 8 S. 176-182.

[65] A.M. Boers, et al., (2013); Automated cerebral infarct volume measurement in follow-up noncontrast CT scans of patients with acute ischemic stroke, in: *AJNR Am J Neuroradiol*, 34 S. 1522-1527.

[66] B. Turowski, (2007); Untersuchung zur Erfassung zerebraler Zirkulationsstörungen nach Subarachnoidalblutung - Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Neuroradiologie der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf

[67] F. Scalzo, et al., (2012); Regional prediction of tissue fate in acute ischemic stroke, in: *Ann Biomed Eng*, 40 S. 2177-2187.

[68] V. Novotny, et al., (2017); Acute cerebral infarcts in multiple arterial territories associated with cardioembolism, in: *Acta Neurol Scand*, 135 S. 346-351.

[69] H.J. Wittsack, et al., (2008); CT-perfusion imaging of the human brain: advanced deconvolution analysis using circulant singular value decomposition, in: *Comput Med Imaging Graph*, 32 S. 67-77.

[70] F. Flottmann, et al., (2017); CT-perfusion stroke imaging: a threshold free probabilistic approach to predict infarct volume compared to traditional ischemic thresholds, in: *Sci Rep*, 7 S. 6679.

[71] B. Friedrich, et al., (2014); Fate of the penumbra after mechanical thrombectomy, in: *AJNR Am J Neuroradiol*, 35 S. 972-977.

9 Anhang

Pseudonym [Nummer]	Vorher- sagte Größe [ROIs]	Tatsächli- che Größe [ROIs]	Differenz aus tatsäch- licher und vorherge- sagter Größe [ROIs]	Geschlecht [m, w]	Alter [Jahre]
1	45	50	5	w	49
2	23	12	-11	m	78
3	23	24	1	w	75
4	55	56	1	w	73
5	32	10	-22	m	66
6	28	40	12	m	75
7	13	15	2	w	77
8	38	43	5	m	60
9	5	25	20	w	85
10	7	18	11	w	69
11	8	0	-8	m	69
12	11	0	-11	w	87
13	42	33	-9	m	65
14	37	42	5	w	75
15	45	58	13	m	64
16	90	25	-65	m	58
17	18	55	37	m	84
18	0	18	18	w	72

19	36	30	-6	w	85
20	14	9	-5	m	83
21	38	48	10	w	90
22	8	9	1	m	91
23	16	24	8	m	77
24	5	0	-5	w	53
25	5	0	-5	w	76
26	0	12	12	w	47
27	40	48	8	w	77
28	50	40	-10	w	79
29	13	35	22	w	81
30	18	16	-2	w	61
31	0	0	0	w	84
32	11	15	4	m	63
33	0	0	0	w	68
34	11	10	-1	m	75
35	10	53	43	m	63
36	7	5	-2	m	55
37	0	0	0	w	78
38	0	0	0	w	88
39	8	5	-3	m	58
40	22	33	11	m	76
41	0	0	0	m	67
42	30	16	-14	w	89
43	9	5	-4	m	73
44	45	68	23	w	79
45	34	38	4	m	73
46	9	5	-4	m	69
47	0	0	0	w	51

48	10	8	-2	w	82
49	12	13	1	w	62
50	24	60	36	w	89
51	0	11	11	m	72
52	0	9	9	m	68
53	0	43	43	w	69
54	72	26	-46	m	79
55	6	0	-6	m	75
56	10	0	-10	w	85
57	0	0	0	m	77
58	21	22	1	m	77
59	48	50	2	w	84
60	9	7	-2	w	75
61	27	5	-22	w	88
62	8	23	15	w	64
63	8	0	-8	w	77
64	48	50	2	m	53
65	5	0	-5	m	81
66	31	34	3	w	64
67	14	10	-4	m	77
68	5	40	35	w	70
69	0	0	0	m	52
70	22	46	24	w	93
71	0	0	0	m	64
72	0	0	0	w	86
73	43	48	5	m	49
74	5	0	-5	w	85
75	58	0	-58	w	77
76	8	0	-8	w	84

77	0	0	0	m	43
78	20	0	-20	m	72
79	0	0	0	w	81
80	0	0	0	w	103
81	0	0	0	m	74
82	0	0	0	m	61
83	57	0	-57	m	76
84	6	0	-6	w	77
85	5	0	-5	w	84
86	13	0	-13	m	54
87	62	0	-62	w	71
88	0	0	0	w	66
89	0	0	0	w	83
90	10	0	-10	w	69
91	10	0	-10	w	90
92	15	0	-15	m	75
93	5	0	-5	w	71
94	0	0	0	w	75
95	6	0	-6	w	77
96	5	0	-5	m	74
97	11	0	-11	w	83

Tabelle 10: Patientenbezogene Ergebnisdaten.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Bernd Turowski, der meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Ich möchte mich ganz herzlich für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Herrn Dr. Wolfgang Kaysers vom Zentralbereich Bioinformatik und Biostatistik (CBiBs) des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ) danke ich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Modellierung des Vorhersagemodells.

Nicht minder aufreibend waren die vergangenen Jahre für meine Familie, die dieses Werk in allen Phasen mit jeder möglichen Unterstützung bedacht hat. Meiner Mutter, meinem Vater und ganz besonders meinem Bruder Richard Sliwka danke ich ganz herzlich für die Unterstützung.