

Aus dem Institut für Neuroradiologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Schramm

Multiparametrische GLM-basierte Schlaganfallvorhersage auf
Voxelebene. Entwicklung, Test und Validierung eines
Vorhersagemodells

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

Vorgelegt von

Tobias Schäfer

aus Essen

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. André Kemmling
 2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Schmidt
- Tag der mündlichen Prüfung: 20.09.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.09.2023

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

I ZUSAMMENFASSUNG

Multiparametrische, GLM-basierte Schlaganfallvorhersage auf Voxel Ebene. Entwicklung, Test und Validierung eines Vorhersagemodells

Fragestellung:

Die Thrombektomie beim proximalen akuten Hirnarterienverschluss ist inzwischen die leitliniengerechte Therapie der ersten Wahl. Es besteht hohe Evidenz für einen klinischen Vorteil, wenn Patienten nach den Gold-Standard Selektionskriterien der multimodalen CT-Bildgebung ausgewählt werden. Grenzfallindikationen bestimmen - nach wie vor - häufig den klinischen Alltag der Schlaganfalltherapie. Multiparametrische voxelbasierte Schlaganfallvorhersage bietet heute die Möglichkeit, das quantitative Outcome des Hirninfarkts zu modellieren. Nach ersten vielversprechenden Vorhersageergebnissen mit generalisierten linearen Modellen (GLM) widmet sich diese Arbeit der Entwicklung, dem Test und der Validierung eines multiparametrischen voxelbasierten Schlaganfallvorhersagemodells auf Grundlage eines GLM-Algorithmus. Die präsentierte Arbeit dient als „Proof of concept“: Das Vorhersagemodell soll in Erweiterung zu den gültigen Leitlinien der Schlaganfalltherapie eine patientenspezifische Therapieentscheidung auch außerhalb der bisher validierten Zeitfenster unterstützen.

(1) Ziel der Arbeit ist, die Entwicklung und Validierung eines voxelbasierten multivariaten Vorhersagemodells, das den Hirninfarkt beim akuten Hirnarterienverschluss in Abhängigkeit von Zeit und Therapie-Szenario berechnet und vorhersagt.

(2) Ziel ist es, den quantitativen Nutzen einer Thrombektomie auf Grundlage des multivariaten Modells im spezifischen Einzelfall sicher vorherzusagen.

Methode:

Es wurden anonymisierte Datensätzen von vier großen deutschen Schlaganfallzentren retrospektiv gescreent und 161 Patienten mit einem Erstereignis eines proximalen Hirnarterienverschluss (M1/M2 Verschluss der A. cerebri media) eingeschlossen. Voraussetzung war ein einheitliches multimodales CT-Bildgebungsprotokoll. Ein GLM-Vorhersagemodell wurde auf Grundlage der Bildgebung bei Erstkontakt in der Notaufnahme (Admission-Bildgebung) und anhand früher Verlaufskontrolle (Follow-up

Bildgebung) trainiert. Neben den voxelbasierten Parametern der CT-Perfusion wurde das GLM mit klinischen Patientendaten, statistisch-empirischen Daten und Zeitintervallen der Behandlung trainiert.

Ergebnisse:

Das durchschnittliche beobachtete Infarktvolumen des gesamten Patientenkollektives misst 68.2 ± 79.4 ml. Die Infarktwahrscheinlichkeiten wurden mittels GLM für das gesamte Voxel-Kollektiv der CT-Bildgebung aller Patienten berechnet. Das durchschnittliche Infarktvolumen unserer Vorhersage liegt bei 68.2 ± 58.5 ml. Durch die ROC-curve-Analyse der binären GLM-Infarktwahrscheinlichkeiten wurde eine *Area under the curve* von 0.85 ± 0.07 erreicht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen beobachtetem und vorhergesagtem Infarktvolumen in allen 161 Patientenfällen beträgt 0.844 ($P < 0.0001$). In einer Anwendung des Modells konnten wir bestätigen, dass der Rekanalisierungsstatus und die verstrichene Zeit bis zur Rekanalisierung maßgeblichen Einfluss auf das finale Infarktvolumen haben. Es konnte gezeigt werden, dass der Rekanalisierungsstatus das Infarktvolumen - mit deutlichem Abstand vor anderen Parametern - beeinflusst. Auch im dynamischen Anwendungsfall zur Vorhersage von Therapieszenarien und deren Outcome zeigte der GLM-Algorithmus im Durchschnitt zuverlässige und genaue Ergebnisse. Wir konnten den Therapieeffekt einer Thrombektomie mit fortlaufender Zeit quantifizieren und zeigen, dass der Therapieeffekt über die Zeit abnimmt. 9 bis 11 Stunden nach Onset konnten wir im Durchschnitt noch einen relevanten Therapieeffekt für eine erfolgreiche Rekanalisierung berechnen. Nach 15 Stunden lag der Therapieeffekt unabhängig vom Rekanalisierungsstatus kleiner 5%.

Schlussfolgerung:

Das vorgestellte multiparametrische Vorhersagemodell wird vielen Anforderungen zeitgemäßer Infarktvorhersage gerecht. Die Vorhersageergebnisse des GLM sind unter kontrollierten Bedingungen präzise und homogen. Eine Risiko-/Nutzen-Abwägung und die Therapieentscheidung kann auch im Einzelfall durch ein voxelbasiertes Modell unterstützt werden. Das Modell zeigt den klinischen Nutzen einer erfolgreichen Thrombektomie im Durchschnitt auch 9 bis 11 Stunden nach Symptombeginn und erweitert das leitliniengerechte Thrombektomie-Intervall im Einzelfall deutlich.

II INHALTSVERZEICHNIS

I	Zusammenfassung	3
II	Inhaltsverzeichnis.....	5
III	Abkürzungen	8
IV	Tabellenverzeichnis.....	9
V	Abbildungsverzeichnis.....	9
1	Einleitung	10
1.1	Schlaganfall	12
1.1.1	Definition und Einteilung.....	12
1.1.2	Ätiologie.....	12
1.1.3	Epidemiologie	12
1.2	Bildgebung beim akuten Schlaganfall	13
1.2.1	MRT.....	13
1.2.2	CT	13
1.2.3	CT-Perfusion (CTP).....	14
1.3	Therapiemöglichkeiten und Intervention	15
1.3.1	Grundlagen der Indikation zur Thrombektomie	16
1.3.2	Patientenselektion für die Thrombektomie abweichend von „Goldstandard“-Kriterien	17
1.4	Infarktvorhersage - Ein Ausblick	19
1.4.1	Modalität der Bildgebung.....	20
1.4.2	CTP-Postprocessing	21
1.4.3	Der multiparametrische Ansatz.....	21
1.4.4	Generalized linear model (GLM)	22
1.5	Hypothesen	23
1.6	Ziel der Arbeit.....	24

2	Patienten und Methoden.....	25
2.1	Theoretische Aspekte zur voxelbasierten Vorhersage des Hirninfarkts.....	25
2.1.1	Core und Penumbra im Vorhersagemodell.....	25
2.1.2	Threshold und Penumbra.....	26
2.1.3	Limitierung der Perfusions-Thresholds	28
2.2	Vorteil fortlaufend skaliertter Infarktwahrscheinlichkeiten	31
2.3	Zusammenfassung der Methodik	33
2.4	Das Patientenkollektiv.....	34
2.5	Das Bildgebungsprotokoll	35
2.6	Der Bildbe- und -verarbeitungsprozess im Core-Lab	35
2.7	Parameter der Infarktwahrscheinlichkeit = die Variablen der GLM-Vorhersage	38
2.7.1	Die Predictor-/Inputvariablen des Modells.....	38
2.7.1.1	Perfusions- und Clustermaps der CT-Perfusion.....	39
2.7.1.2	INDET-Karte (indeterminate delay)	39
2.7.1.3	GM-Probap - A priori Wahrscheinlichkeit für Verteilung und Ischämietoleranz grauer und weißer Substanz	39
2.7.1.4	ProbMCA - A priori Infarktwahrscheinlichkeit.....	40
2.7.1.5	Allgemeine Patientendaten	40
2.7.1.6	TO-TA und TO-RECA - Die Zeitvariablen.....	40
2.7.1.7	Der Rekanalisierungsstatus.....	41
2.7.2	Zusammenfassung Inputvariablen	41
2.7.3	Response variable - Der voxelspezifische Endpunkt	42
2.8	Das GLM in der Vorhersage des Infarktvolumens.....	43
2.9	Statistische Analyse	44
3	Ergebnisse	47
3.1	Das Patientenkollektiv.....	47
3.2	Die Infarktvorhersage des GLM	49
3.2.1	Die GLM-Koeffizienten.....	49

3.2.2	Ergebnisse der GLM-Vorhersage	51
3.2.3	GLM-Vorhersage des Infarktprogresses	53
3.3	Anwendung der GLM-Vorhersage.....	53
3.3.1	Infarktvorhersage in Abhängigkeit der T_0 - T_{Reca}	54
3.3.2	Infarktvorhersage in Abhängigkeit des RECA-Status.....	56
3.3.3	Odds Ratios der Infarktvorhersage.....	58
3.3.4	Individualisierte Infarktprädiktion.....	59
4	Diskussion.....	62
4.1	Status quo.....	62
4.2	Ergebnisse	65
4.3	Limitierungen der Methode	67
5	Schlussfolgerung	69
VI	Glossar.....	70
VII	Literatur.....	71
VIII	Danksagung.....	85

III ABKÜRZUNGEN

A1/A2	Abschnitte der Arteria cerebri anterior
AHA	American Heart Association
ANN	Artificial neural network
CBF	Cerebrales Blutvolumen
CBV	Cerebraler Blutfluss
CT	Computertomograph(-ie)
CTP	CT-Perfusion
ESS	European Stroke Scale
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
GLM	Generalized linear model (engl.) Generalisiertes Lineares Modell (dt.)
HU	Hounsfield-Skala
i.v.	Intravenös
i.a.	Intraarteriell
M1/M2/ M3	Abschnitte der Arteria cerebri media
MRT	Magnetresonanztomograph(-ie)
MTT	Mean transit time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
P1/P2	Abschnitte der Arteria cerebri posterior
ROI	Region of Interest
SVM	Support Vector Machine
TTP	Time to peak

IV TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Rekanalisierungstaus - der TICI-Score	41
Tabelle 2	Zusammenfassung der Inputvariablen des Modells	42
Tabelle 3	Charakteristika des Patientenkollektivs	48
Tabelle 4	Koeffizienten der jeweiligen Input-Variable	50

V ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	CT-Perfusion: Zeit-Dichte-Kurven	14
Abbildung 2	Golstandard zur Patientenselektion für die Thrombektomie	17
Abbildung 3	Infarktkern und Penumbra in Abhängigkeit vom Therapieerfolg.....	25
Abbildung 4	Fortlaufende Infarktwahrscheinlichkeit vs. Thresholding - Ein Beispiel.....	30
Abbildung 5	Möglichkeiten der Infarktvorhersage auf Grundlage fortlaufend skalierten Infarktwahrscheinlichkeiten	32
Abbildung 6	Predictor-/Inputvariablen und Response Variable des GLM	38
Abbildung 7	Verteilung und Genauigkeit der vorhergesagten Infarktvolumina	51
Abbildung 8	Vorhersage vs. reales Infarktvolumen	52
Abbildung 9	Infarktwahrscheinlichkeit (in % der Hemisphäre/Milliliter) abhängig von der Zeit T_0-T_{Reca} = Onset to Recanalization	53
Abbildung 10 A/B	Vorhersage des Infarktprogresses in Abhängigkeit der T_0-T_{Reca} für das Kollektiv TICI 0-2a (A) und TICI 2b-3 (B)	55
Abbildung 11	Vorhersage des Infarktvolumens in Abhängigkeit der T_0-T_{Reca} für TICI 0-2a (A) und TICI 2b-3 (B) unter wechselndem Rekanalisierungsstatus (RECA 1/RECA 0)	57
Abbildung 12	Odds Ratio (OR) für ein erwartetes Infarktvolumen <50ml.	58
Abbildung 13	Beispiel einer individualisierten Infarktprädiktion	59
Abbildung 14	Beispiel einer individualisierten Infarktprädiktion in Abhängigkeit vom Rekanalisierungsstatus	60

In Deutschland belegt der Schlaganfall seit Jahren die vorderen Plätze der Todesursachenstatistiken. Aufgrund der demographischen Entwicklung geht man in Zukunft von stetig steigenden jährlichen Inzidenzraten aus. (93) Leitliniengerecht besteht inzwischen sehr gute Evidenz für den Nutzen einer medikamentösen, intravenösen Lysetherapie binnen 4,5h (in selektierten Fällen 4,5-9h) und bei proximalen Hirnarterienverschlüssen für eine endovaskuläre Rekanalisierung binnen 6h mittels Thrombektomie (in selektierten Fällen >6h). (79) Jeder Therapieentscheidung ist eine Bildgebung des Kopfes vorangestellt, diese erfolgt heute vielerorts am CT. (72)

Die Verwendung der multimodalen Computertomographie mit CT-Perfusion (CTP) hat sich in der Schlaganfalldiagnostik etabliert. (3, 96) Einzelne, dabei gewonnene Parameter korrelieren mit dem Infarktkern (kritische Hypoperfusion im cerebralen Blutvolumen, CBV), dem Areal eines wahrscheinlichen Infarkts. Das *tissue-at-risk* entspricht der Penumbra (kritische Hypoperfusion durch verzögerte Anflutung der mean-transit-time, MTT, time-to-peak, TTP oder cerebralen Blutfluss, CBF), dem Areal eines Infarkts im Falle ausbleibender Rekanalisierung. (82, 102) Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurden randomisierte Studien durchgeführt, die zeigen sollten, ob eine gezielte Patientenauswahl für spezielle therapeutische Verfahren innerhalb (19, 31, 54) oder außerhalb (65) bekannter Zeitfenster auf Grundlage der CT-Perfusionsbildgebung möglich ist.

Schon zu Beginn der 2000er Jahre stellt die quantitative CT-basierte Infarktvorhersage einen vielversprechenden Ansatz dar. (48) Durch eine erweiterte Bildgebung soll eine höhere Individualisierung der Therapie erzielt werden, Risiko und Nutzen besser abschätzbar und der Therapieerfolg individuell maximiert werden. (27, 42, 48, 87)

Zum besseren Verständnis der Evolution des Schlaganfalls hat sich eine modellhafte Betrachtung von Infarktkern, Penumbra und benigner Oligämie etabliert. (102) Die gewonnenen Perfusionsmaps werden voxelweise untersucht und zugeordnet. Es haben sich je gewonnenem Perfusionsparameter am CT kritische Schwellenwerte (engl. *thresholds*) gefunden, die Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit einer Infarzierung geben können. (2, 102) Die Bildbeurteilung und Klassifizierung anhand von einzelnen Schwellenwerten ist

nicht ohne Schwächen und übersimplifiziert die tatsächlichen pathophysiologischen Zustände der sich entwickelnden Infarktläsion. (78)

Einfachen Korrelationsmodellen der Statistik oder anderen Anwendungen aus dem Feld der künstlichen Intelligenz (KI) gelangen die Integration und Gewichtung mehrerer kritischer Parameter sowie die Verwendung fortlaufend skalierten, klinisch wie bildgebender Parameter im Bereich der Schlaganfallvorhersage. (78) Trotz großer Bemühungen, die Evolution des Schlaganfalls in einem Modell abzubilden und so ein tieferes Verständnis ggf. klinische Relevanz zu entwickeln, fanden bisher kaum Ansätze den Weg in die Klinik. (98)

Die Thrombektomie beim proximalen akuten Hirnarterienverschluss ist inzwischen die leitliniengerechte Therapie der ersten Wahl mit höchster Evidenz. (73, 79) Dennoch sind Grenzfälle der Indikationsstellung im Klinikalltag häufig. Ein patientenspezifisches bildbasiertes Verständnis von Infarkt und Penumbra im zeitlichen Verlauf (= Infarktvorhersage) könnte die Indikationsstellung zur Thrombektomie in Grenzfallsituationen erweitern. (5) Hierfür dient die präsentierte Arbeit als „Proof of concept“, nämlich die Entwicklung und Validierung eines multiparametrischen, voxelbasierten Vorhersagemodells beim akuten Hirnarterienverschluss, das die Evolution der Infarktläsion abhängig von Zeit und Rekanalisierungsstatus abbildet und eine individuelle Therapieentscheidung zur Thrombektomie innerhalb und außerhalb der aktuell gültigen Zeitfenster simulieren kann und stützt.

1.1 SCHLAGANFALL

1.1.1 DEFINITION UND EINTEILUNG

Der Schlaganfall beschreibt ein fokales (oder globales) neurologisches Defizit auf Grundlage einer Durchblutungsstörung des Gehirns. (93) Die Symptome bestehen 24 Stunden oder länger und sind potenziell tödlich. Der ischämische Schlaganfall ist ausschließlich vaskulärer Genese. (72, 93) Er entsteht auf Grundlage von thrombembolischen, mikroangiopathischen, hämodynamischen Mechanismen oder kryptogen. (26) In etwa 45 % der ischämischen Schlaganfälle ist das Stromgebiet der A. cerebri media isoliert oder zumindest mitbetroffen. (81, 100) Der Schweregrad eines Schlaganfalls kann anhand klinischer Untersuchungen ermittelt werden. International anerkannt sind Punkte-Scores wie der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) oder der ESS (European Stroke Scale). Auch Punktescores, die den Schlaganfall nach Gesichtspunkten der Bildgebung (z.B. ASPECT) einteilen, werden verwendet. (79)

1.1.2 ÄTIOLOGIE

Vom Schlaganfall oder Hirninfarkt spricht man bei einem akuten neurologischen Defizit auf Grundlage eines Verschlusses eines arteriellen hirnversorgenden Gefäßes. (8) Der Schlaganfall ist entweder ischämischer (Verschluss) oder hämorrhagischer Genese (Blutung etc.). 85% der Schlaganfälle sind ischämisch: auf Grundlage von kardiogenen Embolien (30%), Mikro- oder Makroangiopathien (50%) oder aufgrund seltener Ursachen wie Koagulopathien (20%). (8)

1.1.3 EPIDEMIOLOGIE

In Deutschland belegt die Todesursache „Schlaganfall“ seit Jahren die vorderen Plätze der Todesursachenstatistiken. (13) Im Jahr 2011 lag der Schlaganfall auf Platz sechs, unter anderem hinter Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen. (90) Der Schlaganfall gilt als häufigste Ursache erworbener Behinderungen in Deutschland. (36) Über die Hälfte aller erstmaligen Schlaganfälle ereignet sich im höheren Lebensalter mit über 73 Jahren. (37) Die direkten Kosten für die medizinische Versorgung von Patienten mit dem Erstereignis eines Schlaganfalls lagen in Deutschland im Jahr 2004 bei ungefähr 7 Milliarden Euro. (50)

Aufgrund der demographischen Entwicklung geht man von zukünftig deutlich steigenden Inzidenzraten aus. (95)

1.2 BILDGEBUNG BEIM AKUTEN SCHLAGANFALL

Zu Beginn einer jeden Schlaganfallbehandlung steht neben Anamnese und klinischer Untersuchung des Patienten eine schnelle und aussagekräftige Bildgebung des Gehirns. Diese erfolgt - je nach Verfügbarkeit und Fragestellung - mittels CT, seltener MRT. Folgende Anforderungen werden an die Bildgebung gestellt: (51, 55, 76)

1. Unterscheidung zwischen Hirninfarkt und Hirnblutung
2. Darstellung der hirnversorgenden Gefäße / des Thrombus
3. Abbildung des Gewebestatus (Perfusions- und Diffusionsdefizit) hiermit:
4. Abbildung des „tissue at risk“

1.2.1 MRT

Die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung (DWI) stellt zurzeit die sensitivste und spezifischste Bildgebung zur Darstellung des akuten Infarktes wenige Minuten nach seinem Auftreten dar. (55) Kombiniert mit einer MR-Perfusionsbildgebung lässt sich das „tissue at risk“ von bereits infarziertem Gewebe abgrenzen. (7) Im Rahmen derselben MRT-Untersuchung liefert die MR-Angiographie Informationen über Lokalisation und Ausmaß des Gefäßverschlusses. Über die GRE-Sequenz (gradient-recalled echo) kann eine intrazerebrale Blutung ausgeschlossen werden. (46)

1.2.2 CT

Das multimodale CT macht es möglich, die vier zentralen Fragen nach Blutung, Darstellung des Thrombus, der Perfusion und der Penumbra innerhalb von wenigen Minuten zu klären. (55, 57, 57, 75) Zur Differenzierung zwischen Infarktkern und Penumbra ist die CT-Perfusion sehr hilfreich. (51, 57) Das nativ CT wird in der Routinebildgebung des akuten Schlaganfalls zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung und zum Erkennen eines ischämischen

Infarktes z.B. vor rt-PA-Lyse verwendet (46, 56); es erkennt Blut mit einer sehr hohen Sensitivität. (46)

1.2.3 CT-PERFUSION (CTP)

Die CTP-Bildgebung erlaubt eine schnelle, nicht-invasive, quantitative Darstellung der zerebralen Perfusion. Nach i.v.-Gabe eines nicht-ionisierenden, iodierten Kontrastmittelbolus verfolgt das CT den Bolus durch die Gefäße des Kopfes. Veränderungen der Signalstärke des Bolus sind proportional zur Konzentration des Kontrastes an der jeweiligen Stelle. (39) An- und Abfluten des Kontrastmittels lassen sich graphisch in Zeit-Dichte-Kurven darstellen:

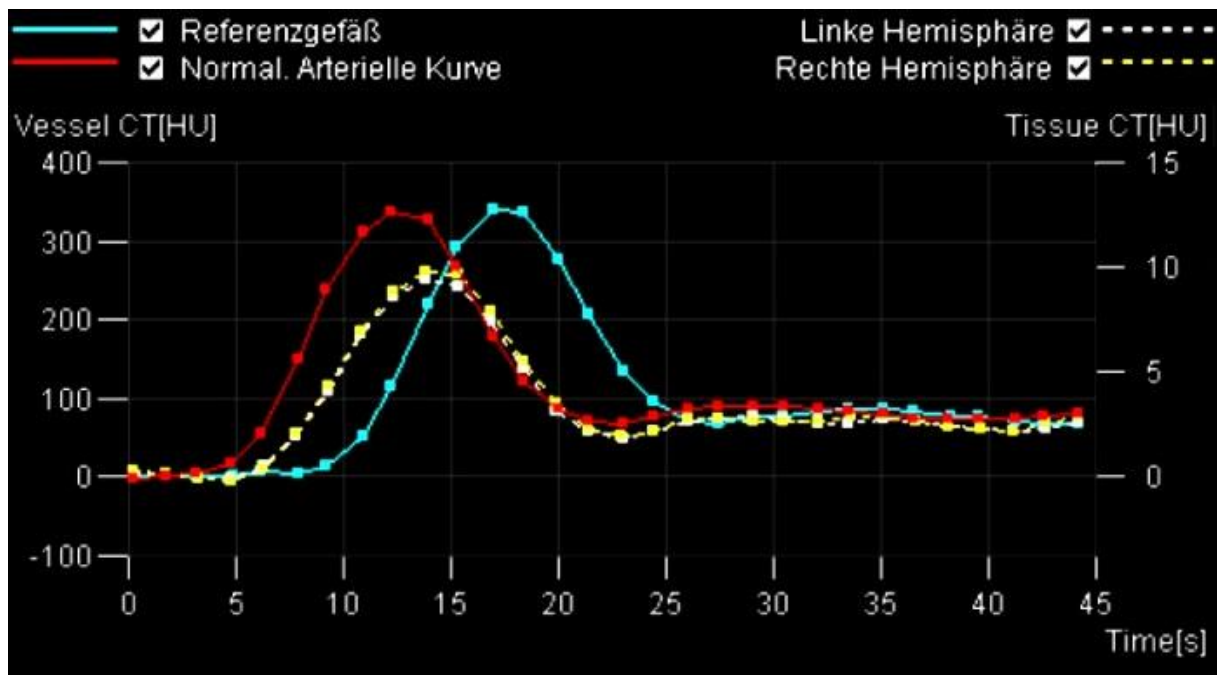


ABBILDUNG 1 CT-PERFUSION: ZEIT-DICHTE-KURVEN (aus Vortrag Kemmling, DGNR 2014 (1))

Welcher Algorithmus welche und wie viele Perfusionsparameter zur Verfügung stellt, kann mit dem Hersteller des CT-Gerätes variieren. Folgende gängige Perfusionsparameter werden durch die Software errechnet:

- MTT (mean transit time): Die mittlere Transitzeit bildet die Differenz zwischen arteriellem An- und venösem Abfluss des Kontrastmittels ab.

- CBV (cerebral blood volume): Das zerebrale Blutvolumen bildet das Blutvolumen pro Gehirnmasseinheit ab. (4-6 ml / 100g)
- CBF (cerebral blood flow): Der zerebrale Blutfluss bildet das Volumen des Blutflusses pro Gehirnmasseinheit ab. (50-60 ml / 100 g/min)
- TTP (time to peak) Die TTP bildet die Zeit zwischen Gabe des Kontrastmittels und dem jeweiligen Konzentrationsmaximum eines jeden Voxels ab.
- Tmax (time to maximum): Mittels Dekonvolution bearbeitete TTP (ähnlich TTP); gibt Informationen über den Kollateralstatus.

Das zerebrale Blutvolumen (CBV) ist definiert als das absolute Volumen fließenden Blutes in einem definierten Areal des Gehirns. Die Einheit des CBV lautet: ml/100g und beträgt unter physiologischen Bedingungen in der grauen Substanz 4-6 ml/100g. (51, 56) Der zerebrale Blutfluss (CBF) beschreibt das Blutvolumen, das ein definiertes Hirnareal pro Zeiteinheit durchfließt. Die Einheit des CBF lautet: ml/100g/min und nimmt unter physiologischen Bedingungen in der grauen Substanz Werte zwischen 50 ml und 60 ml/100g/min an. (51) Der zerebrale Blutfluss (CBF) lässt sich aus dem Quotienten von zerebralem Blutvolumen (CBV) und mean transit time (MTT) errechnen. (56) Die mean transit time (MTT) beschreibt die durchschnittliche Durchgangszeit des Blutes in einem definierten Hirnareal. Sie wird in Sekunden gemessen und beschreibt die Zeit zwischen arteriellem Einfluss und venösem Ausfluss. (51, 56)

1.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN UND INTERVENTION

Die individuell optimale Behandlungsstrategie für jeden Schlaganfallpatienten zu finden, ist die zentrale Aufgabe der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Die Evolution des Schlaganfalls ist multifaktoriell bedingt. (5, 99) Neben patientenspezifischer Variablen wird die Schwere der Erkrankung und das Ausmaß der Folgeschäden entscheidend durch das Erreichen einer schnellstmöglichen Reperfusion beeinflusst. Kann eine Reperfusion erzielt werden, kann Hirngewebe gerettet werden. Ein Infarkt ist Endpunkt und Zeichen fehlender Rekanalisierung. (98)

Den modernen Bildgebungsverfahren kommt eine Schlüsselfunktion bei der verlässlichen Auswahl von Patienten und bei der Wahl der Therapie zu. (30, 75, 78, 83, 110) Die akute klinische Beeinträchtigung bleibt dabei die wegweisende Grundlage der Behandlungsstrategie. (32)

1.3.1 GRUNDLAGEN DER INDIKATION ZUR THROMBEKTOMIE

Die Indikation zur Thrombektomie wird grundsätzlich interdisziplinär (Neurologie/Neuroradiologie) gestellt. Dabei wird aufgrund von vielen patientenspezifischen Variablen schnellstmöglich eine binäre (ja/nein) Therapieentscheidung herbeigeführt. Profitiert der Patient von einer Thrombektomie und willigt ein, wird diese durchgeführt. Die Parameter, die für eine Thrombektomie sprechen, orientieren sich an den Einschlusskriterien der neueren randomisierten Studien der letzten 5 Jahre. Diese konnten eindeutig einen Vorteil für die Thrombektomie im vorderen Stromgebiet zeigen. Daher wurden diese Erkenntnisse in aktuellen Leitlinien umgesetzt. (79)

Die Haupteinschlusskriterien der randomisierten Studien (MRCLEAN (25), ESCAPE (28), SWIFT PRIME (85), EXTEND-IA (11), REVASCAT (43), THRACE (9)) stützen sich primär auf das Vorhandensein eines Verschlusses großer Hirnarterien im vorderen Stromgebiet (d.h. distale Karotis/ICA, M1 Mediahauptstamm, proximaler M2 Mediahauptast) bei Patienten mit einem relevanten fokal neurologischen Defizit (NIHSSS>5) und einem Symptombeginn unter 6 h. Das Ausmaß des frühen Infarkts im CT (ASPECT Score) in der akuten Bildgebung betrifft damit hauptsächlich „mittelgroße bis kleine“ frühe Infarktläsionen (ASPECTS 6-10).

In dieser Patientengruppe erfolgt die Thrombektomie mit höchstem Evidenzniveau und mit einer außerordentlich niedrigen Number Needed to Treat von 2,6 entsprechend der HERMES Metaanalyse der randomisierten Studien. (32, 85) Das Patientenkollektiv, das diese „Goldstandard“-Kriterien zur Thrombektomie erfüllt, entspricht der Mehrheit der behandelten Fälle. Es findet sich weitgehend in der Leitlinie für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls wieder. (79)

„Goldstandard“-Kriterien der Patientenselektion für die Thrombektomie mit Benefit:

- a) Akuter Hirnarterienverschluss im vorderen Stromkreislauf:
 - distale Karotis, M1/M2 Hauptmediaäste
- b) Relevantes neurologisches Defizit:
 - NIHSS >5
- c) Mittleres bis kleines Ausmaß des frühen Infarkts:
 - ASPECTS 6-10
- d) Zeitfenster Symptombeginn:
 - < 6h

ABBILDUNG 2 GOLSTANDARD ZUR PATIENTENSELEKTION FÜR DIE THROMBEKTOMIE (VGL. LEITLINIE AKUTTHERAPIE DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS 2021)

1.3.2 PATIENTENSELEKTION FÜR DIE THROMBEKTOMIE ABWEICHEND VON „GOLDSTANDARD“-KRITERIEN

Abweichend von den oben beschriebenen Goldstandard-Kriterien gibt es weitere Patientenkollektive, die von einer Thrombektomie profitieren können. Diese sind im Folgenden zusammengefasst dargestellt:

1) Mittel- bis leichtgradiges neurologisches Defizit: NIHSS <6

Bei Vorliegen eines proximalen Hirnarterienverschlusses und mittelgradiger bis leichter Symptomatik (NIHSS 0-5) ist die Prognose für den Patienten durch protrahierte Hirninfarzierung ungünstig. (15, 33, 107) Ein niedriger NIHSS-Score ist ein unzuverlässiger Prädiktor für den Gefäßstatus. (58) 18% aller Patienten mit NIHSS 0-4 und 39% mit NIHSS 5-8 haben einen proximalen Hirnarterienverschluss. (35) Aus diesem Grund wird bei jeder Ausprägung eines akuten neurologischen Defizits eine Gefäßdarstellung in der Schnittbilddiagnostik angefordert. Eine Fülle an Daten nach Kohortenstudien, Metaanalysen und insbesondere Subgruppenanalysen nach randomisierten i.v. Thrombolyse-Studien der Vergangenheit zeigen eindeutig, dass diese Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes klinisches Outcome haben, dass die Durchführung

einer Thrombektomie sicher ist und mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem besseren Outcome einhergeht. (8, 19, 20, 36, 68, 102) Randomisierte Studien hierzu sind aktuell in Planung. Die Leitlinie der DGN 2015 enthält zu diesem Patientenkollektiv keine spezifischen Empfehlungen. Aktuelle Guidelines der AHA 2018 befürworten die Thrombektomie (3.7.6, Class IIB Recommendation). (74) Patienten mit einem mittel- bis leichtgradigen neurologischen Defizit (NIHSS 0-5, insbesondere mit fluktuierender Symptomatik) bei gleichzeitigem proximalem Hirnarterienverschluss werden daher nach interdisziplinärer Abwägung selektiv einer Thrombektomie zugeführt.

2) **Großes Ausmaß** des frühen Infarkts: ASPECTS 0-5

Oben genannte randomisierte Studien zeigen eindeutig einen Vorteil für Patienten mit kleinem bis mittelgroßem frühen Infarktödem. (30) Posthoc Subanalysen dieser Untersuchungen sowie retrospektive Studien zeigen zusätzlich einen Vorteil durch eine Thrombektomie bei ausgedehntem frühen Infarktödem (ASPECTS 0-5) in Bezug auf Mortalität und ein funktionelles klinisches Outcome. (20, 81) Dies ist möglicherweise bedingt durch die Vermeidung eines malignen Hirnödems bei gleichzeitigem niedrigem endovaskulärem Risiko (geringe Blutungskomplikationen). Aktuelle Leitlinien empfehlen daher die Durchführung der Thrombektomie trotz ausgedehnten frühen Infarktes (ASPECTS <5) nur nach Abwägung bei ausgewählten Patienten (z.B. junges Alter, relevantes tissue-at-risk im multimodalen CT). (71, 73) Eine randomisierte multizentrische Studie (Tension Trial) für dieses Patientenkollektiv wurde 2018 begonnen. Eine Minderheit der Patienten mit proximalem Hirnarterienverschluss und großem frühen Infarkt (niedrigem ASPECTS) wird daher nach interdisziplinärer Abwägung einer Thrombektomie zugeführt. Mehrere Untersuchungen evaluieren aktuell den Effekt der Thrombektomie bei niedrigem ASPECTS (Tension, Telsa, In extremis).

3) Zeitfenster von Symptombeginn bis Behandlung **jenseits** 6h:

Die neuesten randomisierten Studien aus 2018 (DEFUSE3 (5), DAWN (69)) zeigen mit höchster Evidenz einen Nutzen der Thrombektomie für Patienten im Zeitfenster 6-16h bzw. 6-24h nach Symptombeginn. Voraussetzung ist eine gezielte Patientenselektion (schwer

betroffene Patienten mit distalem Karotis- oder proximalem Mediaverschluss, jedoch ohne ausgedehnten frühen Infarkt bei relevantem tissue-at-risk in der multimodalen CT-Bildgebung). Das Patientenkollektiv mit Symptombeginn jenseits von 6h betrifft eine Minderheit der behandelten Fälle, die Indikationsstellung orientiert sich an den Leitlinien für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. (73, 79)

4) Thrombektomie bei **sehr alten Patienten** > 85 Jahre

Das absolute Patientenalter eignet sich nach aktueller Datenlage grundsätzlich nicht als hartes Entscheidungskriterium für die Thrombektomie. Das Patientenalter (biologisches Alter) ist ein weicher, modulierender Faktor innerhalb des multivariaten Problems der Entscheidungsfindung. Metaanalysen randomisierter Studien zeigen eindeutig einen Vorteil durch die Thrombektomie bei ausgewählten Patienten auch in hohem Alter. (29) Aus diesem Grund empfehlen aktuelle Leitlinien der DGN, das Patientenalter nicht als hartes Entscheidungskriterium für die Thrombektomie heranzuziehen. (71) Patienten in hohem Lebensalter werden in Bezug auf ihr biologisches Alter bewertet und nicht von einer Thrombektomie ausgeschlossen. Diese Forderung schlägt sich in der aktuellen Leitlinie für die Akuttherapie des Schlaganfalls 2021 nieder, hier wird auch für Patienten > 80 Jahre die individuell bestmögliche Therapie gemäß aktueller Studienlage gefordert. (79)

1.4 INFARKTVORHERSAGE - EIN AUSBLICK

Die Kriterien des „Goldstandards“ zur Thrombektomie geben Orientierung zur Therapieentscheidung. Darüber hinaus gibt es dennoch Patienten, die von einer Intervention profitieren. (65) Dieses Kollektiv - oft Grenzfälle unter Anwendung der bestehenden Kriterien - sicherer zu identifizieren, ist erstrebenswert und Ziel von Infarktvorhersagemodellen. (78)

Im klinischen Alltag fallen diese Grenzfallindikationen zur Thrombektomie oft heterogen aus, da sie sich maßgeblich auf die Expertise des Stroke-Triage-Teams vor Ort stützen. Dieses Problem wird auch in Zukunft nicht vollständig durch umfassende Studien gelöst

werden können. Nicht für alle erdenklichen Grenzfallsituationen kann eine randomisierte Studie durchgeführt werden, um die jeweilige Evidenz von Zeitpunkt und Methode zu belegen. Dennoch ist der Versuch einer Annäherung an das jeweils komplexe Krankheitsbild erstrebenswert. Vorhersagemodelle können hier helfen, die Evolution des Hirninfarkts modellhaft nachzuvollziehen und ggf. klinisch relevant vorherzusagen. Ein bildbasiertes Infarktvorhersagemodell, welches viele patienten-spezifische Variablen berücksichtigt (wie z.B. Hirnperfusion, Größe des frühen Infarkts, Rekanalisierung, Zeit zur Rekanalisierung, Patientenalter, Schwere der Symptomatik, etc.) könnte auch in Grenzfallsituationen den möglichen Nutzen einer Thrombektomie vorhersagen und die Indikation im Einzelfall rechtfertigen. (78)

Binnen Minuten ließe sich in der Akutsituation der Effekt in Milliliter Hirnvolumen, welches noch durch eine Intervention gerettet werden kann, messen (=quantifizieren). Die Quantifizierung des Therapieeffekts (Thrombektomie) könnte neben den üblichen o.g. Parametern bei Grenzfällen therapieentscheidend berücksichtigt werden. Dieser Idee folgend wurde das in dieser Arbeit verwendete Infarktvorhersagemodell entwickelt und im Rahmen dieser Dissertation getestet.

Bisher arbeiteten Studien zu neuen Ansätzen der Segmentierung und Infarktvorhersage mit kleinen Fallzahlen. Die Kollektive stellten sich inhomogen in Ätiologie, Lokalisation und Behandlung dar. Rekik et al. stellen 2012 (78) in einer umfassenden Metanalyse fest, dass Schlaganfallvorhersagestudien, die auf Grundlage menschlicher Daten arbeiten im Median 19 Fälle berücksichtigten. Laut den Autoren könnten Evidenz und Vergleichbarkeit allein durch größere, homogenere Studienpopulationen deutlich gesteigert werden.

1.4.1 MODALITÄT DER BILDGEBUNG

In der klinischen Routine der Schlaganfalldiagnostik wird eine Minderdurchblutung des Gehirns durch moderne CT- oder MRT-Bildgebung abgebildet. Klinische Studien konnten zeigen, dass eine verlängerte Tmax-Zeit mit der Größe des finalen Infarktes korreliert. (70) Der klinisch-praktische Einsatz der Perfusionsbildgebung am CT oder MRT ist trotzdem schwierig und führt zu inhomogenen Ergebnissen. (98) Trotz vielfältiger Ansätze und

intensiver Forschung der letzten Jahre ist die Evolution des Schlaganfalls und die damit verbundene Vorhersage noch schlecht verstanden. Es besteht die Gefahr, sich zu früh auf vereinfachende Algorithmen zu verlassen. (78)

Die Bildgebung früherer Forschung zum Schlaganfall erfolgte häufig am MRT. (17, 18) Im klinischen Alltag hingegen ist eine Bildgebung am CT deutlich verbreiteter. Da CT-Scanner flächendeckend und vielerorts 24h verfügbar sind, erfreut sich das CT im Bereich der Forschung zunehmender Beliebtheit. (98)

Die Darstellung von Infarktkern und Penumbra im CT bzw. CTP hat sich deutlich verbessert, CTP-Bildgebung kann den quantitativen Effekt einer Behandlung abbilden. (88) CTP-Parameter, die den Infarktkern und *tissue-at-risk* am besten abbilden, sind seit einigen Jahren bekannt. (82, 102) Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurden große randomisierte Studien durchgeführt, die zeigen sollten, ob eine CT-basierte Patientenauswahl innerhalb (19, 31, 54) oder außerhalb (65) bekannter Zeitfenster der aktuellen Leitlinien möglich ist.

1.4.2 CTP-POSTPROCESSING

Das Errechnen der CT-Perfusionsmaps und -parameter wird durch verschiedene, herstellergebundene post-processing Algorithmen durchgeführt. Abels et al. verglichen 2010 die Delay-insensitive Dekonvolution, den maximum Slope-Ansatz und die delay-sensitiven Dekonvolution. (2) Es konnte zwar ein statistisch signifikanter Unterschied unter quantitativen Gesichtspunkten (Läsionsgröße) gezeigt werden, dennoch führten diese Ergebnisse zu derselben klinischen Entscheidung. (2, 4) Postprocessing Algorithmen stellen daher weiterhin Gegenstand laufender Forschung dar.

1.4.3 DER MULTIPARAMETRISCHE ANSATZ

Ungeachtet bisheriger Vorhersageerfolge am Tiermodell liegt die Vermutung nahe, dass der menschliche Schlaganfall von einigen *non-imaging* Parametern stärker als bisher angenommen beeinflusst wird. (94) Das multifaktorielle Geschehen außerhalb des Mismatch-Modells birgt in unseren Augen viel Potential. Vor allem den zeitlichen Verlauf des Schlaganfalls modellhaft aufzuarbeiten und die Entwicklung des Schlaganfalls zu

verschiedenen Zeitpunkten abbilden zu können, scheint erstrebenswert. (98) Die DIAS II Studie konnte zeigen, dass Patienten mit einer Behandlung im i.v.-Lyse-Fenster von 3-6 Stunden im Vergleich zu denen im Zeitfenster von 6-9 Stunden nach Symptombeginn gleich gute klinische Ergebnisse zeigen. Es scheint, dass es beim Schlaganfall weniger um eine generalisierbare Zeituhr geht, die das Outcome bestimmt, sondern vielmehr um ein individuelles, gewebespezifisches Zeitfenster eines jeden Patienten, in dem eine therapeutische Intervention erfolgen sollte. (31)

Mathematische Modelle wie die *support vector machine* (SVM), *artificial neuronal networks* (ANNs), *generalized linear models* GLMs etc. integrieren bei einem solchen multiparametrischen Ansatz die einzelnen Werte und helfen, das Zusammenspiel zu deuten. (104) Die Risikobewertung anhand eines statistischen Algorithmus wie das GLM ermöglicht eine Quantifizierung von restvitalen Gewebe. (106)

1.4.4 GENERALIZED LINEAR MODEL (GLM)

Ein *generalized linear model* (GLM) ist ein statistisches Modell. Ein statistisches Modell ist die Spezifikation einer Wahrscheinlichkeitsverteilung. Es gehen viele Regressionsanalysemodelle davon aus, dass Beobachtungen (Zielvariable) normalverteilt sind und dass die Mittelwerte in einer linearen Beziehung zu den Werten ihrer Kovariablen stehen. (67) Die meisten statistischen Methoden wie der T-Test, die einfache lineare Regression oder der Chi-Quadrat-Test gehen davon aus, dass jede neue Erkenntnis über das Verhalten eines Datensatzes unabhängig von den jeweils vorherigen/anderen ist. (10)

Nelder und Wedderburn definierten 1972 als erste die *generalized linear models* (GLMs). Sie stellen eine Verallgemeinerung des klassischen linearen Regressionsmodells in einer Regressionsanalyse dar. (67) Das Konzept der GLMs erlaubt es, sich besonders den statistischen Problemen zu nähern, die nicht normalverteilt sind, und diese trotzdem annähernd einfach - vergleichbar linearer Modelle - abzubilden. (59)

Ein neues Anwendungsgebiet der GLMs sind Langzeitstudien. Verschiedene Parameter eines Patientenkollektivs werden über einen längeren Zeitraum zu verschiedenen

Zeitpunkten gemessen und betrachtet. Korrelationen der einzelnen Parameter zueinander können über die Zeit abgebildet werden und Fehleinschätzungen aufgrund von Momentaufnahmen vermieden werden. (10) Aufgrund erster Ergebnisse der Anwendung einer GLM auf dem Gebiet der Infarktvorhersage von Wu et al. (103, 104, 106) haben wir uns ebenso zur Verwendung einer solchen im Rahmen dieser Arbeit entschieden.

Bisher konnte gezeigt werden, dass die Vorhersagegenauigkeit von Algorithmen in der Schlaganfallvorhersage gesteigert werden können, wenn:

- 1) die räumlichen Korrelation der Voxel zueinander berücksichtigt wird (68),
- 2) die statistische Informationen zur Infarktinzidenz einfließen (40),
- 3) klinische Daten wie Alter, Geschlecht oder der NIHSS einfließen (6)

1.5 HYPOTHESEN

Bisherige Modelle der Schlaganfallvorhersage berücksichtigen die dynamische und jeweils individuelle Evolution des Gewebeuntergangs nicht. (78) Wir wünschen uns, dass das Szenario einer erfolgreichen Thrombektomie versus Therapieversagen auf Grundlage der Bildgebung patientenspezifisch vorhergesagt werden kann, um dann (ergänzend zum Goldstandard) eine Patientenauswahl bei Grenzfallindikationen zu ermöglichen. Durch die Differenz dieser beiden Szenarien können wir das „Therapieziel“ des Neuroradiologen, das aktuell minderdurchblutete, aber noch vitale Areal, die Penumbra zeitabhängig quantitativ genau zu modellieren.

Hypothesen:

- Ein multiparametrisch trainiertes GLM-basiertes Schlaganfallvorhersagemodell ermöglicht die Berechnung der voxelspezifischen Infarktwahrscheinlichkeit beim akuten Hirnarterienverschluss in Abhängigkeit patientenspezifischer Variablen und des gewählten Therapie-Szenarios (Rekanalisierung vs. Gefäßverschluss).
- Das Modell ermöglicht die zeitabhängige Berechnung der dynamischen Entwicklung des ischämischen Hirninfarkts.

- Die patientenspezifische Vorhersage für das Szenario einer erfolgreich durchgeführten Therapie (Rekanalisierung durch Thrombektomie) vs. einer nicht erfolgreichen Therapie (permanenter Gefäßverschluss) kann durch das Modell präzise gelingen und den patientenspezifischen Therapienutzen messbar machen.

1.6 ZIEL DER ARBEIT

Ziel der Arbeit ist die Entwicklung, der Test und Validierung eines voxelbasierten, multiparametrischen Vorhersagemodells (GLM), welches beim akuten Hirnarterienverschluss die Vorhersage des Hirninfarkts auf Ebene individueller Hirnvoxel ermöglicht, und zwar patientenspezifisch in Abhängigkeit von a) der Zeit und b) des Rekanalisierungsstatus bzw. Therapieszenarios.

Unser Ziel ist es darüber hinaus, den quantitativen Nutzen der Thrombektomie im individuellen Einzelfall auf Basis eines multiparametrischen Algorithmus berechnen und vorhersagen zu können.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 THEORETISCHE ASPEKTE ZUR VOXELBASIERTEN VORHERSAGE DES HIRNINFARKTS

Als Grundlage der Hypothesen und Ziele der vorgelegten Arbeit werden zunächst in den folgenden Unterkapiteln die Grundbegriffe der Infarktvorhersage, gängige Verfahren, die von uns verwendete Daten, Bildgebungsmodalitäten und Besonderheiten der Methoden kritisch dargestellt.

2.1.1 CORE UND PENUMBRA IM VORHERSAGEMODELL

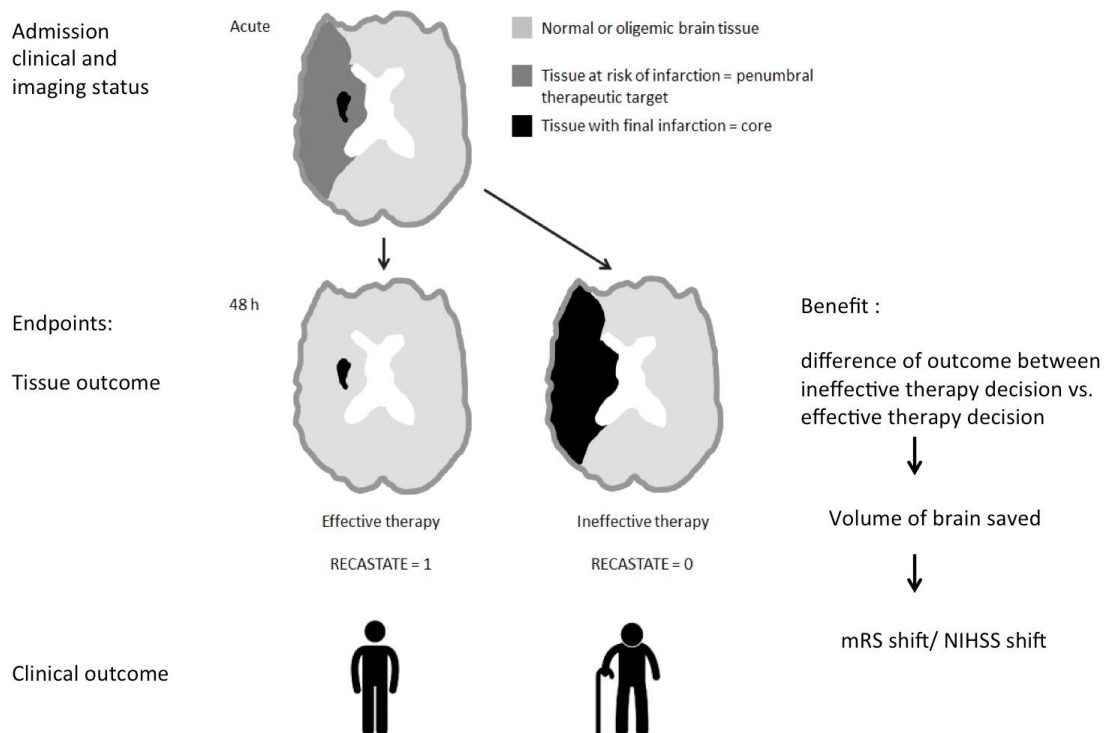


ABBILDUNG 3 INFARKTKERN UND PENUMBRA IN ABHÄNGIGKEIT VOM THERAPIEERFOLG (aus Vortrag Kemmling, DGNR 2014 (1))

Die grundsätzliche Idee der Infarktvorhersage wird in Abbildung 3 verdeutlicht. Durch die quantitative Messung des initialen Infarkts (core) in Milliliter in der Akutsituation und einer Vorhersage des Endinfarktes in Milliliter können mögliche Therapieszenarien modelliert werden. Für den Fall einer nicht-erfolgreichen Therapie (im Bild rechts) kann das virtuelle Szenario „Gefäß bleibt verschlossen“ (= RECASTATE 0) modelliert werden. Aus der Differenz

von Endinfarkt (im Follow-up) minus Core kann das Volumen der sogenannten „Penumbra“ errechnet werden. Dieses penumbrale Gewebe ist zu Beginn der Behandlung „at risk“, in Gefahr, jedoch noch nicht irreversibel geschädigt. Das Gewebe kann erhalten werden, wenn eine rekanalisierende Behandlung z.B. eine Thrombektomie erfolgreich durchgeführt wird. Erreicht man durch eine Thrombektomie die Wiederherstellung des physiologischen Blutflusses, gilt „Gefäß wieder offen“ (= RECASTATE 1). Das Gewebe der Penumbra erholt sich.

Ein hypothetisch perfektes Schlaganfallvorhersagemodell, auf dessen Grundlage eine Patientenauswahl möglich ist, quantifiziert zuverlässig die Penumbra und den therapeutischen Nutzen einer möglichen Therapie in Milliliter Hirnvolumen.

Das für die endovaskuläre Behandlung zugängliche Volumen der Penumbra, unser therapeutisches Ziel, ist definiert als das Volumen des vorhergesagten Endinfarkts im Falle einer wirksamen Therapie (Gefäßrekanalisierung) subtrahiert vom Gesamtvolumen des vorhergesagten Endinfarkts im Falle einer unwirksamen Therapie (permanenter Gefäßverschluss, in der Abbildung RECASTATE 0).

2.1.2 THRESHOLD UND PENUMBRA

Die bisherigen bildgebenden Modelle zum akuten Schlaganfall versuchen, das theoretische binäre Gewebeergebnis jedes Hirnvoxels (Infarkt vs. No-Infarkt) in Bezug auf zwei therapeutische Szenarien (vollständige Gefäßrekanalisierung vs. permanenter Verschluss) vorherzusagen. Das Volumen an gefährdetem / rettbarem Hirngewebe (Penumbra) dient als direkter Indikator für einen möglichen klinischen Nutzen und quantifiziert diesen. (47)

Der traditionelle bildgebende Ansatz zur Bestimmung des Volumens dieser Penumbra beruht auf der Quantifizierung des Infarktkerns und der des Gesamtumfangs der kritischen Ischämie. Diese werden durch Schwellenwerte von quantitativen Parameterkarten der Bildgebung definiert. Schwellenwertparameterkarten von MRT- oder CT-basierten Perfusionsbildern wurden als eine Methode zur Identifizierung des für den Infarkt bestimmten Gewebes eingeführt. (4, 101)

Um empirisch optimale Perfusionsschwellen für die rekanalisierungsabhängige Endinfarktvorhersage zu bestimmen, werden oft Referenzbildungsdaten von zwei Patientengruppen analysiert. (102) Patienten mit effektiver Therapie, d.h. erfolgreicher Rekanalisierung, versus Patienten mit ineffektiver Therapie, d.h. ohne Rekanalisierung. Um den optimalen Parameter und die jeweilige Perfusionsschwelle zu finden, die die Kernläsion vorhersagt, wird der Gewebeinfarkt nach erfolgreicher Rekanalisierung als Referenz für den Optimalfall = erfolgreiche Therapie verwendet. Dabei handelt es sich um eine Annäherung an die zum Zeitpunkt der Perfusionsbildung tatsächlich vorhandene Infarktkernläsion. Diese bleibt aus unserer Sicht letztlich aber unbekannt und wird auf diesem Weg nur indirekt abgeleitet.

Die endgültige Infarktläsion bei erfolgreich rekanalisierten Patienten wird dann als binär abhängige Variable verwendet. Die Voxelwerte der Perfusionsparameterkarten werden als unabhängige Variable für einen Bereich von stufenweise ansteigenden Schwellenwerten ermittelt und dann mittels ROC-Kurvenanalyse gegen das reale binäre Ergebnis getestet (d.h. bei jeder Schwelle werden die Voxel als Infarkt und No-Infarkt definiert und die Anzahl der positiven, wirklich negativen, falsch positiven und falsch negativen Voxel in Bezug auf das reale Ergebnis berechnet). In Analogie dazu wurden, um den optimalen Parameter und jeweiligen Schwellenwert, der das maximale Ausmaß des Gewebeinfarkts nach unwirksamer Therapie (d.h. keine Rekanalisierung) vorhersagt, zu finden, die endgültige Infarktläsion von Patienten mit permanentem Gefäßverschluss als binäre Ergebnisvariable verwendet. (47)

Bisherige Forschungsbemühungen ergaben zwei Schwellenwerte. (82, 102) Der eine Schwellenwert, der üblicherweise auf dem zerebralen Blutvolumen (CBV) oder MR-ADC-Karten basiert, definiert den Infarkt bei Rekanalisierung (RECASTATE 1). Der zweite Schwellenwert, der üblicherweise auf Perfusionsparametern der Bolusverzögerung wie Tmax oder MTT basiert, definiert den Infarkt bei permanentem Verschluss (RECASTATE 0). Die Differenz der beiden vorhergesagten Infarktergebnisse wird dann als Penumbra, als Risikogewebe definiert. (102)

2.1.3 LIMITIERUNG DER PERFUSIONS-THRESHOLDS

Die bisherigen Ansätze der bildbasierten Infarktvorhersage arbeiten vielfach mit Schwellenwerten, sogenannten Thresholds (86, 102), und allgemeinen Korrelationsmodellen der Statistik wie Astrup et al. (1981), Na et al. (2004), Olivot et al. (2009) und Shih et al. (2003). (78)

Einen einzigen Schwellenwert für die Voxelklassifizierung in Kern und Penumbra definieren zu können, suggeriert, dass es einen physiologischen "schalterartigen" Cut-off-Wert geben könnte, oberhalb oder unterhalb dessen sich Hirngewebe zum Infarkt entwickelt. (23) Schon seit Ende der 1990er Jahre werden Ergebnisse zu Perfusions- und Diffusionsthresholds am MRT publiziert. (80, 89, 92) Die Verwendung von Schwellenwerten (*thresholds*), die einfachste Form der Klassifikation eines Bildes / einer Parameterkarte, hat Schwächen. (99) Da das Thresholding einen einzelnen Parameter binarisiert, teilt es die Voxel auf der Basis des Rekanalisierungsstatus in idealisierte 100% oder 0% Infarktwahrscheinlichkeit ein. Es impliziert ein Präzisionsniveau der Vorhersage, das in den Quelldaten nicht vorhanden ist.

Es berücksichtigt keine multivariaten Störgrößen (*confounder*), die die Infarktwahrscheinlichkeit an einer bestimmten Stelle im Gehirn beeinflussen können. (17, 99) Die Festlegung einer Parameterschwelle, die die Kernläsion zum Zeitpunkt der Bildgebung definiert, erfordert idealerweise Referenzvoxeldaten von Folgeinfarktläsionen aus der momentanen und vollständigen Rekanalisierung zum Zeitpunkt der Bildgebung. Solche Daten sind jedoch praktisch nicht verfügbar, da die Rekanalisierung nach der Bildgebung mit variablen Zeitintervallen erfolgt.

Die Dichotomisierung des Perfusionsparameterbildes um einen vordefinierten Cut-off-Wert führt zu Informationsverlusten, da der kontinuierliche Perfusionsparameter in einen binären Zustand (Infarkt / kein Infarkt) überführt wird, und dieser Informationsverlust kann zu den derzeit genutzten, aber sehr unpräzisen Schätzungen des Infarktvolumens durch konventionelle Schwellenwerte führen. (23)

Ein Hirnvoxel mit abgesenktem Perfusionswert genau an einer vorher definierten Schwelle (ermittelt durch konventionelle ROC-Kurvenanalyse in Bezug auf das Gewebeergebnis) wird nur mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 50% einen Infarkt aufweisen; diese Wahrscheinlichkeit wird deutlich zunehmen (oder abnehmen), je weiter der Perfusionswert unter (oder über) dieser Schwelle liegt, das gesamte Infarktvolumen wird variieren.

Betrachtet man z.B. eine Population von 1.000 Voxeln, die ein Gesamtvolumen des gefährdeten Gewebes von 100 ml Gehirn definieren: Wenn alle Voxel eine verminderte Perfusion genau an der festgelegten Schwelle aufweisen, beträgt die Infarktwahrscheinlichkeit jedes Voxels etwa 50%. Nur 50 ml des gefährdeten Gewebes entwickeln sich dann zu einem Infarkt trotz eines Schwellenwerts, der 100 ml nahelegt. Wenn alle Voxel eine verminderte Perfusion weit unter dem festgelegten Schwellenwert aufweisen und die Infarktwahrscheinlichkeit jedes Voxels etwa 90 % beträgt, dann ergibt sich ein Infarktvolumen von 90 ml.

Betrachtet man z.B. eine theoretische Population von 1500 Voxeln, dessen Infarktwahrscheinlichkeiten exakt bekannt sind: 1000 Voxel weisen eine Infarktwahrscheinlichkeit von 80% auf, 400 von 50%, 100 von 10%. Ein Perfusionsparameterthreshold der nun einer 80% Infarktwahrscheinlichkeit entspricht ergibt ein Infarktvolumen von 800 Voxel, alle anderen Voxel mit darunter liegenden Infarktwahrscheinlichkeiten werden nicht berücksichtigt. Diese Information des ischämischen Zustands geht durch die grobe Binärisierung durch „Thresholding“ verloren, die nötige und mögliche Differenzierung individueller Infarktwahrscheinlichkeiten wird durch einen Threshold nicht abgebildet.

Unter Einbezug sämtlicher Voxelinfarktwahrscheinlichkeiten ergibt sich, dass die restlichen 400 Voxel zu 50% (=200 Voxel) und 100 Voxel zu 10% infarzieren. Das gesamte tatsächliche Infarktvolumen beträgt dann 1010 Voxel, ein erheblicher Unterschied zum Volumen nach binärer Voxelklassifikation durch Threshold. Abbildung 4 veranschaulicht den Unterschied eines Thresholds zur kumulativen Infarktwahrscheinlichkeit für die Berechnung des Infarktvolumens.

Perfusion parameter maps should be converted to discrete infarct probability. Simple thresholding not precise with loss of data and discriminative power.

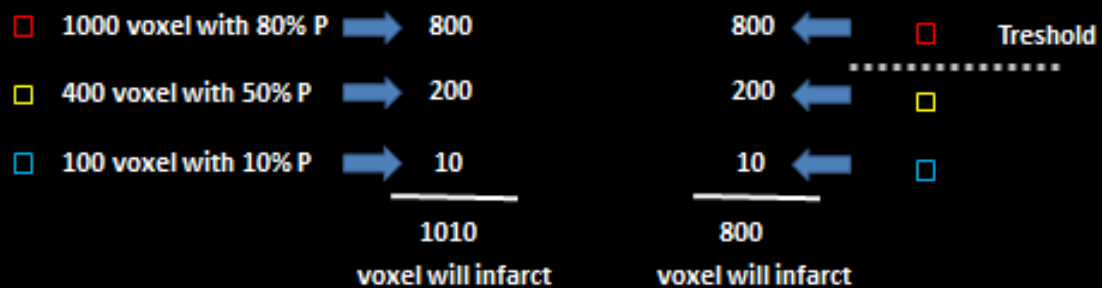


ABBILDUNG 4 FORTLAUFENDE INFARKTWAHRSCHEINLICHKEIT VS. THRESHOLDING - EIN BEISPIEL (aus Vortrag Kemmling, DGNR 2014 (1))

Neben dem absoluten Perfusionswert gibt es mehrere Faktoren, die unabhängig voneinander zur Infarktwahrscheinlichkeit bei jedem einzelnen Hirnvoxel beitragen. Die Bestimmung einer globalen Schwelle berücksichtigt nicht die heterogene Gewebeanfälligkeit, so wurden beispielsweise getrennte Schwellenwerte für die graue und weiße Substanz vorgeschlagen. (64) Darüber hinaus lässt ein globaler Schwellenwert Unterschiede zwischen den Patienten außer Acht, wie z.B. die Zeit vom Symptombeginn bis zur Bildgebung oder die Zeit von der Bildgebung bis zur Rekanalisierung. Es ist heute unstrittig, dass das Ausmaß der Ischämie zeitabhängig ist. Ein sehr niedriger Perfusionswert kann bei kurzen Rekanalisierungszeiten toleriert werden, kann aber bei späten Rekanalisierungszeiten zum Infarkt führen.

Die Beschreibung des Infarktes und der Penumbra mit Hilfe von Thresholds stellt sich heute mehr denn je inhomogen dar. (78) Dani et al. fanden 2012 auf Grundlage von Diffusions-/Perfusions-Thresholds 18 verschiedene Definitionen der Penumbra und 11 verschiedene Definitionen des Läsionskerns. (18) Trotz intensiver Bemühungen um verlässliche Schwellenwerte gilt weiterhin, dass Schwellenwerte für eine kritische Minderperfusion in Abhängigkeit von der Dauer des Gefäßverschlusses (34, 98) und vom Alter des Patienten

(17) deutlich variieren. Trotz fortwährender Versuche *single-thresholds* zu optimieren, ist es fraglich, wie sinnvoll ein einzelner Schwellenwert pro Parameter ist.

2.2 VORTEIL FORTLAUFEND SKALIERTER INFARKTWAHRSCHEINLICHKEITEN

Anstatt binäre Parameter-Schwellenwerte für die Infarktvorhersage zu verwenden, kann das Infarktvolumen aus der kumulativen voxelweisen Infarktwahrscheinlichkeit berechnet werden, die auf dem Konzept des Erwartungswertes in der probabilistischen statistischen Analyse basiert. (105) Dieser schwellenfreie Ansatz zur Bestimmung des Infarktvolumens hat mehrere Vorteile: Ein probabilistisches Vorhersagemodell wandelt die kumulative Wirkung mehrerer Faktoren auf das voxelweise Gewebeergebnis in ein einziges Bild der Infarktwahrscheinlichkeit um, ein Konzept, das bereits früher zur Untersuchung der physiologischen Heterogenität des Infarktrisikos bei Patienten mit und ohne i.v. rt-PA-Behandlung verwendet wurde. (103) Das gesamte vorhergesagte Infarktvolumen ist dann die Summe aller Per-Voxel-Infarktwahrscheinlichkeiten (z.B. die Summe aller Voxel mit einer Infarktwahrscheinlichkeit von 50% trägt 50% zum gesamten Infarktvolumen bei; alle Voxel mit 60% Wahrscheinlichkeit tragen 60% bei, usw.). Abbildung 5 verdeutlicht den Unterschied zwischen Single-Threshold und schwellenfreier Infarktwahrscheinlichkeit. Es ergibt sich mit letzterem (zeitabhängig) ein deutlich differenziertes Bild.

Ein multivariantes bildgebendes Modell, das klinische erhobene Patientendaten (z.B. NIHSS), Variablen der Zeit und des Rekanalisierungsstatus zur Vorhersage der Infarktwahrscheinlichkeit enthält, eröffnet die Möglichkeit einer dynamischen Abschätzung von Infarkt und rettbarem Gewebe im Kontext von a) der verstrichenen Zeit und b) des Rekanalisierungsstatus nach endovaskulärer Behandlung. Zur Quantifizierung der Penumbra, die das sich entwickelnde Infarktwachstum zwischen Bildgebung und Behandlung berücksichtigt, ist ein bildgebendes Modell für den Schlaganfall, das das Gewebeergebnis unter Berücksichtigung der Behandlungszeit schätzt, erstrebenswert. (44)

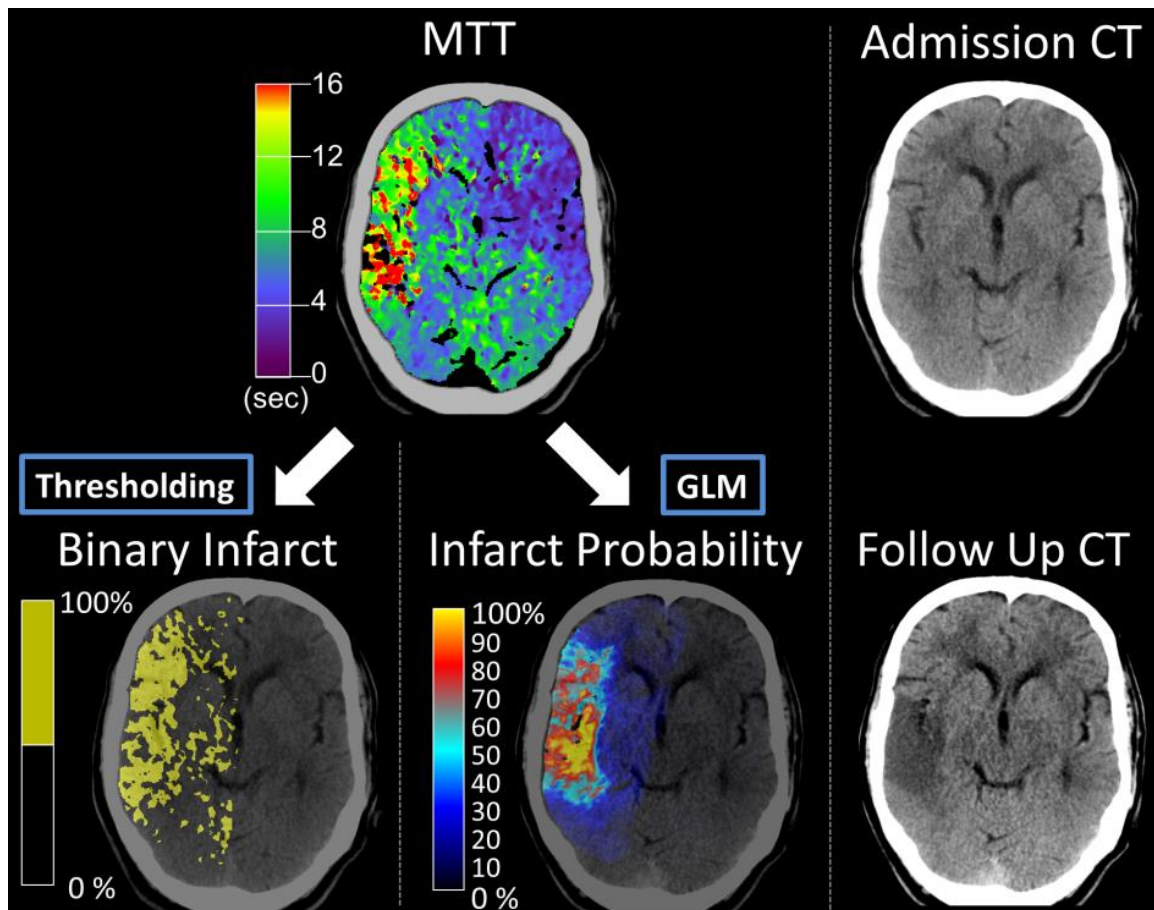


ABBILDUNG 5 MÖGLICHKEITEN DER INFARKTVORHERSAGE AUF GRUNDLAGE FORTLAUFEND SKALIERTER INFARKTWAHRSCHEINLICHKEITEN (aus Vortrag Kemmling, DGNR 2014 (1);Vgl. Flottmann & Brooks et al. 2017 (23))

Ein multivariantes CTP-basiertes Bildgebungsmodell für die Vorhersage voxelweiser Infarktwahrscheinlichkeiten könnte den Infarkt für zwei Rekanalisierungsszenarien zu unterschiedlichen Rekanalisierungszeiten vorhersagen. Szenario (1) vollständige Gefäßrekanalisierung versus (2) permanenter Gefäßverschluss. Die Penumbra könnte dann dynamisch durch die volumetrische Differenz des vorhergesagten Gewebeinfarkts mit permanenter Okklusion versus Rekanalisierung in einem gegebenen Zeitintervall vom Beginn an berechnet werden.

2.3 ZUSAMMENFASSUNG DER METHODIK

Auf Grundlage erster Ergebnisse von Wu et al. 2001, 2007 (105, 106) und Nguyen et al. 2008 (68) wurde in dieser Arbeit ein Generalisiertes Lineares Model (GLM) zu multiparametrischen Infarktvorhersage verwendet. Es wurden anonymisierte Patientendaten von 161 Patienten aus dem Zeitraum 09/2008 - 12/2012 mit einem proximalen Verschluss der A. cerebri media (MCA; M1-M2) und einer anschließenden endovaskulären Behandlung gescreent und erfasst. Die Bildakquise erfolgte nach einem festen Protokoll zu mehreren Zeitpunkten am CT. Zum Training des GLM haben wir die gängigen CT-Perfusionsparameter (18) um eine Vielzahl klinischer Informationen zum Gewebetyp (49), zur Gefäßanatomie, zur Ausprägung klinischer Symptome, zu Alter (18) und Geschlecht der Patienten und zu statistischen Infarktwahrscheinlichkeiten (104) ergänzt. Das GLM wurde bis dato erstmalig mit klinischen Patientendaten trainiert und dessen Vorhersageleistung getestet. Das Modell berücksichtigt den Rekanalisierungsstatus und die Zeitintervalle im Verlauf der Behandlung aller Patienten lückenlos. Eine dynamische Infarktvorhersage in Abhängigkeit von der Rekanalisierungszeit soll dadurch ermöglicht werden.

Das trainierte GLM wurde zur Vorhersage der multivariaten Infarktwahrscheinlichkeit pro Hirnvoxel eingesetzt (im Gegensatz zur herkömmlichen Klassifikation einzelner Voxel auf Grundlage von univariaten Parameter cut-offs / thresholds). Durch die kumulative Summation aller Infarktwahrscheinlichkeiten pro Voxel wurden folgende Größen berechnet:

- Volumen des Hirninfarkts
- Penumbra bzw. „tissue-at-risk“
- Veränderungen der Volumina des Infarkts bzw. Penumbra in Abhängigkeit vom Rekanalisierungszeitpunkt

2.4 DAS PATIENTENKOLLEKTIV

Das Patientenkollektiv wurde durch konsekutives Screening vorhandener Datensätze aus dem Zeitraum September 2008 bis Dezember 2012 gewonnen. Die retrospektiv erhobenen und vollständig anonymisierten Datensätze entstammen den universitären Schlaganfallzentren in Göttingen, Greifswald, Münster und dem Krankenhaus Hamburg-Altona. Die Zustimmung der Ethik-Kommission (Ärztekammer Hamburg) zur initialen Erhebung der Daten lag vor.

Für das Patientenkollektiv gelten die folgenden Einschlusskriterien:

- i. Erstereignis eines akuten Schlaganfalls mit bekannter „time of onset“ und einem NIHSS >3
- ii. Multimodales CT bei Aufnahme (Admission): natives CT, CT-Angiographie, CT-Perfusion
- iii. In der CT-Angiographie bestätigter Verschluss der Arteria cerebri media (MCA) Segment M1-M2 und/oder der terminalen Arteria carotis interna
- iv. Endovaskuläre Behandlung des Verschlusses in Allgemeinanästhesie mit a) dokumentierter Rekanalisierungszeit und b) dokumentiertem Rekanalisierungsstatus
- v. Verlaufs-Bildgebung (Follow-up) mit nativem CT im Zeitraum von 48h bis 7 Tage nach dem Ereignis

Für das Patientenkollektiv gelten vorab die folgenden Ausschlusskriterien:

- i. signifikante parenchymatöse Einblutungen in der Follow-Up Bildgebung
- ii. Bestehende Infarktresiduen der A. cerebri media und/oder mehrere Infarkte anderer Stromgebiete
- iii. fehlerhafte oder artefaktgestörte Perfusionsdatensätze.

Der Zeitpunkt und das Ausmaß der Rekanalisierung wurden dokumentiert. Der Erfolg der Behandlung wurde mit Hilfe des TICl-Scores (Vgl. Higashida *et al.*, 2003 (38); Jayaraman *et al.*, 2013 (41)) klassifiziert und interpretiert. Das Patientenkollektiv wurde anhand des TICl-Scores in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten ohne oder mit deutlich verminderter Perfusion des Stromgebietes distal des Verschlusses wurden TICl 0-2a klassifiziert.

Patienten, die distal des Verschlusses eine physiologische oder allenfalls leicht geminderte Perfusion des Gewebes zeigten, wurden TICI 2b-3 klassifiziert.

Klinische Angaben zu Alter, Geschlecht, Admission-NIHSS der Patienten, die Ätiologie des Schlaganfalls und das klinische Outcome anhand der modified Ranking Scale wurde in allen Zentren erfasst.

2.5 DAS BILDGEBUNGSPROTOKOLL

Die Patienten erhielten alle ein einheitliches Bildgebungsprotokoll: ein nativ CT, eine CT-Angiographie, sowie eine CT-Perfusionsbildgebung mit Kontrastmittel. Die Daten wurden an 64- bzw. 128-Schicht-CT-Scannern erhoben. (Siemens Definition AS+; Siemens Definition Flash; Philips Brilliance 64).

Nativ-CT: 120 kV, 280-320 mA, 5.0 mm Schichtdicke. CT-Angiographie: 100-120 kV, 260-300 mA, 1.0 mm Schichtdicke, 5 mm MIP reconstruction with 1 mm increment. CT-Perfusion: 80 kV, 200-250 mA, 5 mm Schichtdicke (max. 10 mm), slice sampling rate 1.50 s (min. 1.33 s). Die Scanzeit betrug mindestens 45 s (max. 60 s). Das Kontrastmittel wurde biphasisch verabreicht. Es wurden 30 ml (max. 40 ml) eines iodhaltigen Kontrastmittels (350mg Iod/ml; max. 400 mg/ml) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von mindestens 4 ml/s (max. 6 ml/s) verwendet. Anschließend wurden 30 ml eines NaCl-Chasers als Bolus injiziert. Unvollständige oder erheblich artefaktgestörte Perfusionsdatensätze wurden nicht eingeschlossen.

2.6 DER BILDBEARBEITUNGS- UND -VERARBEITUNGSPROZESS IM CORE-LAB

Auf Grundlage der initialen CT-Perfusionsbildgebung in der jeweiligen Klinik (= Admission-CT zum Zeitpunkt T_A) wurden Karten der einzelnen Flussparameter (CBF, CBV, TDD, MTT) an einer Siemens Workstation erstellt. (Syngo mmwp VE52A mit VPCT-Neuro; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany).

Die Datenbearbeitung und -verarbeitung erfolgte durch speziell geschulte Mitarbeiter (=Rater) im Core-Lab der Abteilung für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Wie bereits im Kapitel 1.4.2 beschrieben, bietet die Siemens Workstation die Möglichkeit zwei verschiedene Algorithmen zur Perfusionskartenerstellung zu verwenden. Die von uns verwendeten Perfusionsparameter-Karten wurden wie von Abels et al. 2010 (2) beschrieben mit Hilfe des Dekonvolution-Models erstellt (least square fit).

Die *Rater* haben nach vorheriger Einarbeitung und folgende Arbeitsschritte an der Workstation durchgeführt:

1. Automatische Korrektur der Bewegungsartefakte des 4D-Datensatzes.
2. Automatisches Entfernen von Bildinhalten (Voxeln), die nicht dem Hirngewebe entsprechen. Liquor, Knochen, Gefäße oder Verkalkungen wurden über einen Grauwert-Threshold herausgerechnet.
3. Die arterielle Input-Funktion wurde in der A. cerebri media oder A. cerebri anterior gemessen. Der venöse Ausfluss wurde im Sinus sagittalis gemessen. Die Arterien/Venen wurden automatisch erkannt und durch die *Rater* des Core-Lab überprüft.
4. Ein räumlich adaptiver Filter ohne Kantenglättung wurde angewendet.
5. Die quantitativen Grauwertkarten wurden im DICOM-Format gespeichert und wurden für den Import nach Analyze konvertiert.

Patienten mit fehlerhaften oder artefaktgestörten venösen wie arteriellen Flusskurven wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden zu diesem Zeitpunkt Patienten mit Flussdefiziten ohne klare Zuordnung zum MCA-Stromgebiet ausgeschlossen. Wir konnten vollständige Datensätze von 161 Patienten einschließen.

Die Perfusionskartensätze wurden abschließend mit einer Schichtdicke von 5mm mit Hilfe der *nearest neighbour interpolation* neuformatiert. Die weitere Bearbeitung der erstellten Perfusionskarten führten wir mit Hilfe der biomedizinischen Bildbe- und -verarbeitungssoftware Analyze 11 (AnalyzeDirect, Inc.) durch. Um das initiale

Versorgungsdefizit in der Admission-Bildgebung (zum Zeitpunkt T_A) zu quantifizieren, wurden die demarkierten Infarktläsionen, die sogenannte ROI's (Region of Interest), in allen Schichten der TTD-MAPs manuell erfasst. Dieser Prozess wurde für jede Schicht eines jeden der 160 CCTs durchgeführt. In der Follow-Up Bildgebung wurden die demarkierten Infarktareale ebenfalls schichtweise manuell erfasst und gespeichert. Jede manuell durch einen *Rater* erfasste ROI wurde in einem zweiten Schritt durch einen Facharzt validiert.

Nach dem beschriebenen Schema entstanden für alle Patienten homogene CT-Perfusionsdatensätze mit Flussparameterkarten zum Admission-Zeitpunkt (T_A) und ROI-Arealen für den Admission-Zeitpunkt (T_A) und den Zeitpunkt der Follow-Up-Bildgebung (T_F).

2.7. PARAMETER DER INFARKTWAHRSCHEINLICHKEIT = DIE VARIABLEN DER GLM-VORHERSAGE

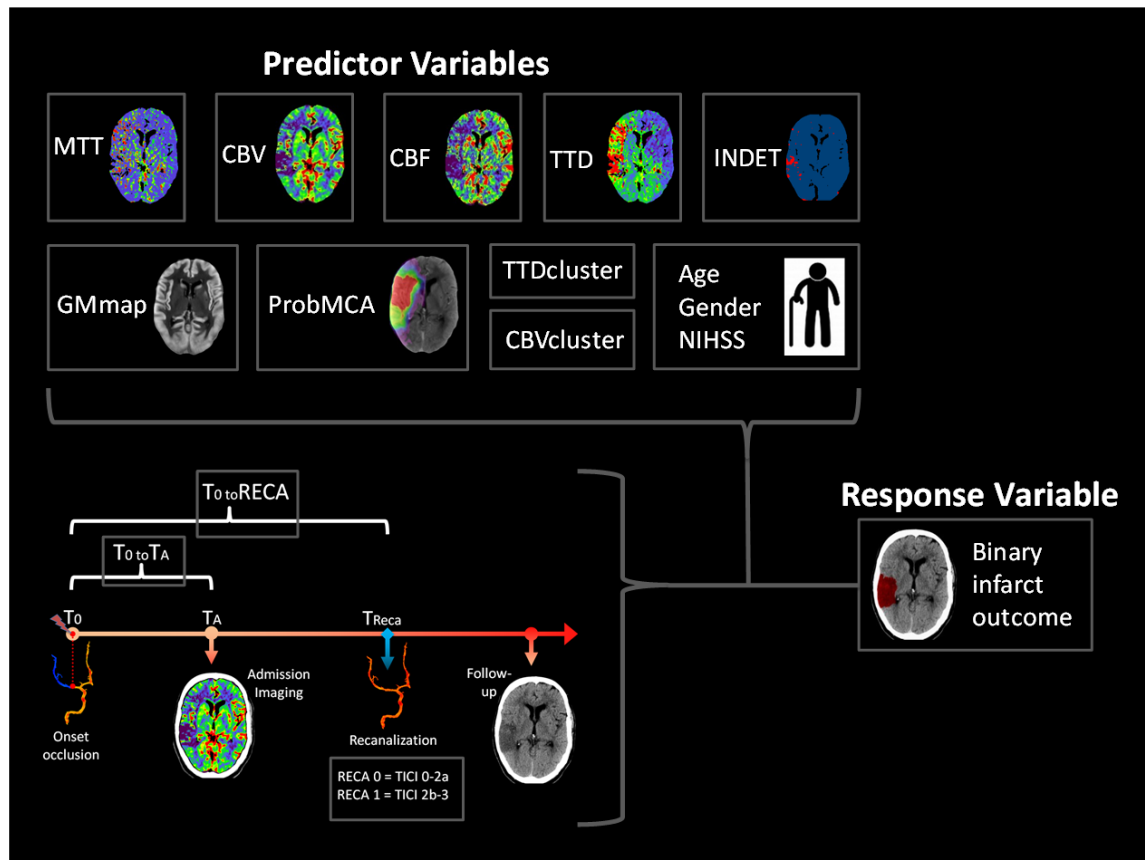


ABBILDUNG 6 PREDICOR-/INPUTVARIABLEN UND RESPONSE VARIABLE DES GLM - UNSER MODELL
(aus Vortrag Kemmling, DGNR 2014 (1))

Um die individuelle Infarktwahrscheinlichkeit jedes Voxels vorhersagen zu können, gehen in unser Modell die oben abgebildeten *Predictor*- oder *Input*-Variablen ein. Die GLM-Vorhersage ergibt die binäre *Response*- oder *Outcome*-Variable (Hirnfarkt ja/nein).

2.7.1 DIE PREDICTOR-/INPUTVARIABLEN DES MODELLS

Für eine multivariante, voxelspezifische Vorhersage haben wir (nach Stand der Literatur zum Zeitpunkt des Projektstarts) die klassischen bildgebenden Variablen der Infarktvorhersage mit zusätzlichen Variablen, die als wesentliche Prädiktoren des Hirnfarkts diskutiert wurden, als Inputvariablen definiert. Im Folgenden erläutere ich die verwendeten Input-Parameter und biete sie zum besseren Verständnis noch einmal in den Kontext ein.

2.7.1.1 PERFUSIONS- UND CLUSTERMAPS DER CT-PERFUSION

Es werden Perfusionsmaps der Admission-Bildgebung mit Messgrößen MTT, CBV, CBF und TTD berücksichtigt, ebenso Karten zu CBV- und TTD-Cluster. Da die klassischen Parameter (MTT, CBV, CBF und TTD) bereits zuvor ausführlich erläutert wurden, gehe ich hier auf den Hintergrund der CBV- und TTD-Cluster-Karten ein: Im englischsprachigen Raum verfolgt man unter dem Begriff des *spatial clustering* (im Kontext mit CTP-Bildgebung) die Annahme, dass ein Perfusionsdefizit eines einzelnen Voxels Auswirkungen auf die Perfusion der direkt benachbarten Voxel hat. Es ist vorstellbar, dass die Infarktwahrscheinlichkeit eines schlecht perfundierten Voxels steigt, wenn dessen Umgebung genauso schlecht oder schlechter perfundiert wird. (16, 68) Tritt hingegen ein isoliert stark minderdurchblutetes Voxel in einer Umgebung flächig sehr guter Durchblutung auf, kann dies als hoch-unwahrscheinlich und am ehesten als Bildfehler gewertet werden. Um diesem Sachverhalt Rechnung zu tragen, haben wir gemäß der Empfehlung von Cuignet et al. 2011 (16) speziell die Verteilung der minderperfundierten Voxel ausgewertet und in Form einer Variablen im Modell berücksichtigt.

2.7.1.2 INDET-KARTE (INDETERMINATE DELAY)

Bei Hirnvoxeln mit sehr niedrigem CBV und nicht-messbarer Bolusankunft gingen wir von einer theoretisch unbestimmten Bolus-Verzögerung in der MTT und TTD Parameterkarte (a.e. bei vollständigem Gefäßverschluss) aus. Die Perfusionssoftware markierte diese Voxel mit einem negativen einheitslosen Markerwert (-900). So entstand eine separate binäre Karte, um alle Voxel mit unbestimmter Verzögerung zu segmentieren.

2.7.1.3 GM-PROBAP - A PRIORI WAHRSCHEINLICHKEIT FÜR VERTEILUNG UND ISCHÄMIETOLERANZ GRAUER UND WEIßER SUBSTANZ

Das Infarktrisiko eines Voxels ist abhängig davon, ob es sich um graue oder weiße Substanz handelt. (45) Durch die Verwendung einer GM-Probmap bekommt unser Vorhersagemodell Informationen zur Gewebebeschaffenheit und berücksichtigt physiologische Unterschiede. Kemmling et al. 2012 (45) haben eine voxelbasierte Wahrscheinlichkeitsverteilungskarte für die Verteilung von weißer und grauer Substanz an einem normalisierten Gehirn

modelliert. Der daraus resultierende spezifische Wert zum Inhalt des Voxels wurde auf jeden einzelnen CTP-Datensatz unseres Kollektivs angewendet. Über die GMmap fließt eine a priori Wahrscheinlichkeit für den Gewebetyp und die spezifische Ischämietoleranz des Gewebes in unsere Vorhersage ein. (45)

2.7.1.4 PROBMCA - A PRIORI INFARKTWAHRSCHEINLICHKEIT

Die regionale Infarktwahrscheinlichkeit ist eine Funktion der regional unterschiedlichen arteriellen Versorgung. (12) Um dieser gerecht zu werden, haben wir eine empirische Karte, die die regionale a priori Infarktwahrscheinlichkeit bei proximalen MCA Verschlüssen abbildet (PropMCA), berücksichtigt. Forkert et al. sammelten hierzu 2013 112 Patienten (24), die Infarktläsionen aufgrund einer (durch CTA gesicherten) MCA-Hauptstammstenose zeigten. Die auf ein Standardhirn coregistrierten statistischen Infarktwahrscheinlichkeiten wurden in unserem Modell für jeden einzelnen CT-Perfusionsdatensatz in Form der PropMCA berücksichtigt. Durch die Verwendung der PropMCA können minderperfundierte Voxel, die nicht unmittelbar mit dem Gefäßverschluss der MCA assoziiert sind, identifiziert und unterdrückt werden. Die Infarktvorhersage kann durch Informationen zur Gefäßanatomie präzisiert werden. (12)

2.7.1.5 ALLGEMEINE PATIENTENDATEN

Die verwendeten allgemeinen Patientendaten entsprechen den klinischen Angaben zu Alter, Geschlecht und NIHSS/mRS der Patienten. Das Alter und der NIHSS haben jeweils einen relevanten Einfluss auf das Outcome der Patienten; abhängig von der Infarktgröße ist der NIHSS dem Alter an Aussagekraft überlegen. (77)

2.7.1.6 TO-TA UND TO-RECA - DIE ZEITVARIABLEN

Die Zeit bis zur Admission-Bildgebung (T_0-T_A = Onset to Perfusion imaging) und die Zeit bis zur Rekanalisierung (T_0-T_{Reca} = Onset to Recanalization) eines jeden Patienten gehen in das Modell ein. Desto früher Patienten innerhalb des Lysefensters behandelt werden, umso mehr Chancen auf ein gutes Outcome haben sie. (91) Patienten, die ein Zeitfenster von 4-5 Stunden nach Stroke onset überschreiten, profitieren entweder individuell sehr

unterschiedlich oder gar nicht mehr von einer spezifischen Therapie. (91) Die Onset-Zeit und Admission-Imaging-Zeit wurden in allen Zentren einheitlich dokumentiert. Als Zeit der Rekanalisierung (T_{Reca}) wurde bei thrombektomierten Patienten die Zeit nach der Hälfte der Intervention ($T_{\text{Reca}} = T_{\text{Begin}} + (T_{\text{Intervention}} / 2)$) verwendet.

2.7.1.7 DER REKANALISIERUNGSSTATUS

Der Rekanalisierungsstatus aller 161 Patienten wurde dokumentiert. Anhand der Einteilung von Higashida et al. 2003 (38) entstanden zwei Teilkollektive: Gruppe 1 - TICI-Score von 2b-3 - gilt nach Higashida et al. (38) und Jayaraman et al. (41) als erfolgreich rekanalisiert. Gruppe 2 - TICI 0-2a - gilt als nicht-erfolgreich rekanalisiert.

TICI	Kennzeichen	Gruppierung
0	keine Perfusion	TICI 0-2a = ☹️
1	inkompletter Verschluss, aber keine Perfusion distaler Gefäßabschnitte	
2a	inkompletter Verschluss, Perfusion distaler Gefäßabschnitte <50%	
2b	inkompletter Verschluss, Perfusion distaler Gefäßabschnitte >50%	TICI 2b-3 = 😊
3	vollständige Perfusion aller Gefäßabschnitte	

TABELLE 1 REKANALISIERUNGSSTATUS - DER TICI-SCORE (VGL. HIGASHIDA ET AL., 2003 (41))

2.7.2 ZUSAMMENFASSUNG INPUTVARIABLEN

Folgende - zuvor erläuterte - Predictor- oder Inputvariablen werden durch die GLM-Berechnung für die voxelspezifische Vorhersage der Infarktwahrscheinlichkeit berücksichtigt:

i. Perfusions- und Clustermaps der Admission CT-Bildgebung	MTT, CBV, CBF und TTD + CBV- und TTD-Cluster
ii. INDET-Karte (indeterminate delay)	Binäre Karte, die alle Voxel mit unbestimmter Bolusverzögerung segmentiert
iii. GM-Probap	A priori Wahrscheinlichkeitskarte für Verteilung und Ischämietoleranz grauer und weißer Substanz
iv. ProbMCA	A priori Infarktwahrscheinlichkeitskarte
v. Allgemeine Patientendaten	Alter, Geschlecht und NIHSS/mRS
vi. Zeitvariablen	Zeitraum: T_0-T_A (= Onset to Perfusion imaging) und Zeitraum (T_0-T_{Reca} = Onset to Recanalization)
vii. Rekanalisierungsstatus	TICI 0-2a = RECA-0 TICI 2b-3 = RECA-1

TABELLE 2 ZUSAMMENFASSUNG DER INPUTVARIABLEN DES MODELLS

2.7.3 RESPONSE VARIABLE - DER VOXELSPEZIFISCHE ENDPUNKT

Die GLM-Vorhersage wurde anhand der binär kodierten *Response Variable* (Endpunkt) für jeden Voxel trainiert. Eine *Response Variable* mit dem Wert 1 bedeutet, dass der betroffene Voxel von einem Infarkt betroffen ist. Ein Wert von 0 bedeutet, dass aufgrund der berücksichtigten Parameter kein Infarkt zu erwarten ist. Um einen Voxel als Infarkt zu klassifizieren, wurden die Infarktläsionen auf den Nachuntersuchungs-CTs zwischen 48 Stunden und 7 Tagen (wie zuvor beschrieben) durch die Rater manuell segmentiert. Im Anschluss folgte eine starre Registrierung zum zeitlichen Mittelwert des CTP-Datensatzes mit „Nearest Neighbour Interpolation“ (Analyze 11.0, AnalyzeDirect).

2.8 DAS GLM IN DER VORHERSAGE DES INFARKTVOLUMENS

Für die voxelbasierte Vorhersage der Infarktwahrscheinlichkeit wurde im GLM eine logistische binäre Regression mit den erhobenen Daten trainiert. Die Verwendung und mathematische Funktion des Algorithmus wird in Anlehnung an die Publikation: „Multivariate dynamic prediction of ischemic infarction and tissue salvage as a function of time and degree of recanalization“ (44) im Folgenden zusammengefasst.

Die GLM überführt die betrachtete Variablenkonstellation eines jeden Voxels in einen einzigen statistischen Wert: die Infarktwahrscheinlichkeit pro Voxel. In einer GLM folgt der erwartete Durchschnittswert $E(I)$ der „Response variable“ I einer exponentiellen Form der Wahrscheinlichkeitsverteilung. Eine lineare Kombination η von erklärenden Variablen X_k mit Achsenabschnitt β_0 und den Koeffizienten β_k sagt $E(I)$ durch eine Verknüpfungsfunktion g voraus.

$$1) \quad g(E(I)) = \beta_0 + \sum_{k=1}^K \beta_k X_k = \eta$$

Da die „response variable“ I das Gewebe-Outcome im Hinblick auf die Infarktwahrscheinlichkeit eines jeden Voxels binär kodiert, handelt es sich um eine binomiale Wahrscheinlichkeitsverteilung. Es wurde anschließend eine *logit link* Funktion innerhalb der logistischen Regression angewendet.

$$2) \quad \text{logit}(E(I)) = \log\left(\frac{E(I)}{1-E(I)}\right) = \beta_0 + \sum_{k=1}^K \beta_k X_k = \eta$$

Der erwartete Wert der „response variable“ I für die lineare Kombination erklärender Variablen in η ergibt die Infarktwahrscheinlichkeit eines Voxels i .

$$3) \quad E(I_i) = 1 \times P(I_i = 1) + 0 \times P(I_i = 0) = P(I_i = 1) = \frac{1}{1 + e^{-\eta_i}}$$

Das vollständige Infarktvolumen korreliert direkt mit dem Erwartungswert, dem „mean expected value“. Um das Infarktvolumen zu kalkulieren, wurde daher die Summe der Infarktwahrscheinlichkeiten der einzelnen Voxel des gesamten Hirns genutzt. Da laut Modell die mittlere beobachtete Infarktwahrscheinlichkeit pro Voxel μ äquivalent zum mittleren erwarteten Wert oder der mittleren Infarktwahrscheinlichkeitsvorhersage pro Voxel $\bar{P}(I=1)$ ist, wird das vollständige Infarktvolumen über die Summe aller

Infarktwahrscheinlichkeiten der einzelnen Voxel i durch den GLM kalkuliert. Das vollständige Infarktvolumen (= Summer aller Infarktwahrscheinlichkeiten) kann also als Produkt der Anzahl der Gehirnvoxel n und der mittleren beobachteten Infarktwahrscheinlichkeit pro Voxel μ ausgedrückt werden.

$$4) \quad \text{Infarct volume} = \mu \cdot n = \bar{P}(I = 1) \cdot n = \frac{\sum_{i=1}^n E(I_i)}{n} \cdot n = \sum_{i=1}^n E(I_i) = \sum_{i=1}^n P(I_i = 1)$$

Um die jeweiligen Effekte auf die voxelbasierte GLM-Vorhersage zu testen, haben wir folgende Input-Variablen hinzugefügt und ihren Effekt auf das Gesamtfarktvolumen beobachtet: CBV; CBF, MMTT, TTD, INDET, GMmap, ProbMCA, CBVcluster, TTDcluster, NIHSS, AGE, MALE, TOTOA, TOTOECA, RECA. Außerdem wurde der Term der TOTOECA x RECA hinzugefügt, um den Effekt der Behandlungszeit bei unterschiedlichen Rekanalisierungsqualitäten auf das Infarktrisiko abzubilden.

2.9 STATISTISCHE ANALYSE

Die Parameterkarten der Eingangsvariablen und die Antwortvariable aller Patienten wurden in eine voxelweise Datenmatrix umgewandelt (Matlab R2014a, The MathWorks, Natick, MA, USA). Die GLM-Koeffizienten wurden in R (v3.02, R Development Core Team) unter Verwendung der iterativen Maximum-Likelihood-Schätzmethode berechnet und mit einer Leave-One-Out-Kreuzvalidierung auf ihre Robustheit getestet, um eine unverzerrte Schätzung des Vorhersagefehlers zu erhalten. (22) So wurde die Infarktvorhersage bei jedem einzelnen Patienten durch eine Leave-One-Out-Kreuzvalidierung validiert, wobei die von den verbleibenden Patienten erhaltenen Koeffizienten als Trainingssatz verwendet wurden.

Die Leistung der multivariaten Infarktwahrscheinlichkeit für die korrekte Klassifizierung von Infarktvoxeln wurde anhand der Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Curve geprüft. Die mittleren kreuzvalidierten Koeffizienten der einzelnen Patienten wurden für die Vorhersage des Infarktvolumens im endgültigen Modell verwendet.

Die Genauigkeit der vorhergesagten Infarktvolumina in Bezug auf die beobachteten wurde anhand des mittleren quadratischen Fehlers $\left(\text{RMSE} = \sqrt{\sum_1^N (\text{pred.Vol} - \text{obs.Vol})^2 / N} \right)$ bewertet. Eine Bootstrap-Schätzung des 95%-Konfidenzintervalls (CI) des RMSE wurde aus 100.000 Stichproben berechnet. (22)

Stratifizierte Patienten (erfolgreiche versus erfolglose Rekanalisierung) wurden mit Hilfe des ungepaarten t-Tests (Normalverteilung) und des Mann-Whitney-U-Rangsummentests (Nicht-Normalverteilung) für quantitative kontinuierliche oder diskrete Variablen bzw. mit dem exakten Test von Fisher für qualitative kategoriale Variablen verglichen.

Korrelationsanalysen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten von Pearson durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit einem zweiseitigen $P < 0,05$ definiert. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median und Interquartilsbereich (IQR) angegeben, diskrete Variablen werden als Anzahl (n) und Prozentsatz (%) berichtet.

Wir testeten die mittlere Auswirkung der Rekanalisierung mit zunehmenden Zeitintervallen bis zur Behandlung auf die voxelweise Infarktwahrscheinlichkeit und anschließend auf das absolute Infarktvolumen unabhängig von multivariater Patientenheterogenität. Zu diesem Zweck wurde die für jeden Patienten spezifische Infarktwahrscheinlichkeit für jedes Voxel innerhalb des GLM mit zunehmendem TOTO-RECA für jeden möglichen Rekanalisierungsstatus, RECA-0 und RECA-1, berechnet. Alle anderen Variablen wurden konstant gehalten.

Der Nutzen einer erfolgreichen gegenüber einer schlechten Rekanalisierung wurde definiert als die prozentuale Reduktion des Infarktvolumens, die bei RECA-0 gegenüber RECA-1 erwartet wurde $(\text{VolumenRECA-0} - \text{VolumenRECA-1}) / \text{VolumenRECA-0}$. Zur Schätzung der bereinigten Odds Ratio (OR) eines potenziellen klinischen Nutzens einer erfolgreichen Rekanalisierung wurde die Gesamtzahl der Patienten mit einer prognostizierten Infarktgröße unter und über 50 ml für jeden Rekanalisierungsstatus mit zunehmendem Behandlungsintervall berechnet. Ein endgültiges Infarktvolumen von 50 ml wurde als optimaler Grenzwert für den Übergang von einem schlechten zu einem guten

klinischen Ergebnis, definiert durch den dichotomisierten mRS (0 bis 2 versus 3 bis 6) bei schweren Schlaganfällen im vorderen Kreislauf, vorgeschlagen. (81, 109) Die OR des erwarteten endgültigen Infarktvolumens unter 50 ml für RECA-1 versus RECA-0 wurde mit zunehmenden Zeitintervallen bis zu 26 Stunden berechnet.

3

ERGEBNISSE

3.1

DAS PATIENTENKOLLEKTIV

Nach dem Screening vorhandener Datensätze aus dem Zeitraum September 2008 bis Dezember 2012 haben wir 161 Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines proximalen Verschlusses der Arteria cerebri media (MCA) und einer anschließenden endovaskulären Behandlung therapiert wurden. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs beträgt 69.0 (+/- 14,3) Jahre. Es handelt sich um 72 männliche und 89 weibliche Patienten (44,7% ♂; 55,3% ♀). Neben Geschlecht und Alter wurde von jedem Patienten ein neurologischer Status anhand zweier klinisch gebräuchlicher Funktionstests erhoben. Verwendet wurden der NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) und die mRS (modified Rankin Scale). Die Lokalisation und die Ätiologie des Gefäßverschlusses wurden dokumentiert. 64% der Schlaganfälle unseres Kollektivs waren kardioembolischer Genese.

Alle 161 Patienten erhielten eine intraarterielle Therapie des Gefäßverschlusses. 52,8% wurden mechanisch rekanalisiert (thrombektomiert), 19,9% wurden mechanisch rekanalisiert und i.a. lysiert, 27,3% erhielten ausschließlich eine i.a. Lysetherapie. 126 Patienten (78%) erhielten im Vorfeld eine i.v. Bridging-Therapie.

Die Zeiten vom Einsetzen der Beschwerden bis zur Bildgebung bei Ankunft ($T_0 - T_A$ = Onset to Perfusion imaging) und die Zeit vom Einsetzen der Beschwerden bis zur Intervention ($T_0 - T_{Reca}$ = Onset to Recanalization) wurden für jeden Patienten erfasst. Es vergingen im Mittel $2.3h \pm 1.6 h$ bis zur Bildgebung in der Klinik und $5.0h \pm 1.7 h$ bis zur Rekanalisierung des Gefäßes.

Die Infarktgröße wurde in Milliliter gemessen und betrug im Mittel 41,4 ml (IQR= 11,5 – 109,7). Die finale Infarktgröße wurde zusätzlich in Prozent der jeweiligen Hemisphäre errechnet und dokumentiert.

Baseline characteristics	All Patients	TICI 2b-3	TICI 0-2a	<i>P</i>
Subjects, n (%)	161(100.0)	93(57.8)	68(42.2)	
Age, years, mean (SD)	69.0(14.3)	68.5(14.4)	69.6(14.3)	0.64
Male sex, n (%)	72(44.7)	42(45.6)	30(44.1)	1.00
Admission NIHSS, median (IQR)	16(12-18)	15(11-18)	16(13-19)	0.03
Discharge mRS, median (IQR)	4(1-5)	2(0-4)	4(1-5)	<0.01
Vessel occlusion				
MCA main stem, n (%)	138(86)	86(92.5)	52(76.5)	<0.01
Carotid-T, n (%)	23(14)	7(7.5)	16(23.5)	<0.01
Etiology				
Atherothrombotic, n (%)	16(9.9)	8(8.6)	8(11.8)	0.60
Cardioembolic, n (%)	103(64.0)	64(68.8)	39(57.4)	0.13
Undetermined etiology, n (%)	36(22.4)	18(19.4)	18(26.5)	0.13
Other etiology, n (%)	6(3.7)	3(3.2)	3(4.4)	0.70
IV Bridging, n (%)	126(78.0)	76(81.2)	50(73.5)	0.14
IA Treatment, n (%)	161(100.0)			
Mechanical only, n (%)	85(52.8)	52(55.9)	33(48.5)	0.42
Thrombolysis and mechanical, n (%)	32(19.9)	17(18.3)	15(22.1)	0.56
Thrombolysis only, n (%)	44(27.3)	24(25.8)	20(29.4)	0.72
Time from onset to				
Admission imaging, h, mean (SD)	2.3(1.5)	2.4(1.5)	2.2(1.5)	0.49
Recanalisation, h, mean (SD)	5.0(1.7)	5.0(1.6)	5.0(1.8)	0.72
Final tissue outcome				
Infarct, ml, median (IQR)	41.4(11.5- 109.7)	31.6(12.0- 92.5)	147.0(59.1- 228.3)	<0.001
Infarct, % hemisphere, median (IQR)	14.5(3.8- 34.3)	6.4(2.4- 18.7)	29.7(11.9- 46.1)	<0.001

Tabelle 3

CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS (N=161) (publiziert in Kemmling et al. 2015 (44))

Anhand des therapeutischen Erfolges wurde das Kollektiv mit Hilfe des TICI-Scores in zwei Gruppen geteilt. Aufgrund der angiographischen Behandlungsergebnisse wurden 68 der 161 Patienten TICI 0-2a klassifiziert. 93 Patienten erhielten eine TICI 2b-3 Klassifizierung. Patienten der Gruppe TICI 2b-3 zeigen ein signifikant kleineres finales Infarktvolumen als Patienten der Gruppe TICI 0-2a. Gemessen am CBV-Cluster sind bei Patienten der Gruppe TICI 2b-3 durchschnittlich 1.6% (IQR= 0-12,4, P=0.05) des Territoriums der A. cerebri media (MCA) betroffen. Bei Patienten der Gruppe TICI 0-2a sind es durchschnittlich 7,9% (IQR = 0-19.0, P=0.05).

3.2 DIE INFARKTVORHERSAGE DES GLM

3.2.1 DIE GLM-KOEFFIZIENTEN

Für die Infarktvorhersage wurde ein GLM verwendet. Für jeden einzelnen Parameter, den wir im Modell berücksichtigen, wurde auf Grundlage unserer 161 Patientenfälle ein eigener GLM-Koeffizient berechnet. Den ursprünglichen GLM-Term haben wir durch diese Koeffizienten ergänzt. Die trainierten GLM-Koeffizienten η nach LOOCV sind in Tabelle 4 abgebildet.

Input variables	Coefficients (SE)
CBV (ml/100ml)	-0.0235 (-0.0019)
CBVcluster	-2.6866 (-0.2117)
CBF (ml/100ml/min)	-0.0068 (-0.0005)
MTT (s)	-0.0217 (-0.0017)
TTD (s)	0.0604 (0.0048)
TTDcluster	0.5654 (0.0446)
INDET	0.4025 (0.0317)
GMmap (%)	-0.0041 (-0.0003)
ProbMCA (%)	0.1532 (0.0121)
NIHSS	0.0555 (0.0044)
AGE (y)	-0.0203 (-0.0016)

MALE	0.0659 (0.0052)
TotoTA (h)	-0.0819 (-0.0065)
TotoRECA (h)	0.1737 (0.0137)
RECA	-1.8067 (-0.1424)
TotoRECA * RECA (h)	0.1129 (0.0089)
Intercept	-0.2855 (-0.0225)

TABELLE 4 KOEFFIZIENTEN DER JEWEILIGEN INPUT-VARIABLE (publiziert in Kemmling et al. 2015 (44))

Ein negativer Koeffizient mindert bei Berücksichtigung im Modell die Infarktwahrscheinlichkeit des betroffenen Voxels. Ein positiver Koeffizient erhöht die Infarktwahrscheinlichkeit des Voxels.

Folgendes Beispiel soll die Auswirkungen der einzelnen Koeffizienten verdeutlichen: Unter der Voraussetzung, dass im Modell alle Variablen konstant bleiben bis auf die eine zu Betrachtende, ergibt sich folgende Vorhersage für die Infarktwahrscheinlichkeit eines beliebigen Voxels: Ein negativer GLM-Koeffizient für den Rekanalisierungsstatus ($\beta_{RECA} = -1.81$) lässt die Chancen des Voxels für einen Infarkt um 83.6% fallen, solange eine erfolgreiche Rekanalisierung erzielt werden kann (TICI 2b-3). Ein positiver GLM-Koeffizient, wie der für den Zeitraum bis zur Behandlung ($\beta_{TotoRECA} = 0.174$ und $\beta_{TotoRECA \times RECA} = 0.113$), bewirkt eine Zunahme der Infarktwahrscheinlichkeit, in diesem Fall um 18.9% für jede zusätzliche Stunde bis zu einer TICI 0-2a - Rekanalisierung.

3.2.2 ERGEBNISSE DER GLM-VORHERSAGE

Durch die ROC-curve-Analyse der binären GLM-Infarktwahrscheinlichkeiten wurde eine *Area under the curve* für eine korrekte Infarktvorhersage von 0.85 ± 0.07 erreicht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen beobachtetem und vorhergesagtem Infarktvolumen bei allen 161 Patientenfällen beträgt 0.844 ($P < 0.0001$). Der Vorhersagefehler blieb über die beobachteten Infarktvolumina robust. Der durchschnittliche Fehler (RMSE) der vorhergesagten Infarktvolumina beträgt 38.0 Milliliter (CI = 27.5 - 47.7 ml). Abbildung 7 und 8 bilden die Ergebnisse noch einmal grafisch ab:

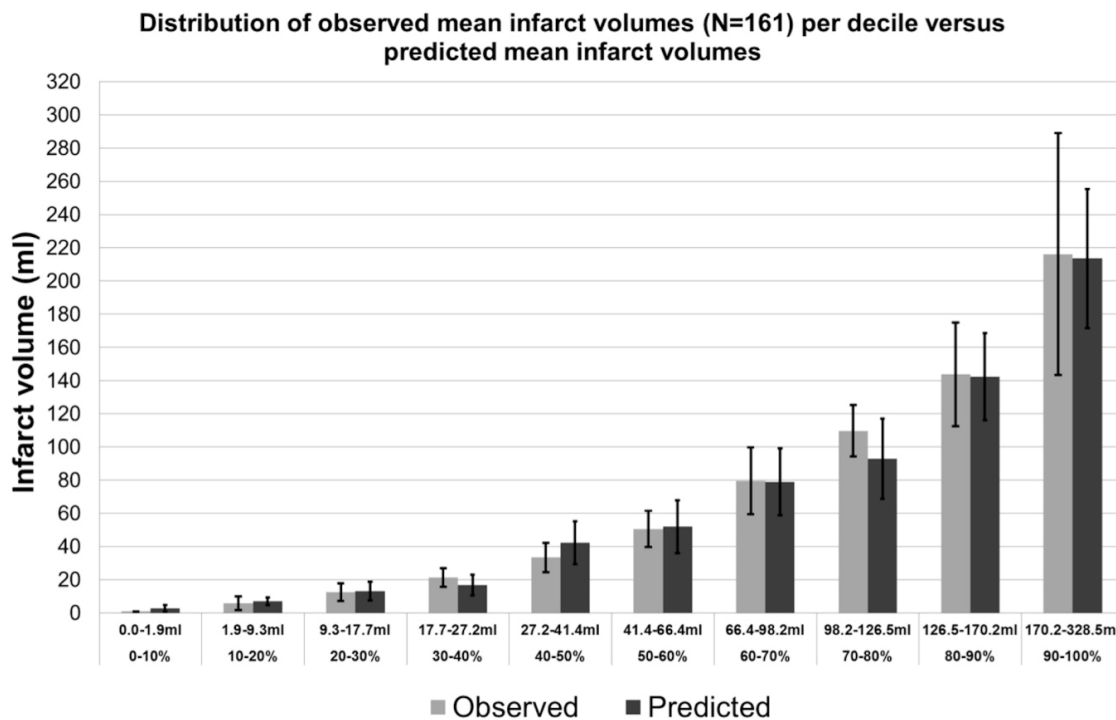


ABBILDUNG 7 VERTEILUNG UND GENAUIGKEIT DER VORHERGESAGTEN INFARKTVOLUMINA (publiziert in Kemmling et al. 2015 (44))

Das beobachtete durchschnittliche Infarktvolumen des gesamten Patientenkollektivs misst 68.2 ± 79.4 ml. Das durchschnittliche Infarktvolumen unserer Berechnung liegt bei 68.2 ± 58.5 ml. Abbildung 7 zeigt die detaillierte Verteilung und die Ergebnisse der Berechnung nach Infarktvolumen in Millilitern.

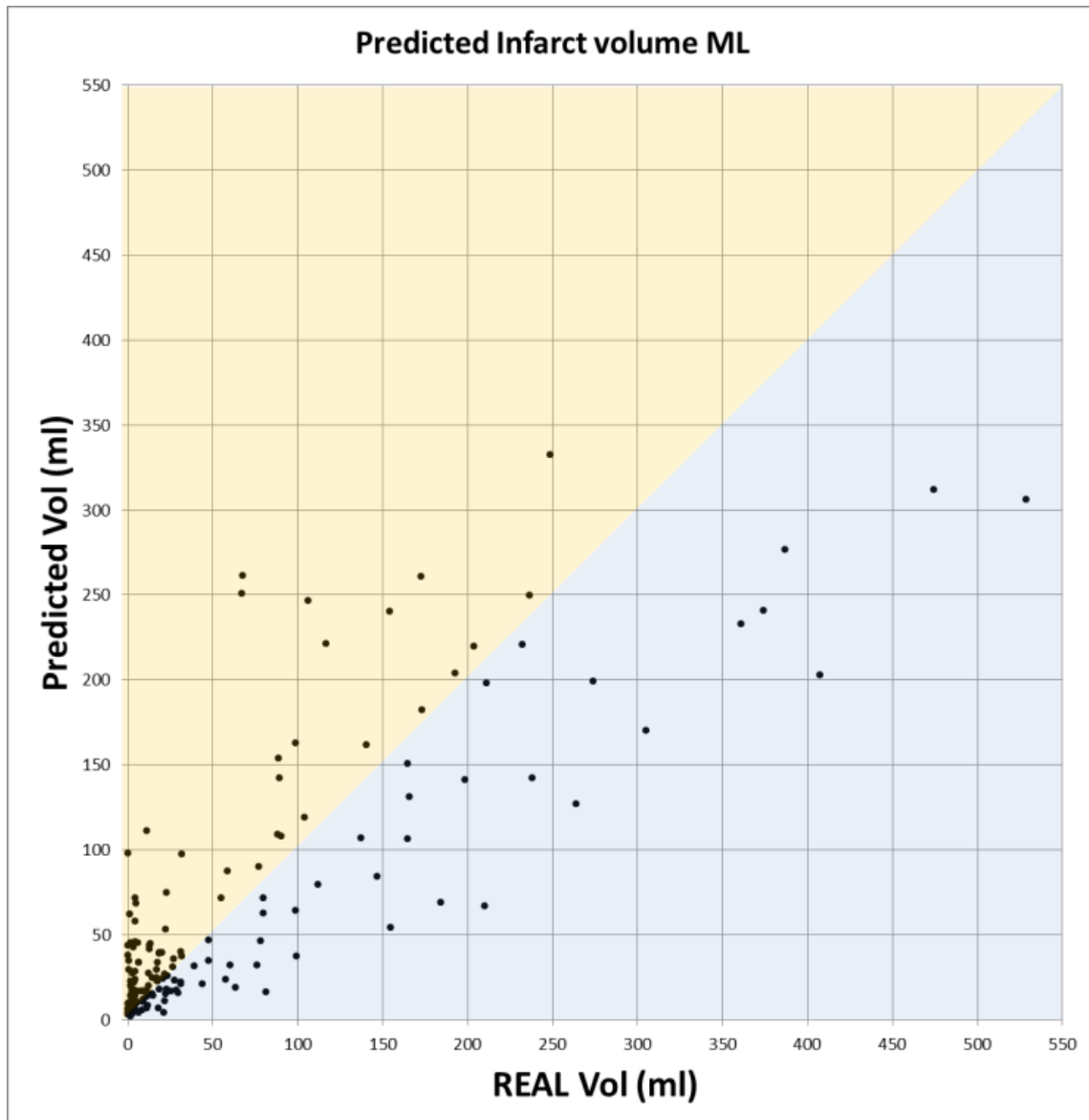


ABBILDUNG 8 VORHERSAGE VS. REALES INFARKTVOLUMEN (publiziert in Kemmling et al. 2015 (44))

In Abbildung 8 sind die Ergebnisse der Infarktvorhersage in Millilitern dargestellt, die Korrelation der *vorhergesagten Infarktvolumina* in Millilitern (Ordinate) zum *realen Infarktvolumen* in Millilitern (Abszisse). Weicht ein Punktwert in den blau/grau hinterlegten Bereich ab, unterschätzt die Vorhersage das tatsächliche Infarktvolumen. Das Infarktvolumen wird falsch niedrig vorhergesagt. Punktwerte, die in den gelben Bereich abweichen, bedeuten ein falsch groß vorhergesagtes Infarktvolumen.

3.2.3 GLM-VORHERSAGE DES INFARKTPROGRESSES

Neben der korrekten Vorhersage des Infarktvolumens zum Endpunkt der Betrachtung haben wir mit dem Modell eine Vorhersage für die mittlere Infarktwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Rekanalisierung vorgenommen.

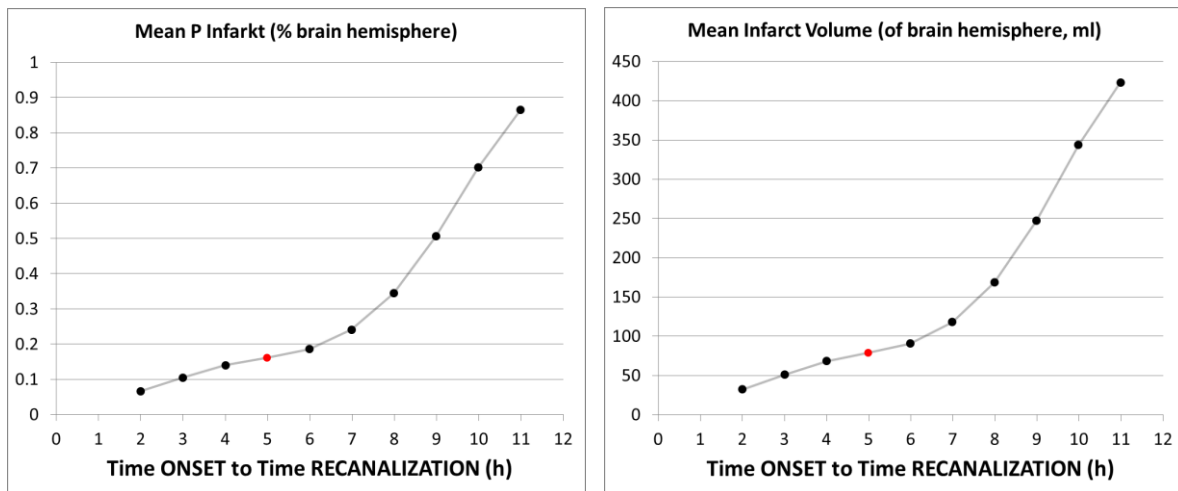


ABBILDUNG 9 INFARKTWAHRSCHEINLICHKEIT (IN % DER HEMISPHERE/MILLILITER) ABHÄNGIG VON DER ZEIT T_0-T_{RECA} = ONSET TO RECANALIZATION (publiziert in Kemmling et al. 2015(44))

Eine Rekanalisierungszeit von 1 bis 6 Stunden geht mit einer über den Zeitraum steigenden, mittleren Infarktwahrscheinlichkeit von anfänglich 5%, nach 6 Stunden von 20% der Hemisphäre einher. Im Zeitfenster > 6 Stunden nimmt die Infarktwahrscheinlichkeit deutlich zu. Nach 11 Stunden sind im Mittel 90% der Hemisphäre vom Infarkt betroffen. Im rechten Teil von Abbildung 9 sind die Vorhersageergebnisse des mittleren Infarktvolumens in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Rekanalisierung (RECA) abgebildet. Es zeigt sich in den Stunden 1 bis 6 eine moderate Volumenzunahme. Das Infarktvolumen steigt von anfänglich 40 ml auf ungefähr 100 ml. Anschließend nimmt die Geschwindigkeit der Größenzunahme erheblich zu, sodass nach 10 Stunden ein Infarktvolumen von 350 Millilitern erreicht ist.

3.3 ANWENDUNG DER GLM-VORHERSAGE

Um die Möglichkeiten des Vorhersagemodells zu demonstrieren, haben wir zunächst den Effekt zweier Variablen auf das von der GLM berechnete Outcome betrachtet und graphisch aufbereitet. Wir haben bewusst die Vorhersageleistung in Abhängigkeit von Zeit

und Rekanalisierungsstatus gewählt, da die beteiligten Behandler im klinischen Alltag auf beide Parameter maßgeblich Einfluss haben (durch z.B. Prozessoptimierung/Zeitersparnis bzw. Wahl der Therapie). Andere Parameter wie Alter, Geschlecht, NIHSS, a priori Infarktwahrscheinlichkeit betrachten wir als individuell nicht veränderbar, im Modell konstant.

Die Kapitel 3.3.1 bis 3.3.3 stellen in der Folge unsere Ergebnisse mit Bezug auf Durchschnittswerte des ganzen Patientenkollektivs (n=161) dar. Kapitel 3.3.4 zeigt dann die Anwendung der GLM-Vorhersage auf einen individuellen Patientenfall.

3.3.1 INFARKTVORHERSAGE IN ABHÄNGIGKEIT DER T_0 - T_{RECA}

In diesem ersten Szenario betrachteten wir die Auswirkungen der fortschreitenden Zeit bis zur Rekanalisierung auf die durchschnittliche finale Infarktgröße. Abbildung 10/A zeigt diesen Zusammenhang. Die Infarktvorhersage erfolgt in Abhängigkeit von einer veränderten $T_{0toRECA}$ -Variablen bei konstanten Restvariablen. Für beide Patientengruppen - Rekanalisierungsstatus TICI 0-2a (n=68) und TICI 2b-3 (n=93) - wurde die durchschnittliche Infarktgröße in Abhängigkeit einer zunehmenden T_0 - T_{Reca} berechnet.

Die mittlere *beobachtete* Infarktgröße der Patientengruppe TICI 0-2a beträgt unter Verwendung des durchschnittlichen Behandlungsintervalls von 5.0 h 112.8 ± 137.2 Milliliter. Die mittlere *berechnete/vorhergesagte* Infarktgröße beträgt 112.5 ± 101.8 Milliliter. Wächst das Zeitintervall ($T_{0toRECA}$) stundenweise von 6, 7, 8 auf 9 Stunden, bis eine Rekanalisierung erfolgt, vergrößern sich die Infarktvolumina auf durchschnittlich 122.2, 132.2, 142.5 und 153.0 Milliliter.

Die mittlere *beobachtete* Infarktgröße der Patientengruppe TICI 2b-3 beträgt unter Verwendung des durchschnittlichen Behandlungsintervalls von 5.0 h 35.7 ± 61.54 Milliliter. Die mittlere *berechnete/vorhergesagte* Infarktgröße beträgt 35.9 ± 38.8 Milliliter. Das *berechnete/vorhergesagte* Infarktvolumen steigt im Zeitverlauf (6, 7, 8 und 9 Stunden, bis eine Rekanalisierung erfolgte) auf 43.6, 52.5, 62.6 und 74.0 Milliliter.

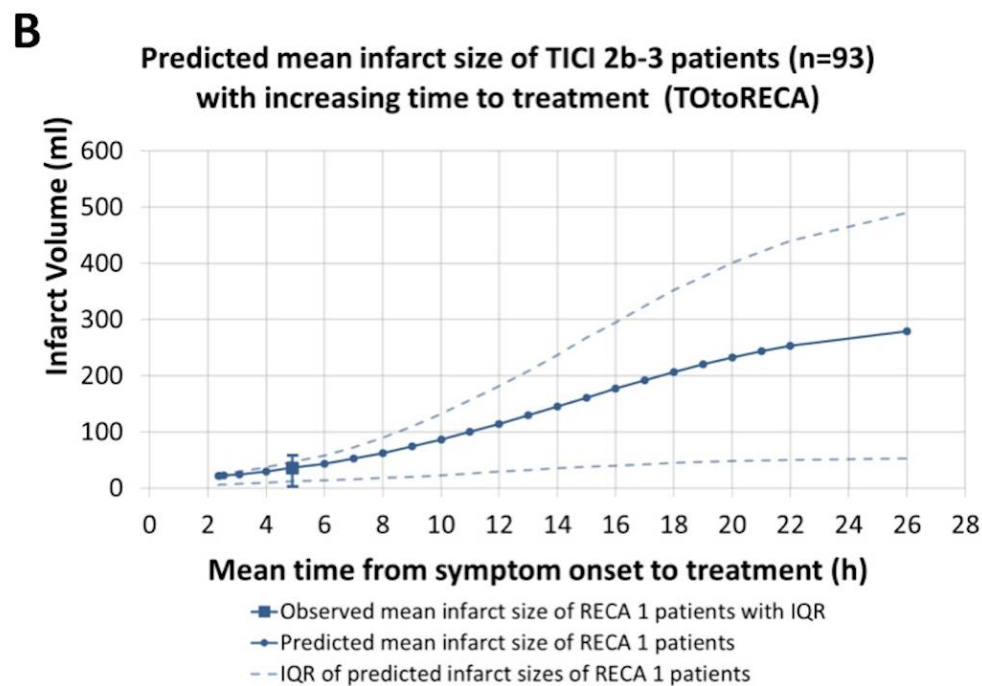
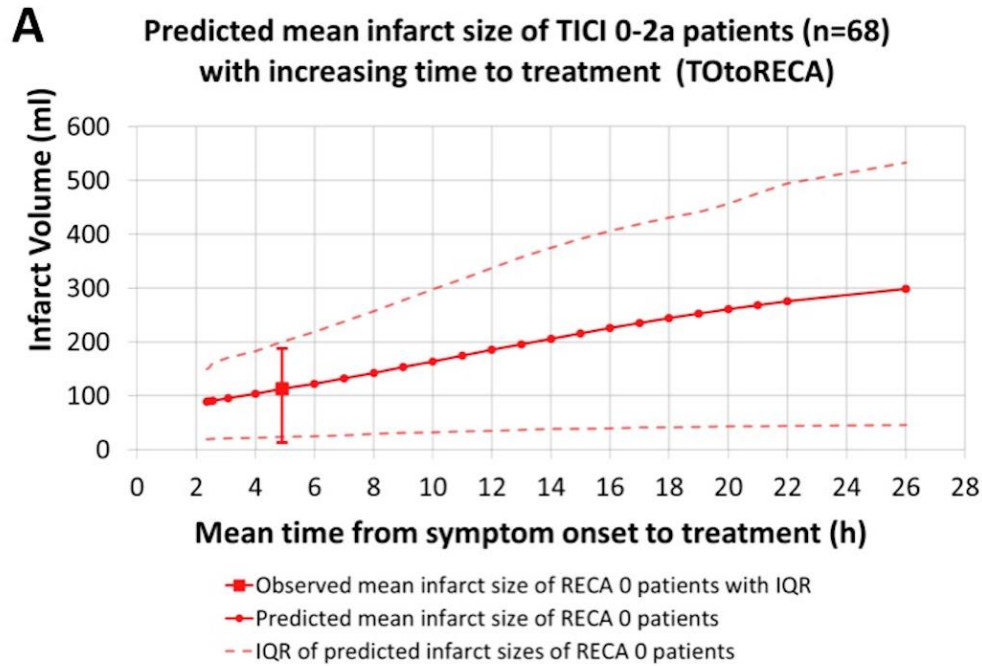


ABBILDUNG 10 A/B

VORHERSAGE DES INFARKTPROGRESSES IN ABHÄNGIGKEIT DER T₀-T_{RECA} FÜR
DAS KOLLEKTIV TICI 0-2A (A) UND TICI 2B-3 (B) (publiziert in Kemmling et al. 2015 (44))

In beiden Gruppen ist nach einer deutlichen initialen Progression des Infarkt Volumens eine später langsamere Größenzunahme zu beobachten, die nach 22 Stunden sistiert.

3.3.2 INFARKTVORHERSAGE IN ABHÄNGIGKEIT DES RECA-STATUS

Im zweiten Szenario betrachteten wir die Auswirkung des Rekanalisierungsstatus auf den finalen Infarkt. Abbildung 11 zeigt die Vorhersageergebnisse für die Schlaganfallentwicklung in Abhängigkeit vom Rekanalisierungsstatus. Mit Hilfe der GLM-Vorhersage wurde für jede Patientengruppe $TICI\ 2b-3 = RECA\ 1$ / $TICI\ 1-2b = RECA\ 0$ das jeweils gegenteilige klinische Szenario und die damit verbundenen Auswirkungen auf das Infarktvolumen berechnet. Der zeitabhängige Effekt einer erfolgreichen Rekanalisierung (= Therapieeffekt) wurde als Reduktion des Infarktvolumens in Prozent definiert. Es wurde für jeden Patienten der beiden Patientenkollektive ($TICI\ 0-2a$, $TICI\ 2b-3$) mit Hilfe der GLM jeweils ein Szenario $RECA-0$ (Rekanalisierung nicht erfolgreich) und $RECA-1$ (Rekanalisierung erfolgreich) vorhergesagt.

Das durchschnittliche Infarktvolumen der erfolgreich therapierten Gruppe, $TICI\ 2b-3$, vergrößerte sich von 35.9 ml auf 79.2 ml, sobald der Rekanalisierungsstatus im Modell auf $RECA\ 0$ verändert wurde. Die Patienten profitierten in diesem Fall von einer erfolgreichen Rekanalisierung mit einer durchschnittlichen Volumendifferenz des Infarktes von 54.6% zum Zeitpunkt 5h. Ähnlich Ergebnisse zeigt die Vorhersage für die Gruppe $TICI\ 0-2a$. Hier reduzierte sich das durchschnittliche Infarktvolumen von 112.5 ml bei einem mittleren Behandlungsintervall von 5h auf durchschnittlich 54.8 ml als der Rekanalisierungsstatus die Vorhersage einen $RECA\ 1$ -Status annahm. Unter der Annahme einer erfolgreichen Rekanalisierung konnte für die Gruppe $TICI\ 0-2a$ eine mittlere Differenz der Infarktgrößen von 51.3% zum Zeitpunkt 5h berechnet werden.

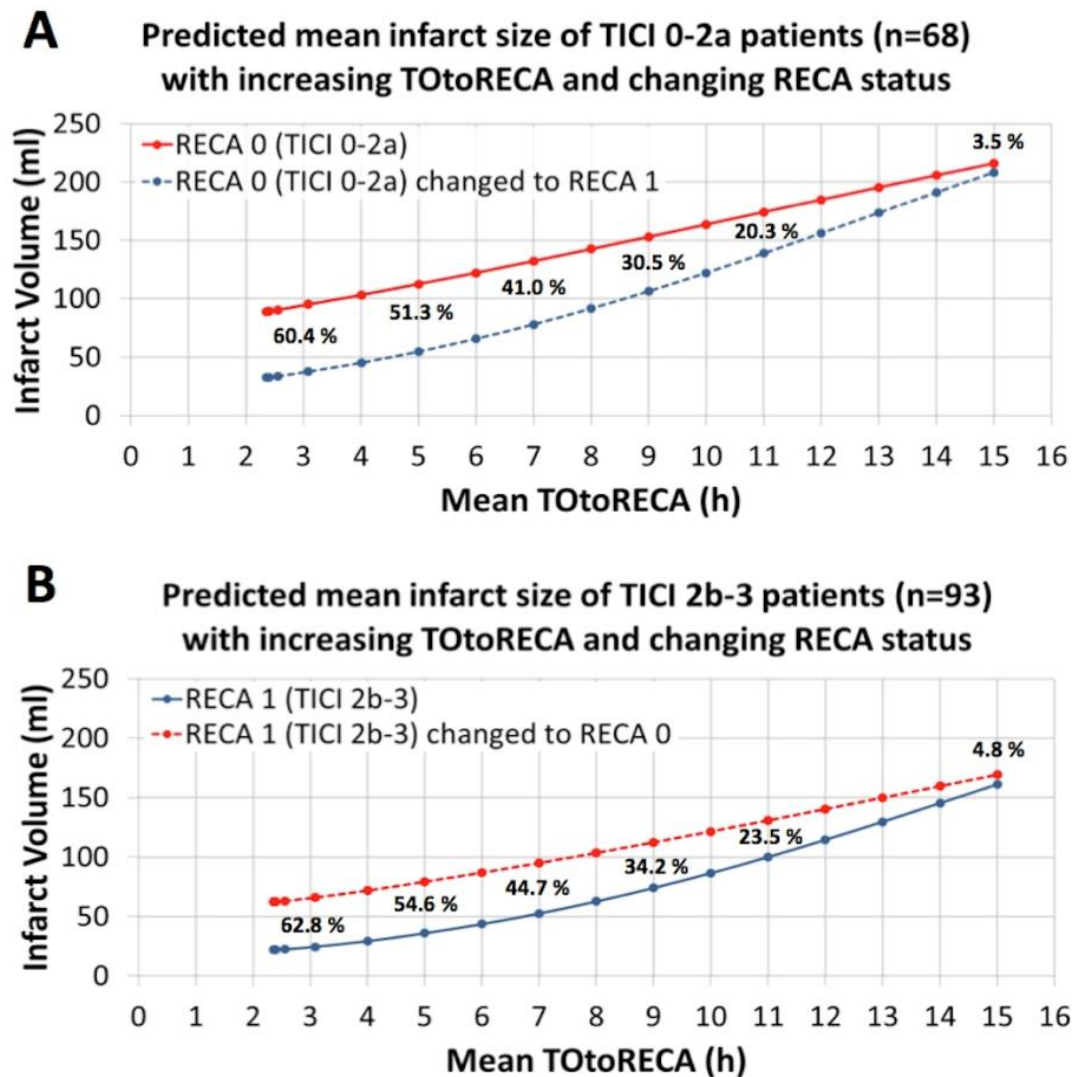


ABBILDUNG 11 VORHERSAGE DES INFARKTVOLUMENS IN ABHÄNGIGKEIT DER T_0 - T_{RECA} FÜR TICI 0-2A (A) UND TICI 2B-3 (B) UNTER WECHSELNDEM REKANALISIERUNGSSTATUS (RECA 1/RECA 0) (publiziert in Kemmling et al. 2015 (44))

Die durchschnittliche Differenz der Infarktvolumina RECA-0 vs. RECA 1 (= durchschnittlicher Therapieeffekt) nimmt mit fortschreitender Zeit ab. Zum Zeitpunkt 11h kann im Durchschnitt noch eine Differenz von 20,3 bzw. 23,5% berechnet werden. Im Zeitraum 8 - 11h nach Onset ist im Durchschnitt noch ein relevanter Therapieeffekt abbildbar. Nach 15 Stunden liegt der Unterschied ob RECA-0 oder RECA-1 in beiden Gruppen (TICI 0-2a, TICI 2b-3) unter 5%.

3.3.3

ODDS RATIOS DER INFARKTVORHERSAGE

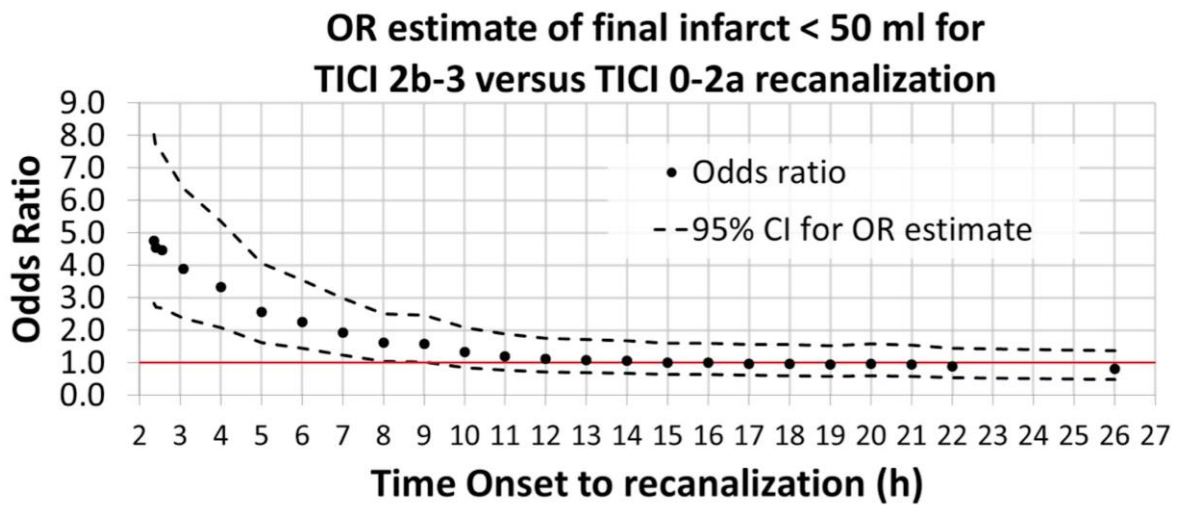


ABBILDUNG 12 ODDS RATIO (OR) FÜR EIN ERWARTETES INFARKTVOLUMEN <50ML (publiziert in Kemmling et al. 2015 (44))

Abbildung 12 zeigt anhand der Odds Ratios des gesamten Patientenkollektivs über die Zeit, dass die Chance klinisch von einer Therapie zu profitieren mit zunehmender Zeit abnimmt. Zu erkennen sind die OR-Werte für die Gruppe RECA-1 (mit einem erwarteten Infarktvolumen < 50 ml) und die der Gruppe RECA -0. Unter Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs bleibt die OR bis neun Stunden nach Symptom-Onset über 1.

3.3.4

INDIVIDUALISIERTE INFARKTPRÄDIKTION

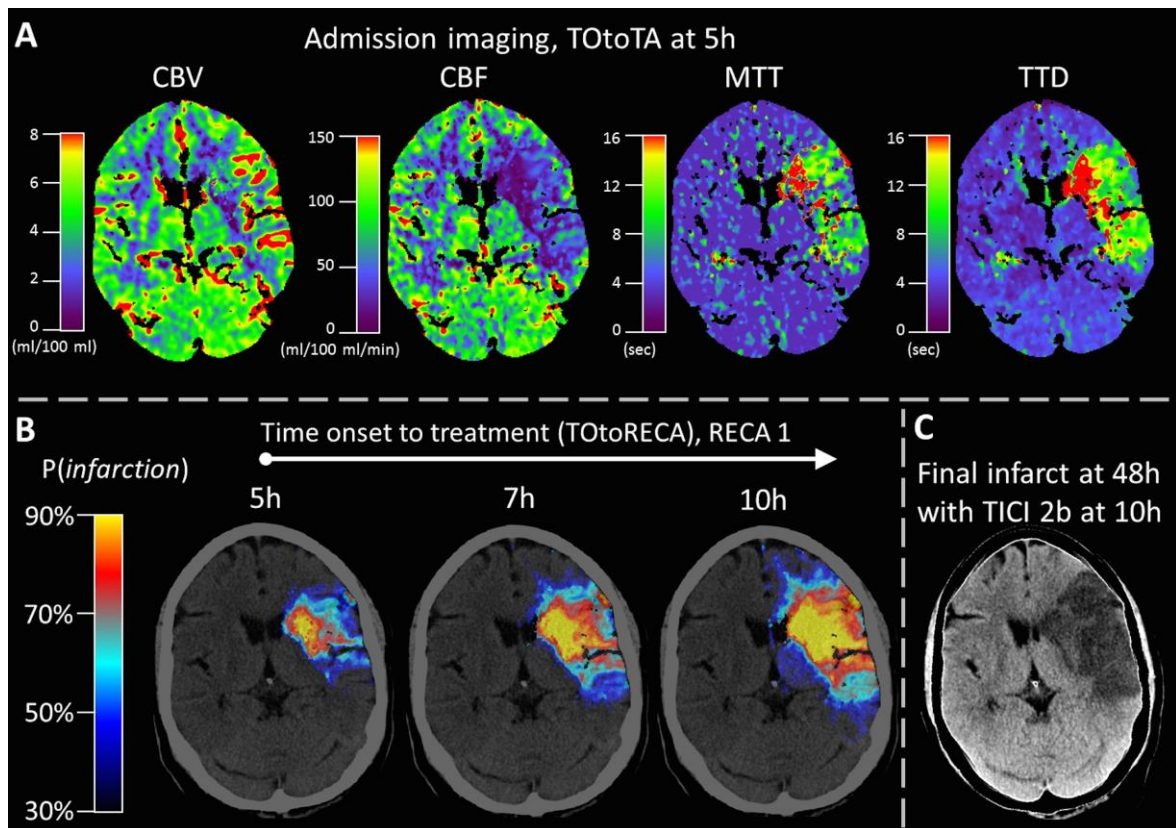


ABBILDUNG 13 BEISPIEL EINER INDIVIDUALISIERTEN INFARKTPRÄDIKTION (A: BILDGEBENDE INPUTVARIABLEN / B: BERECHNETE, FORTLAUFEND SKALIERTE INFARKTWAHRSCHEINLICHKEITEN / C: „REALES“ OUTCOME) (publiziert in Kemmling et al. 2015 (44))

Abbildung 13 zeigt die Möglichkeit des GLM-Vorhersagemodells, eine voxelweise, fortlaufend skalierte Infarktwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der verstrichenen Zeit bei einem einzelnen, spezifischen Patienten zu berechnen. Im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen wird hier nicht die durchschnittliche Vorhersagegenauigkeit über alle Patienten der Trainingspopulation betrachtet, sondern bewusst die Anwendung am Einzelfall.

Das trainierte GLM-Modell kann anhand der Parameter (A) die zu erwartende zeitabhängige Schlaganfallevolution des Patienten individuell berechnen (B). Die Berechnung / Vorhersage von Infarktwahrscheinlichkeit und -ausmaß korrelieren bildgebend in diesem Fall sehr gut mit der tatsächlichen Follow-Up-Bildgebung 48h nach Erreichen einer TIC12b Rekanalisierung 10 Stunden nach Onset.

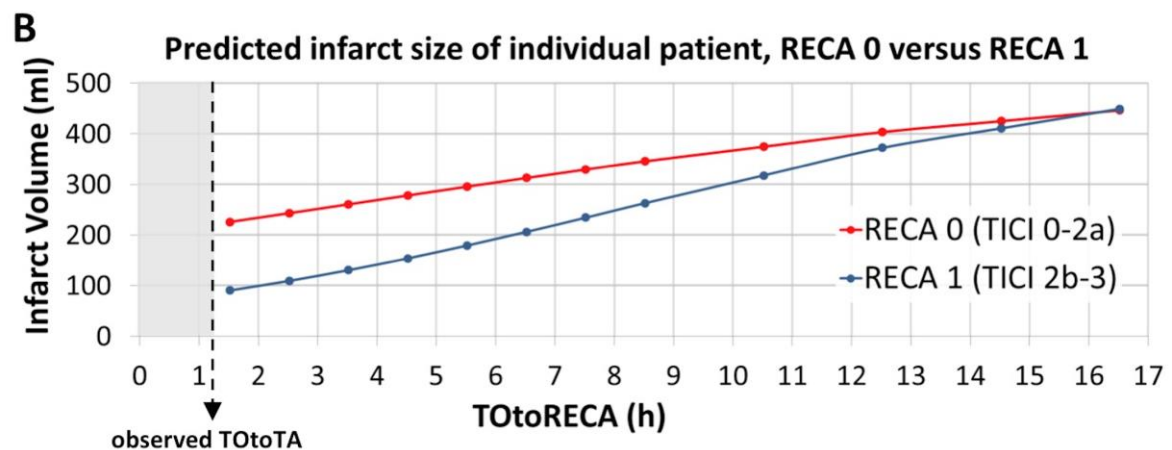
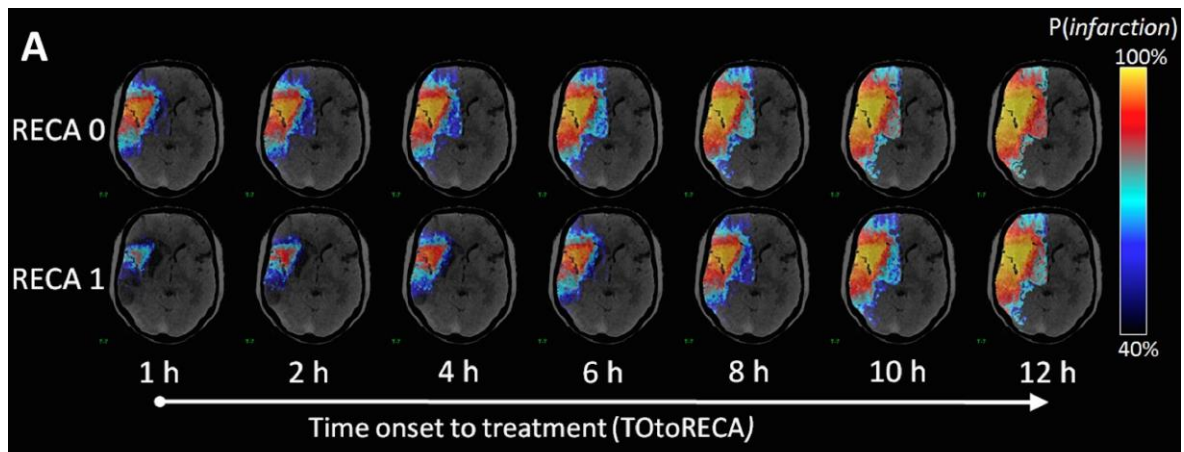


ABBILDUNG 14 BEISPIEL EINER INDIVIDUALISIERTEN INFARKTPRÄDIKTION IN ABHÄNGIGKEIT VOM REKANALISIERUNGSSTATUS (RECA 0 = EVOLUTION DER INFARKTWAHRSCHEINLICHKEITEN BEI NICHT-ERFOLGREICHER REKANALISIERUNG / RECA 1 EVOLUTION DER INFARKTWAHRSCHEINLICHKEITEN BEI ERFOLGREICHER REKANALISIERUNG) (publiziert in Kemmling et al. 2015 (44))

Abbildung 14 verdeutlicht die Möglichkeit der individuellen Infarktvorhersage, nämlich die individualisierte Vorhersage von Infarktwahrscheinlichkeiten für zwei unterschiedliche Therapieendpunkte auf Grundlage der initialen Bildgebung. Die Berechnungen unseres Modells können grafisch und quantifizierbar Auskunft über das Ergebnis eines möglichen Therapieerfolges bzw. eines Therapieversagens in Abhängigkeit von der Zeit geben. In diesem Einzelfall nimmt der Therapieeffekt einer Rekanalisierung durch Thrombektomie gegenüber dem Gefäßverschluss zwar mit der Zeit ab, es zeigt sich dennoch ein messbar positiver Effekt für eine Thrombektomie auch 8 bis 12 Stunden nach Onset. Das Modell bestätigt uns auch im individuellen Einzelfall einen positiven Therapieeffekt für einen Zeitraum, der außerhalb gängiger Zeitfenster zur Thrombektomie liegt. Eine Hilfestellung,

inwieweit eine Rekanalisierung zum Zeitpunkt $> 8h$ noch einen relevanten Effekt hat und angestrebt werden sollte, kann theoretisch mit dem Modell für diesen (bzw. jeden) Einzelfall berechnet und vorhergesagt werden. Die Berechnung stellt ein individuelles Beispiel dar, um die Vorhersageleistung des Modells zu verdeutlichen. Eine derartige Genauigkeit aller individuellen Vorhersagen wurde nicht getestet und kann nicht geschlussfolgert werden.

Die Idee, das klinische Bild des Schlaganfalls nicht nur unter qualitativ bildmorphologischen Aspekten im CT zu betrachten (Segmentation), sondern Vorhersagemodelle zu entwickeln und diese um quantitative Informationen zu ergänzen, wurde schon zu Beginn der 2000er Jahre diskutiert. (48) Die Ansätze der multiparametrischen Infarktvorhersage wurden 2012 von Rekik et al. im Rahmen einer großen Metaanalyse zu Segmentierung, Evolution und Vorhersage des Schlaganfalls in zwei Gruppen unterteilt: die „Image-based prediction“ und die „Pixel and voxel-based prediction“. Unser Modell ergänzt die Gruppe der „voxel-based-prediction“-Ansätze.

Wu et al. verwendeten erstmalig Anfang der 2000er Jahre einen GLM-Algorithmus zur multiparametrischen, voxelbasierten Infarktvorhersage. Sie entwickelten ein Vorhersagemodell, das nach dem Prinzip des *supervised learning* (=überwachten Lernens) Schlaganfallsvorhersage möglich macht. 2001 trainierten Wu et al. auf Grundlage von 14 Patientenfällen ein GLM und testeten diese im Vergleich zu klassischen Schwellenwerten am MRT. Die Bildaufnahme am MRT erfolgte im Vorfeld zu mehreren Zeitpunkten. Das Outcome wurde anhand von Bilddaten diskutiert und bewertet. Sie kamen zu dem Schluss, dass der multiparametrische GLM-Ansatz bei der Beurteilung des akuten Schlaganfalls eine höhere Spezifität und Sensitivität erreicht als Algorithmen, die Diffusion und Perfusion getrennt und/oder alleinig betrachten. Die GLM-Vorhersage erreicht eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 84%. Den Einsatz eines GLM bewerten sie als hilfreiche statistische Methode und halten einen klinischen Beitrag zur Therapieentscheidung durch eine GLM zukünftig für möglich. (105)

2007 reevaluieren Wu et al. erste Erfahrungen mit der GLM an einem Tiermodell. An einem Rattenkollektiv (n=8) erforschen sie die Korrelation von GLM-Vorhersage und tatsächlichem histologischen Infarkt. Außerdem evaluieren sie, wie präzise der Algorithmus den therapeutischen Effekt einer Intervention vorhersagen kann. Es wird die Vorhersageleistung der GLM bestätigt. Sie kommen zu dem Schluss, dass der eingesetzte multiparametrische MR-basierte Algorithmus den histologischen Infarkt mit großer

Exaktheit vorhersagt. Die Vorhersage des Algorithmus ist unter (tier-)experimentellen Bedingungen deutlich präziser als unter Verwendung klinischer Bilddaten von Patienten. Wu et al. bilanzieren, dass voxelbasierte Algorithmen einen nützlichen Beitrag zur Risikoevaluierung von interventionellem Therapieerfolg leisten können und rein volumetrischen Ansätzen überlegen sind. Sie fordern größere prospektive Studien, um einen tatsächlichen, therapieentscheidenden, klinischen Mehrwert einer solchen Vorhersage zu belegen. (106)

Im Anschluss bestätigten Nguyen et al. 2008 erstmals den Mehrwert einer GLM-Vorhersage an einem größeren Patientenkollektiv. Sie werteten Daten von 74 Patienten aus. Einen besonderen Schwerpunkt legten sie auf die Relevanz der *spatial-correlation* der einzelnen Voxel. Unter Berücksichtigung der *spatial-correlation* beobachteten sie eine statistisch signifikante Verbesserung der GLM-Vorhersage. (68)

Mit Blick auf das Design zukünftiger Studien arbeiteten Rekik et al. 2012 (78) in ihrer Metaanalyse heraus, dass:

- 6 der 14 gelisteten multiparametrischen, voxelbasierten Ansätze auf Basis von Tiermodellen arbeiten.
- die Patientenzahl bei den verbleibenden 8 Studien am Menschen mit durchschnittlich 27 ($n=8$ - $n=74$) oft gering war.
- nicht alle 16 Studien mit einer Trainingspopulation arbeiten.
- die Bildaufnahme im Regelfall zu einem einzigen Zeitpunkt stattfand und nur zwei Modelle an menschlichen Kollektiven eine Follow-Up Bildgebung einbrachten.
- alle gelisteten Studien auf Basis von MRT-Bilder arbeiteten
- eine Vielzahl von mathematischen Modellen zur Vorhersage genutzt wurden. Neben der Verwendung des GLM-Algorithmus verwendeten Shen et al. 2004, 2005 und 2008 im Grundsatz einen k-Means-Algorithmus, Bagher-Ebadian et al. verwendeten 2009 wie Huang et al. 2010 jeweils unterschiedliche neuronale Netzwerke, Carano et al. 1998 kombinierten mehrere Ansätze der überwachten und nicht-überwachten Clusteranalyse, Rosso et al. verwendeten jedes Mal einen anderen Ansatz (2001, 2004, 2009).

Mit kritischem Bezug auf die Ergebnisse von Wu et al. und unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse präsentierten Kidwell et al. 2012 einen voxelbasierten, multiparametrischen Vorhersageansatz erstmalig auch mit CT-Datensätzen. Die zentrale Frage dieser Arbeitsgruppe war, ob ihr Modell eine Patientenauswahl für eine endovaskuläre Behandlung zulässt. Erstmalig wird ein klinischer Score (NIHSS) in einem multiparametrischen, voxelbasierten Modell berücksichtigt. Sie konzentrieren sich bewusst auf die multiparametrische Vorhersage von Infarktkern und Penumbra. Die finale Bewertung des „tissue-at-risk“ überlassen sie am Ende einem herkömmlichen Schwellenwert (single threshold). Sensitivität und Genauigkeit des Modells erreichte schließlich ähnliche Werte wie bereits bestehende Modelle zu Infarktkern und Penumbra. (47)

Trotz guter multiparametrischer Ansätze und präziser Vorhersagen, gerade im Tiermodell, ist es sehr wahrscheinlich, dass der menschliche Schlaganfall letztlich von deutlich mehr Faktoren beeinflusst wird, als man heute annimmt. (94) Wu et al. erkannten früh, dass mehr *nonimaging parameter* in die Vorhersagen mit einfließen sollten, um die Vorhersageleistung für ein menschliches Patientenkollektiv zu erhöhen. Durch die Verarbeitung von statistischen Informationen zur Infarktinzidenz sowie die der *spatial correlation* kann die Vorhersageleistung verbessert werden. (40) Darüber hinaus gelten der NIHSS bei Aufnahme und der Kollateralstatus unabhängig voneinander als gute Prädiktoren einer günstigen Prognose. (61) Turk et al. sehen 2012 in ihrer Bewertung der CTP-Bildgebung und Infarktvorhersage die Zukunft in großen Multicenter-Studien, die sich mehr und mehr auf multiparametrische, bildbasierte Ansätze konzentrieren. (96) Die Kombination aus klinischen und Bildparametern kann die Patientenselektion deutlich verbessern und sollte an großen Patientenkollektiven prospektiv untersucht werden. (108) Nicht nur die Vorhersage des Infarktvolumens, sondern auch die klinische Entscheidung zur Intervention kann durch CTP gestützte quantitative Ansätze maßgeblich beeinflusst werden, resümieren Silvennoinen et al. 2008. (88)

4.2 ERGEBNISSE

Das Ziel der Arbeit war Training, Test und Validierung eines Modells, das automatisiert multiparametrische Schlaganfallvorhersage auf Ebene einzelner Voxel betreibt. Auf Grundlage erster Ergebnisse von Wu et al. haben wir ein Generalisiertes Lineares Model (GLM) mit Bilddaten der CTP-Bildgebung, klinischen Patientendaten und bekannten Einflussgrößen trainiert und dessen Vorhersageleistung getestet. Dazu haben wir anonymisierte Daten von 161 Patienten, die im Zeitraum von 09/2008 - 12/2012 aufgrund eines proximalen Verschlusses der A. cerebri media (MCA; M1-M2) und einer anschließenden endovaskulären Behandlung multizentrisch erfasst worden waren, retrospektiv ausgewertet.

Zum Training des GLM haben wir die gängigen CT-Perfusionsparameter um eine Vielzahl klinischer Informationen zum Gewebetyp, zum Gewebestatus, zur Gefäßanatomie, zur Ausprägung klinischer Symptome, zu Alter und Geschlecht der Patienten und zu statistischen Infarktwahrscheinlichkeiten berücksichtigt. Es ist uns darüber hinaus gelungen, den Rekanalisierungsstatus und die Zeitintervalle im Verlauf der Behandlung aller Patienten lückenlos zu dokumentieren und erstmalig in ein solches Modell einfließen zu lassen. Im Vergleich zu vorherigen Modellen konnten wir bis dato erstmalig mit einem großen Patientenkollektiv ($n=161$) arbeiten. Eine Stärke unserer Methode liegt darin, dass wir ohne die herkömmliche Klassifikation einzelner Voxel auf Grundlage von *thresholds* auskommen.

Das durchschnittliche vorhergesagte Infarktvolumen des Algorithmus ist bis auf einzelne individuelle Abweichungen identisch mit den real beobachteten Werten in der Follow-Up-Bildgebung. Das beobachtete durchschnittliche Infarktvolumen des gesamten Patientenkollektives misst 68.2 ± 79.4 ml. Wir haben ein durchschnittliches Infarktvolumen von 68.2 ± 58.5 ml berechnet.

Die Infarktvorhersage mit Hilfe der GLM macht es uns möglich, den kumulativen Effekt verschiedener Einflussfaktoren abzubilden. Für jedes Voxel entsteht eine binäre Outcome Variable: 1= Infarkt ; 0= kein Infarkt. Anhand der errechneten GLM-Koeffizienten konnten wir den positiven wie negativen Effekt auf das Infarktoutcome simulieren und messbar

machen. Wir konnten feststellen bzw. bestätigen, dass der Rekanalisierungsstatus und die verstrichene Zeit bis zur Rekanalisierung maßgeblichen Einfluss auf das finale Infarktvolumen haben. Es konnte gezeigt werden, dass der Rekanalisierungsstatus das Infarktvolumen - mit deutlichem Abstand vor anderen Parametern - beeinflusst.

Auf Grundlage des trainierten GLM-Modells ist es uns gelungen, die dynamische Entwicklung des durchschnittlichen Infarktvolumens in Abhängigkeit der zuvor genannten Variablen zu berechnen und grafisch zu modellieren.

- (1) Im Rahmen der Anwendung des Algorithmus haben wir das Patientenkollektiv anhand des realen Rekanalisierungserfolges in zwei Gruppen geteilt. Für beide Patientengruppen - Rekanalisierungsstatus TICI 0-2a (gute Rekanalisierung; n=68) und TICI 2b-3 (schlechte Rekanalisierung; n=93) - wurde die durchschnittliche Infarktgröße in Abhängigkeit von einer zunehmenden T_0 - T_{Reca} berechnet. Im Rahmen der Anwendung konnten wir zeigen, dass die Vorhersageleistung des GLM auch bei dynamischer Betrachtung (zunehmender T_0 to $RECA$) verlässlich und genau blieb.
- (2) In einer zweiten Anwendung berechnete das Modell die Schlaganfallentwicklung in Abhängigkeit vom Rekanalisierungsstatus (RECA-1 vs. RECA-0). Mit Hilfe der GLM-Vorhersage wurde für jede reale Patientengruppe TICI 2b-3 = RECA 1 / TICI 1-2b = RECA 0 das jeweils gegenteilige klinische Szenario und die damit verbundenen Auswirkungen auf das Infarktvolumen berechnet. Der zeitabhängige Effekt einer erfolgreichen Rekanalisierung (=Therapieeffekt) wurde als Reduktion des Infarktvolumens in Prozent definiert. Wir konnten zeigen, dass die durchschnittliche Differenz der Infarktvolumina RECA-0 vs. RECA 1 mit fortschreitender Zeit abnimmt. Zum Zeitpunkt 11h ergab sich noch eine durchschnittliche Differenz von 20,3 bzw. 23,5%. Nach 15 Stunden lag der Unterschied zwischen die beiden Gruppen, unabhängig vom RECA-Status unter 5%.
- (3) Zusätzlich zu den durchschnittlichen Berechnungen / Vorhersagen, die das gesamte Patientenkollektiv (n=161) berücksichtigen, konnten wir an einem einzelnen

Patientenfall demonstrieren, dass auch die individualisierte Infarktwahrscheinlichkeitsvorhersage erfolgreich möglich ist.

Grundsätzlich sehen wir uns bestärkt in der Annahme, dass eine differenzierte und individualisierte Schlaganfalltherapie möglich ist. Wir sehen uns ebenfalls bestärkt, dass technische Lösungen wie Algorithmen aus dem Bereich des überwachten Lernens und zukünftig ggf. künstlicher Intelligenz helfen können große (Bild-) Datenmengen zu klassifizieren und so auf multiparametrischer Basis eine Therapieentscheidung zu stützen. Aufgrund der prognostisch herausragenden Stellung des Rekanalisierungsstatus auf das Infarktvolumen und der Möglichkeit in kontrolliertem Rahmen Behandlungsszenarien modellieren zu können, fühlen wir uns durch die Ergebnisse bestärkt, eine individuelle Therapieentscheidung zur gezielten Rekanalisierung (Thrombektomie) unabhängiger von Zeitvariablen treffen zu können.

4.3 LIMITIERUNGEN DER METHODE

Einschränkend müssen wir feststellen, dass die von uns errechneten und verwendeten GLM-Koeffizienten nur im Rahmen des repräsentativen Patientenkollektivs Gültigkeit haben. In Abhängigkeit der verwendeten Software zur Berechnung von Perfusionsparametern sind unterschiedliche Werte mit erheblich unterschiedlicher Vorhersagekraft zu erwarten (84), sodass die verwendeten Parameter und gemessenen Größen nur in ihrem Kontext Gültigkeit haben.

Nicht alle Faktoren, die den klinischen Verlauf, neben dem Hirninfarkt beeinflussen können, wurden berücksichtigt. Patienten mit Blutungen im Verlauf wurden ausgeschlossen. Der inzwischen als relevant erkannte Effekt des reversiblen Hirnödems und der des Liquordrucks (60) wurden in unserem Modell nicht berücksichtigt.

Das Modell berücksichtigt keine Verschlüsse im hinteren Stromkreislauf (A. basilaris), da zum Zeitpunkt der Projektstarts randomisierte, kontrollierte Studien hierzu fehlten. Es besteht aktuell ein mittleres Evidenzniveau (Fallserien) in Analogie zum vorderen

Stromkreislauf. Nach gegenwärtiger Datenlage ist die technische Durchführung sicher und wirksam. (62) Entsprechend der aktuellen DGN-Leitlinie und AHA-Leitlinien werden Patienten mit akutem Basilarisverschluss nach Ausschluss von Kontraindikationen einer mechanischen Thrombektomie zugeführt und gemeinsam mit einer intravenösen Thrombolyse behandelt. (79) Das Evidenzniveau ist hier allerdings auf dem Level: Expertenkonsens weiterhin gering.

Das Modell berücksichtigt ebenfalls keine akuten Verschlüsse der distalen Hirnarterien (distaler M2-/ M3-Mediaastverschluss, P1/P2-Posteriorastverschluss, A1/A2-Anteriorastverschluss). Bis vor einigen Monaten fehlte hierzu ebenfalls eine entsprechende Empfehlung der DGN. Zum Zeitpunkt des Projektstarts fehlten randomisierte, kontrollierte Studien. Zahlreiche Metaanalysen, Kohortenstudien sowie Subgruppenanalysen randomisierter Studien mit Thrombektomie in distalen Arterien (insbesondere M2-Verschlüsse) zeigten jedoch, dass die hohe Erfolgsaussicht einer Rekanalisierung sowie das interventionelle Komplikationsrisiko (Blutung, Dissektion) sich nicht von der Thrombektomie großer Hirnarterien unterscheidet (14, 81). Die aktuelle Datenlage auf niedrigem bis mittleren Evidenzniveau befürwortet die Thrombektomie in isolierten M2- bzw. M3-Mediaastverschlüssen, P1/P2/P3-Posteriorastverschlüssen, A1/A2/A3-Anteriorastverschlüssen als sicheres Verfahren. (21, 52, 53, 63, 66, 74, 75, 97, 101) Die aktuelle Leitlinie der DGN 2021 schließt neuerdings eine Effektivität der endovaskulären Therapie außerhalb bisher gültiger Empfehlungen nicht mehr aus. (79) Die AHA-Guidelines 2018 empfehlen die Durchführung einer Thrombektomie (3.7.4, 3.7.5, Class IIB Recommendation) in selektiven Patienten (relevantes Defizit bzw. tissue at risk) aufgrund des relativ geringen Risikos und guten klinischen Outcome. (74) Unter Berücksichtigung aktueller Empfehlungen zur Thrombektomie wäre zukünftig eine Erweiterung der Trainingsdaten und Fragestellungen an das vorgestellte GLM-Modell denkbar.

Das vorgestellte multiparametrische Vorhersagemodell wird vielen Anforderungen zeitgemäßer Infarktvorhersage gerecht.

Die Ergebnisse können den dynamischen Prozess des Gewebeuntergangs abbilden und können zukünftig einen Beitrag dazu leisten die Therapieentscheidung im Einzelfall zu unterstützen. Im Rahmen unserer Betrachtungen war es möglich, in Abhängigkeit von Zeitintervallen und Behandlungsmethode, ein Risiko/Nutzen-Abwägung zum Beispiel einer endovaskulären Intervention vorzunehmen. Die Ergebnisse zum Rekanalisierungsstatus zeigen den Effekt einer endovaskulären Intervention auf die Infarktgröße. Im Einzelfall zeigt sich ein Therapienutzen weit über die gängigen Zeitfenster hinaus.

Aufgrund von Größe und Charakteristika unseres Patientenkollektivs besteht die Möglichkeit, zukünftige Studienkollektive quantitativ zu unterstützen und zu einer höheren Evidenz beizutragen. Es ist grundsätzlich möglich, unser Vorhersagemodell mit zuvor genannten fehlenden Daten (hinterer Stromkreislauf und distale Verschlüsse) zu trainieren und die Vorhersage- / Modellierungsleistung zu erweitern. Für eine unmittelbare klinische Relevanz und einen klinischen Einsatz bedarf es weiterer Entwicklung. Vor allem bedarf es entsprechender Software für die klinische Umsetzung (ggf. online), sowie weiterer prospektiver Validierung.

Ob eine Verwendung im klinischen Setting nach diesen ersten Ergebnissen möglich ist, ist bis hierher fraglich. Dennoch wird die weitere Anwendung und Fortentwicklung des Modells zeigen, ob der Weg in die Klinik nicht doch in Zukunft möglich ist.

VI GLOSSAR

Englisch	Deutsch	Definition / Verwendung
Confounder	Störfaktor, Störgröße	Störfaktor (nicht zu verwechseln mit Störparameter, oder Störgröße, auch Drittvariable genannt) ist ein Begriff aus der Empirie bei Experimenten. Es sind all jene Faktoren, welche sowohl die abhängige Variable als auch die unabhängige Variable beeinflussen können und nicht manipuliert werden. ¹
(single) Threshold	(einfacher) Schwellenwert / Grenzwert	Hier verwendet im Kontext von Flussparametern der CTP-Bildgebung.
Supervised learning	überwachtes Lernen	Überwachtes Lernen ist ein Teilgebiet des maschinellen Lernens. Mit Lernen ist dabei die Fähigkeit einer künstlichen Intelligenz gemeint, Gesetzmäßigkeiten nachzubilden. ²
binary	binär (syn. dual)	Bsp.: Binärcode 0 1
Imaging / non-imaging parameter	Bildgebungsparameter / nicht-Bildgebungsparameter	Bildgebungsparameter können mittels CT/MRT gewonnen werden. Nicht-Bildgebungsparameter sind z.B. Alter, Geschlecht, Kollateralstatus o.ä.
Nearest neighbour interpolation	Interpolation der nächsten Nachbarn	Die Interpolation der nächsten Nachbarn (auch bekannt als Proximalinterpolation oder, in einigen Zusammenhängen, Punktstichproben) ist eine einfache Methode der multivariaten Interpolation in einer oder mehreren Dimensionen. Bei der Interpolation geht es darum, den Wert einer Funktion für einen nicht gegebenen Punkt in einem bestimmten Raum zu approximieren, wenn der Wert dieser Funktion in Punkten um diesen Punkt herum (in der Nachbarschaft) gegeben ist. Der Algorithmus des nächsten Nachbarn wählt den Wert des nächstgelegenen Punktes aus und berücksichtigt die Werte der benachbarten Punkte überhaupt nicht, was zu einer stückweise konstanten Interpolation führt. Der Algorithmus ist sehr einfach zu implementieren und wird häufig (in der Regel zusammen mit Mipmapping) beim 3D-Rendering in Echtzeit verwendet, um Farbwerte für eine texturierte Oberfläche auszuwählen. ³
Voxel	Volumenelement, Bildpunkt	Voxel (zusammengesetzt aus dem englischen <i>volume</i> <i>vox</i> und <i>el</i> von <i>elements</i>) bezeichnet in der Computergrafik einen Gitterpunkt („Bild“punkt, Datenelement) in einem dreidimensionalen Gitter. Dies entspricht einem Pixel in einem 2D-Bild, einer Rastergrafik. Wie bei Pixeln wird bei Voxeln üblicherweise die Position nicht explizit gespeichert, sondern implizit aus der Position zu anderen Voxeln hergeleitet. ⁴

¹ <https://de.wikipedia.org/wiki/Störfaktor> aufgerufen am 07.12.2021 um 10:30 Uhr

² https://de.wikipedia.org/wiki/Überwachtes_Lernen am 07.12.2021 um 10:30 Uhr

³ https://en.wikipedia.org/wiki/Nearest-neighbor_interpolation aufgerufen am 07.12.2021 um 10:32 Uhr

⁴ <https://de.wikipedia.org/wiki/Voxel> aufgerufen am 07.12.2021 um 10:45 Uhr

VII LITERATUR

1. 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie : 23.-25. Oktober 2014 Gürzenich, Köln. Clin Neuroradiol 2014; 24 Suppl 1:1–106. doi: 10.1007/s00062-014-0331-5.
2. Abels B, Klotz E, Tomandl BF, Kloska SP, Lell MM. Perfusion CT in Acute Ischemic Stroke: A Qualitative and Quantitative Comparison of Deconvolution and Maximum Slope Approach. American Journal of Neuroradiology 2010; 31(9):1690–8. doi: 10.3174/ajnr.A2151.
3. Abels B, Klotz E, Tomandl BF, Villablanca JP, Kloska SP, Lell MM. CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke: A Comparison of 2-Second and 1-Second Temporal Resolution. American Journal of Neuroradiology 2011; 32(9):1632–9. doi: 10.3174/ajnr.A2576.
4. Abels B, Villablanca JP, Tomandl BF, Uder M, Lell MM. Acute stroke: a comparison of different CT perfusion algorithms and validation of ischaemic lesions by follow-up imaging. Eur Radiol 2012; 22(12):2559–67. doi: 10.1007/s00330-012-2529-8.
5. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). Int J Stroke 2017; 12(8):896–905. doi: 10.1177/1747493017701147.
6. Bagher-Ebadian H, Jafari-Khouzani K, Mitsias PD, Lu M, Soltanian-Zadeh H, Chopp M et al. Predicting Final Extent of Ischemic Infarction Using Artificial Neural Network Analysis of Multi-Parametric MRI in Patients with Stroke. PLoS ONE 2011; 6(8):e22626. doi: 10.1371/journal.pone.0022626.
7. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. Neurology 1998; 51(2):418–26. Verfügbar unter: <https://n.neurology.org/content/51/2/418.short>.
8. Berlit P, Klötzsch C, Röther J, Grond M, Rudolf J, Ringelstein EB et al. Vaskuläre Erkrankungen. In: Klinische Neurologie 2012. S. 1055–195.

9. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2016; 15(11):1138–47. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
10. Burton, Paul, Lyle Gurrin, and Peter Sly. Tutorial in biostatistics. Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: an introduction to generalized estimating equations and multi-level mixed modeling. *Stat Med* 17 1998:1261–91.
11. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372(11):1009–18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
12. Cheng B, Golsari A, Fiehler J, Rosenkranz M, Gerloff C, Thomalla G. Dynamics of regional distribution of ischemic lesions in middle cerebral artery trunk occlusion relates to collateral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 31(1):36–40. doi: 10.1038/jcbfm.2010.185.
13. Christian Günster. Schlaganfallversorgung in Deutschland – Inziden in Deutschland – Inzidenz, Wiederaufnahmen, Mortalität und Pflegerisiko im Spiegel von Routinedaten.
14. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater L-A, Nogueira RG, Baxter BW, Levy EI et al. Mechanical Thrombectomy for Isolated M2 Occlusions: A Post Hoc Analysis of the STAR, SWIFT, and SWIFT PRIME Studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37(4):667–72. doi: 10.3174/ajnr.A4591.
15. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Demchuk AM, Goyal M, Hill MD. CT/CT angiography and MRI findings predict recurrent stroke after transient ischemic attack and minor stroke: results of the prospective CATCH study. *Stroke* 2012; 43(4):1013–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.637421.
16. Cuingnet R, Rosso C, Chupin M, Lehericy S, Dormont D, Benali H et al. Spatial regularization of SVM for the detection of diffusion alterations associated with stroke outcome. *Medical Image Analysis* 2011; 15(5):729–37. doi: 10.1016/j.media.2011.05.007.

17. Dani KA, Thomas RG, Chappell FM, Shuler K, MacLeod MJ, Muir KW et al. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: Definitions and thresholds. *Ann Neurol*. 2011; 70(3):384–401. doi: 10.1002/ana.22500.
18. Dani KA, Thomas RGR, Chappell FM, Shuler K, Muir KW, Wardlaw JM. Systematic Review of Perfusion Imaging With Computed Tomography and Magnetic Resonance in Acute Ischemic Stroke: Heterogeneity of Acquisition and Postprocessing Parameters: A Translational Medicine Research Collaboration Multicentre Acute Stroke Imaging Study. *Stroke* 2012; 43(2):563–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.629923.
19. De Silva, D. A., Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS et al. The Benefits of Intravenous Thrombolysis Relate to the Site of Baseline Arterial Occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke* 2010; 41(2):295–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.562827.
20. Desilles J-P, Consoli A, Redjem H, Coskun O, Ciccio G, Smajda S et al. Successful Reperfusion With Mechanical Thrombectomy Is Associated With Reduced Disability and Mortality in Patients With Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score ≤ 6 . *Stroke* 2017; 48(4):963–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015202.
21. Dorn F, Lockau H, Stetefeld H, Kabbasch C, Kraus B, Dohmen C et al. Mechanical Thrombectomy of M2-Occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24(7):1465–70. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305715002062>.
22. Efron B. Estimating the Error Rate of a Prediction Rule: Improvement on Cross-Validation. *Journal of the American Statistical Association* 1983; 78(382):316–31.
23. Flottmann F, Broocks G, Faizy TD, Ernst M, Forkert ND, Grosser M et al. CT-perfusion stroke imaging: a threshold free probabilistic approach to predict infarct volume compared to traditional ischemic thresholds. *Sci Rep* 2017; 7(1):6679. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-06882-w>.
24. Forkert ND, Fiehler J, Suniaga S, Wersching H, Knecht S, Kemmling A. A statistical cerebroarterial atlas derived from 700 MRA datasets. *Methods Inf Med* 2013; 52(6):467–74. doi: 10.3414/ME13-02-0001.

25. Fransen PSS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg, Lucie A, Lingsma H, van der Lugt, Aad et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15(1):2364. doi: 10.1186/1745-6215-15-343.
26. Frederik M. Mader, Reto Schwenke. Schlaganfall S3-Leitlinie; 2020 [Stand: 02.12.2021 um 10:00 Uhr]. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-011_Schlaganfall/053-011_LL_Schlaganfall.pdf.
27. Fueanggan S, Chokchaitam S, Muengtaweepongsa S. Prediction of Ischemic Stroke Area from CT Perfusion images of CBV and CBF based on Digital Image Processing Techniques. In: The 2011 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering: IEEE; 2011.
28. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(11):1019–30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
29. Goyal M, Menon BK, van Zwam, Wim H., Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016; 387(10029):1723–31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
30. Goyal M, Menon BK, van Zwam, Wim H., Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016; 387(10029):1723–31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
31. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): A Phase II MRI-Based 9-Hour Window Acute Stroke Thrombolysis Trial With Intravenous Desmoteplase. *Stroke* 2005; 36(1):66–73. doi: 10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c.
32. Harel NY, Tseng BY. Cerebral perfusion in acute stroke prognostication: Go with the flow, or know with the quo? *Neurology* 2012; 78(23):1811–2. doi: 10.1212/WNL.0b013e318258f867.

33. Haussen DC, Bousslama M, Grossberg JA, Anderson A, Belagage S, Frankel M et al. Too good to intervene? Thrombectomy for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an intention-to-treat analysis. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2017; 9(10):917–21. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012633.
34. Heiss W-D. The concept of the penumbra: can it be translated to stroke management? *International Journal of Stroke* 2010; 5(4):290–5. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00444.x.
35. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono M-L et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44(4):1153–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000604.
36. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 37(07):333–40. doi: 10.1055/s-0030-1248611.
37. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40(5):1557–63. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.535088.
38. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34(8):e109-37. doi: 10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.
39. Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah GV, Deveikis JP et al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications1. *Radiology* 2004; 231(3):632–44. doi: 10.1148/radiol.2313021488.
40. Huang S, Shen Q, Duong TQ. Quantitative prediction of acute ischemic tissue fate using support vector machine. *Brain Research* 2011; 1405:77–84. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.066.
41. Jayaraman MV, Grossberg JA, Meisel KM, Shaikhouni A, Silver B. The clinical and radiographic importance of distinguishing partial from near-complete reperfusion following intra-arterial stroke therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(1):135–9. Verfügbar unter: <http://www.ajnr.org/content/34/1/135.short>.

42. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke: Prognosis and a prediction of the effect of medical treatment on outcome and health care utilization: The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997; 49(5):1335–42. doi: 10.1212/WNL.49.5.1335.
43. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, Miquel MA de, Molina CA, Rovira A et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24):2296–306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
44. Kemmling A, Flottmann F, Forkert ND, Minnerup J, Heindel W, Thomalla G et al. Multivariate dynamic prediction of ischemic infarction and tissue salvage as a function of time and degree of recanalization. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(9):1397–405. doi: 10.1038/jcbfm.2015.144.
45. Kemmling A, Wersching H, Berger K, Knecht S, Groden C, Nölte I. Decomposing the Hounsfield unit: probabilistic segmentation of brain tissue in computed tomography. *Clin Neuroradiol* 2012; 22(1):79–91. doi: 10.1007/s00062-011-0123-0.
46. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292(15):1823–30. doi: 10.1001/jama.292.15.1823.
47. Kidwell CS, Wintermark M, Silva DA de, Schaewe TJ, Jahan R, Starkman S et al. Multiparametric MRI and CT Models of Infarct Core and Favorable Penumbra Imaging Patterns in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2012; 44(1):73–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670034.
48. Koenig M, Kraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heuser L. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke* 2001; 32(2):431–7. doi: 10.1161/01.STR.32.2.431.
49. Koga M, Reutens DC, Wright P, Phan T, Markus R, Pedreira B et al. The Existence and Evolution of Diffusion-Perfusion Mismatched Tissue in White and Gray Matter After Acute Stroke. *Stroke* 2005; 36(10):2132–7. doi: 10.1161/01.STR.0000181066.23213.8f.
50. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B et al. Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections

- From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006; 37(5):1179–83. doi: 10.1161/01.STR.0000217450.21310.90.
51. Konstas A, Goldmakher G, Lee T-Y, Lev M. Theoretic Basis and Technical Implementations of CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke, Part 1: Theoretic Basis. *American Journal of Neuroradiology* 2009; 30(4):662–8. doi: 10.3174/ajnr.A1487.
 52. Kühn AL, Wakhloo AK, Lozano JD, Massari F, Macedo Rodrigues K de, Marosfoi MG et al. Two-year single-center experience with the 'Baby Trevo' stent retriever for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2017; 9(6):541–6. Verfügbar unter: <https://jnis.bmj.com/content/9/6/541>.
 53. Kurre W, Aguilar-Pérez M, Martinez-Moreno R, Schmid E, Bätzner H, Henkes H. Stent Retriever Thrombectomy of Small Caliber Intracranial Vessels Using pREset LITE: Safety and Efficacy. *Clin Neuroradiol* 2017; 27(3):351–60. doi: 10.1007/s00062-016-0497-0.
 54. Lansberg MG, Thijs VN, Hamilton S, Schlaug G, Bammer R, Kemp S et al. Evaluation of the Clinical-Diffusion and Perfusion-Diffusion Mismatch Models in DEFUSE. *Stroke* 2007; 38(6):1826–30. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480145.
 55. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT et al. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40(11):3646–78. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192616.
 56. Ledezma CJ, Wintermark M. Multimodal CT in Stroke Imaging: New Concepts. *Radiologic Clinics of North America* 2009; 47(1):109–16. doi: 10.1016/j.rcl.2008.10.008.
 57. Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, Hunter GJ et al. Utility of Perfusion-Weighted CT Imaging in Acute Middle Cerebral Artery Stroke Treated With Intra-Arterial Thrombolysis:: Prediction of Final Infarct Volume and Clinical Outcome Editorial Comment: Prediction of Final Infarct Volume and Clinical Outcome. *Stroke* 2001; 32(9):2021–8. doi: 10.1161/hs0901.095680.
 58. Maas MB, Furie KL, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM et al. National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2009; 40(9):2988–93. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.555664.

59. McCulloch CE. Generalized Linear Models. *Journal of the American Statistical Association* 2000; 95(452):1320–4. doi: 10.1080/01621459.2000.10474340.
60. Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, Heindel W, Niederstadt T, Schilling M et al. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction Using Computed Tomography-Based Intracranial Volume Reserve Measurements. *Stroke* 2011; 42(12):3403–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.619734.
61. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain* 2009; 132(8):2231–8. doi: 10.1093/brain/awp155.
62. Möhlenbruch M, Stampfl S, Behrens L, Herweh C, Rohde S, Bendszus M et al. Mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute basilar artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(5):959–64. doi: 10.3174/ajnr.A3796.
63. Müller-Eschner M, You S-J, Jahnke K, Kammerer S, Foerch C, Pfeilschifter W et al. Introducing the New 3.5/28 Microstent Retriever for Recanalization of Distal Cerebral Arteries in Acute Stroke: Preliminary Results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42(1):101–9. doi: 10.1007/s00270-018-2039-4.
64. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ et al. White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study. *Radiology* 2008; 247(3):818–25. doi: 10.1148/radiol.2473070551.
65. Natarajan SK, Snyder KV, Siddiqui AH, Ionita CC, Hopkins LN, Levy EI. Safety and Effectiveness of Endovascular Therapy After 8 Hours of Acute Ischemic Stroke Onset and Wake-Up Strokes. *Stroke* 2009; 40(10):3269–74. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.555102.
66. Navia P, Larrea J-A, Pardo E, Arce A, Martínez-Zabaleta M, Díez-González N et al. Initial experience using the 3MAX cerebral reperfusion catheter in the endovascular treatment of acute ischemic stroke of distal arteries. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2016; 8(8):787–90. Verfügbar unter: <https://jn.is.bmj.com/content/8/8/787.short>.

67. Nelder JA, Baker RJ. Generalized Linear Models. In: Kotz S, Read CB, Balakrishnan N, Vidakovic B, Johnson NL, Hrsg. Encyclopedia of Statistical Sciences. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2004.
68. Nguyen, V., Pien, H., Menenzes, N., Lopez, C., Melinosky, C., Wu, O., ... & Karonen, J. Stroke tissue outcome prediction using a spatially-correlated model. Program and Proceedings of PPIC 2008; (8):238–41. Verfügbar unter: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.218.9349&rep=rep1&type=pdf>.
69. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
70. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L et al. Optimal Tmax Threshold for Predicting Penumbra Tissue in Acute Stroke. Stroke 2009; 40(2):469–75. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526954.
71. Peter A. Ringleb, Gerhard F. Hamann, Joachim Röther, Olav Jansen, Christoph Groden. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015: Rekanalisierende Therapie; 2015 [Stand: 02.12.2021 um 10:30]. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2015/10/030140_LL_akuter-ischaemischer-schlaganfall_final.pdf.
72. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC et al. 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. Stroke 2015; 46(10):3020–35. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
73. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018; 49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
74. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American

- Stroke Association. Stroke 2018; 49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
75. Premat K, Bartolini B, Baronnet-Chauvet F, Shotar E, Degos V, Muresan P et al. Single-Center Experience Using the 3MAX Reperfusion Catheter for the Treatment of Acute Ischemic Stroke with Distal Arterial Occlusions. Clin Neuroradiol 2018; 28(4):553–62. doi: 10.1007/s00062-017-0594-8.
 76. Prof. Dr. med. Darius G. Nabavi, Chefarzt der Klinik für Neurologie mit Stroke Unit Vivantes Klinikum Neukölln. Bildgebung beim akuten Schlaganfall [Stand: 11.02.2021 um 14:00 Uhr]. Verfügbar unter: <https://www.schlaganfallallianz.de/patienteninformationen/expertenrat-schlaganfall/akutphase>.
 77. Rai AT, Raghuram K, Carpenter JS, Domico J, Hobbs G. Pre-intervention cerebral blood volume predicts outcomes in patients undergoing endovascular therapy for acute ischemic stroke. Journal of NeuroInterventional Surgery 2012. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010293.
 78. Rekik I, Allasonnière S, Carpenter TK, Wardlaw JM. Medical image analysis methods in MR/CT-imaged acute-subacute ischemic stroke lesion: Segmentation, prediction and insights into dynamic evolution simulation models. A critical appraisal. NeuroImage: Clinical 2012; 1(1):164–78. doi: 10.1016/j.nicl.2012.10.003.
 79. Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O. et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021 [Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie]; 2021 [Stand: 12.12.2021 um 17:30 Uhr]. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030_046_II_akuttherapie_ischaemischer_schlaganfall_2021.pdf.
 80. Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ, Vestergaard-Poulsen P, Andersen G, Sakoh M et al. Viability Thresholds of Ischemic Penumbra of Hyperacute Stroke Defined by Perfusion-Weighted MRI and Apparent Diffusion Coefficient. Stroke 2001; 32(5):1140–6. doi: 10.1161/01.STR.32.5.1140.
 81. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-

- analysis of individual patient-level data. *The Lancet Neurology* 2018; 17(10):895–904. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30242-4.
82. Rowley HA, Roberts TPL. Clinical Perspectives in Perfusion: Neuroradiologic Applications. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2004; 15(1):28. Verfügbar unter: https://journals.lww.com/topicsinmri/fulltext/2004/02000/clinical_perspectives_in_perfusion_4.aspx.
 83. Santichai Fueanggan and Somchart Chokchaitam SM. Prediction of Ischemic Stroke Area from CT perfusion images of CBV and CBF Based on Digital Image Processing Techniques 2011.
 84. Sasaki M, Kudo K, Honjo K, Hu J-Q, Wang H-B, Shintaku K. Prediction of infarct volume and neurologic outcome by using automated multiparametric perfusion-weighted magnetic resonance imaging in a primate model of permanent middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 31(2):448–56. doi: 10.1038/jcbfm.2010.106.
 85. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24):2285–95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
 86. Schaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, Hoh B, Schwamm LH, Koroshetz W et al. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *American Journal of Neuroradiology* 2006; 27(1):20–5. Verfügbar unter: <http://www.ajnr.org/content/27/1/20.short>.
 87. Shen Q, Duong TQ. Quantitative prediction of ischemic stroke tissue fate. *NMR Biomed.* 2008; 21(8):839–48. doi: 10.1002/nbm.1264.
 88. Silvennoinen H, Hamberg L, Lindsberg P, Valanne L, Hunter G. CT Perfusion Identifies Increased Salvage of Tissue in Patients Receiving Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator within 3 Hours of Stroke Onset. *American Journal of Neuroradiology* 2008; 29(6):1118–23. doi: 10.3174/ajnr.A1039.
 89. Sorensen AG, Copen WA, Østergaard L, Buonanno FS, Gonzalez RG, Rordorf G et al. Hyperacute Stroke: Simultaneous Measurement of Relative Cerebral Blood Volume,

- Relative Cerebral Blood Flow, and Mean Tissue Transit Time. *Radiology* 1999; 210(2):519–27. doi: 10.1148/radiology.210.2.r99fe06519.
90. Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2011.
 91. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet* 2004; 363(9411):768–74. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
 92. Thijs VN, Adami A, Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Marks MP, Albers GW. Relationship between severity of MR perfusion deficit and DWI lesion evolution. *Neurology* 2001; 57(7):1205–11. doi: 10.1212/WNL.57.7.1205.
 93. Thomas Truelsen, Stephen Begg, Colin Mathers. The Global Burden of Cerebrovascular Disease; 2006. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/profile/stephen-begg/publication/228551377_the_global_burden_of_cerebrovascular_disease.
 94. Traystman RJ. Animal models of focal and global cerebral ischemia. *ILAR J* 2003; 44(2):85–95. doi: 10.1093/ilar.44.2.85.
 95. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13(6):581–98. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01138.x.
 96. Turk AS, Nyberg EM, Chaudry MI, Turner RD, Magarik JA, Nicholas JS et al. Utilization of CT perfusion patient selection for mechanical thrombectomy irrespective of time: a comparison of functional outcomes and complications. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2012. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010452.
 97. Vargas J, Spiotta AM, Fargen K, Turner RD, Chaudry I, Turk A. Experience with A Direct Aspiration First Pass Technique (ADAPT) for Thrombectomy in Distal Cerebral Artery Occlusions Causing Acute Ischemic Stroke. *World Neurosurgery* 2017; 99:31–6. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875016311834>.

98. Wardlaw JM. Neuroimaging in acute ischaemic stroke: insights into unanswered questions of pathophysiology. *Journal of Internal Medicine* 2010; 267(2):172–90. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02200.x.
99. Wardlaw JM. Neuroimaging in acute ischaemic stroke: insights into unanswered questions of pathophysiology. *Journal of Internal Medicine* 2010; 267(2):172–90. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02200.x.
100. Weimar C, Glahn J, von Reutern, G. M., Kloth A, Busse O, Diener HC. Behandlung des ischämischen Schlaganfalls in 14 neurologischen Stroke Units. *Der Nervenarzt* 2002; 73(4):342–8. doi: 10.1007/s00115-002-1278-3.
101. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, Alger JR, Bammer R, Baron JC et al. Acute Stroke Imaging Research Roadmap. *Stroke* 2008; 39(5):1621–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.512319.
102. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D et al. Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra: Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke. *Stroke* 2006; 37(4):979–85. doi: 10.1161/01.STR.0000209238.61459.39.
103. Wu O, Christensen S, Hjort N, Dijkhuizen RM, Kucinski T, Fiehler J et al. Characterizing physiological heterogeneity of infarction risk in acute human ischaemic stroke using MRI. *Brain* 2006; 129(Pt 9):2384–93. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article/129/9/2384/332521>.
104. Wu O, Dijkhuizen RM, Sorensen AG. Multiparametric magnetic resonance imaging of brain disorders. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2010; 21(2):129–38. doi: 10.1097/RMR.0b013e31821e56c2.
105. Wu O, Koroshetz WJ, Ostergaard L, Buonanno FS, Copen WA, Gonzalez RG et al. Predicting Tissue Outcome in Acute Human Cerebral Ischemia Using Combined Diffusion- and Perfusion-Weighted MR Imaging. *Stroke* 2001; 32(4):933–42. doi: 10.1161/01.STR.32.4.933.
106. Wu O, Sumii T, Asahi M, Sasamata M, Ostergaard L, Rosen BR et al. Infarct prediction and treatment assessment with MRI-based algorithms in experimental

- stroke models. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27(1):196–204. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600328.
107. Yeo LLL, Ho R, Paliwal P, Rathakrishnan R, Sharma VK. Intravenously administered tissue plasminogen activator useful in milder strokes? A meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(8):2156–62. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105230571400192X>.
 108. Yoo AJ, Barak ER, Copen WA, Kamalian S, Gharai LR, Pervez MA et al. Combining Acute Diffusion-Weighted Imaging and Mean Transmit Time Lesion Volumes With National Institutes of Health Stroke Scale Score Improves the Prediction of Acute Stroke Outcome. *Stroke* 2010; 41(8):1728–35. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582874.
 109. Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH et al. Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy. *Stroke* 2012; 43(5):1323–30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639401.
 110. Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A, Patrie JT, Xin W, Eskandari A et al. Computed Tomography Workup of Patients Suspected of Acute Ischemic Stroke: Perfusion Computed Tomography Adds Value Compared With Clinical Evaluation, Noncontrast Computed Tomography, and Computed Tomography Angiogram in Terms of Predicting Outcome. *Stroke* 2013; 44(4):1049–55. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.674705.

VIII DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Jens Fiehler, Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention am Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, der mir während meines Humanmedizinstudiums an der Universität Hamburg die Möglichkeit gegeben hat, die Arbeit im Core-Lab und diese Doktorarbeit unter seiner Leitung zu beginnen.

Herrn Prof. Dr. med. André Kemmling, ärztlicher Direktor der Klinik für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Marburg, danke ich ganz besonders für die Themenstellung, die langjährige Betreuung und die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung an der Universität zu Lübeck zu vollenden. Danke für eine anhaltende Diskussions- und Hilfsbereitschaft allen beruflichen und privaten Veränderungen zum Trotz. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonderen Dank sagen möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe im „Core-Lab“ des Uniklinikums Hamburg-Eppendorf für die freundschaftlich-dynamische Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Bei meiner Ehefrau, meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte, liebevolle und sehr geduldige Unterstützung während dieser Dissertation bedanken. Ohne eure Unterstützung wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.